

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

Sovremennââ terapiâ psihicheskikh rasstrojstv / Sovrem. ter. psih. rasstrojstv

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4/2024

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,
заслуженный деятель науки РФ, профессор
Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

Аведисова А.С. (Москва)	Avedisova A.S. (Moscow)
Александровский Ю.А. (Москва)	Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Алтынбеков С.А. (Казахстан)	Altynbekov S.A. (Kazakhstan)
Ангст Ж. (Швейцария)	Angst J. (Switzerland)
Барденштейн Л.М. (Москва)	Bardenstein L.M. (Moscow)
Биттер И. (Венгрия)	Bitter I. (Hungary)
Гаряня Н.Г. (Москва)	Garanyan N.G. (Moscow)
Горобец Л.Н. (Москва)	Gorobets L.N. (Moscow)
Грюнзе Х. (Германия)	Grunze H. (Germany)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)	Zvartau E.E. (St. Petersburg)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)	Ivanov M.V. (St. Petersburg)
Казаковцев Б.А. (Москва)	Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Кибитов А.О. (Москва)	Kibitov A.O. (Moscow)
Краснов В.Н. (Москва)	Krasnov V.N. (Moscow)
Крок М.-А. (Франция)	Crocq M.-A. (France)
Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)	Krupitsky E.M. (St. Petersburg)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)	Mazo G.E. (St. Petersburg)
Малин Д.И. (Москва)	Malin D.I. (Moscow)
Недува А.А. (Израиль)	Neduva A.A. (Israel)
Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)	Neznanov N.G. (St. Petersburg)
Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)	Petrova N.N. (St. Petersburg)
Поюровский М. (Израиль)	Poyurovsky M. (Israel)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)	Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Смилевич А.Б. (Москва)	Smulevich A.B. (Moscow)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)	Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Усов Г.М. (Омск)	Usov G.M. (Omsk)
Холмогорова А.Б. (Москва)	Kholmogorova A.B. (Moscow)
Цукарзи Э.Э. (Москва)	Tsukarzi E.E. (Moscow)
Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)	Shamrey V.K. (St. Petersburg)

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

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

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3

Московский НИИ психиатрии

проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит во 2-й квартал рекомендованного ВАК РФ
перечня изданий для публикации материалов диссертаций,
индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ
(Российский индекс научного цитирования, <http://www.elibrary.ru>),
Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ),
<https://doaj.org> и представлен на сайте Российского общества психиатров
(<http://www.psychiatr.ru>)

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND
(CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International)
«С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0
Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

Издатель: Индивидуальный предприниматель Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 1338

Отпечатано в ООО «Типография А1»

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

СОДЕРЖАНИЕ/CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

Наблюдательное исследование применения психофармакотерапии у пациентов с нервной анорексией с экстремально низким весом при лечении в стационаре <i>Карпенко О.А., Сюняков Т.С., Александрия А.К., Мазурова Е.В., Николкина Ю.А., Андрианова О.В., Гильмутдинова Л.Г., Шахова Е.В., Шафаренко А.А., Сатьянова Л.С., Костюк Г.П.</i>	2	An Observational Study of Psychopharmacotherapy for Extremely Underweight Inpatients with Anorexia Nervosa <i>Karpenko O.A., Syunyakov T.S., Aleksanian A.K., Mazurova E.V., Nikolkina Yu. A., Andrianova O.V., Gilmutdinova L.E., Shakhova E.V., Shafarenko A.A., Satyanova L.S., Kostyuk G.P.</i>	2
Терапевтический лекарственный мониторинг феназепема для индивидуализации фармакотерапии синдрома отмены алкоголя <i>Мирошниченко И.И., Кузьмин И.И., Иващенко Д.В.</i>	15	Therapeutic Drug Monitoring of Phenazepam as Part of the Individualization of the Pharmacotherapy of Alcohol Withdrawal Syndrome <i>Miroshnichenko I. I., Kuzmin I. I., Ivashchenko D. V.</i>	15

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ОБЗОРЫ

GENERAL THERAPEUTIC ISSUES AND REVIEWS

Факторы нейровоспаления и когнитивный дефицит при рекуррентной депрессии: поиски патогенетических и терапевтических мишеней <i>Янушко М.Г., Шаманина М.В.</i>	22	Neuroinflammation Factors and Cognitive Deficits in Recurrent Depression: the Search for Pathogenetic and Therapeutic Targets <i>Yanushko M.G., Shamanina M.V.</i>	22
Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина <i>Сосин Д.Н., Хасанова А.К., Мошевитин С.Ю., Мосолов С.Н.</i>	30	Pharmacogenetic Predictors of Clozapine Metabolic Disturbances <i>Sosin D.N., Khasanova A.K., Moshevitin S.U., Mosolov S.N.</i>	30

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

NEW MEDICINES

Карипразин в амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями <i>Селиванов Г.Ю., Бохан Н.А., Шушпанова О.В., Отмахов А.П., Семина О.В., Блонский К.А., Сальников А.А.</i>	43	Cariprazine in Outpatient Therapy of Schizophrenia Comorbid with Chemical Addictions <i>Selivanov G.Yu., Bokhan N.A., Shushpanova O.V., Otmakhov A.P., Semina O.V., Blonsky K.A., Salnikov A.A.</i>	43
Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства <i>Медведев В.Э.</i>	55	Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder <i>Medvedev V.E.</i>	55

ПРАКТИКА

PRACTICE

Актуальные проблемы диагностики и терапии обсессивно-компульсивного расстройства <i>Петелин Д.С., Аведисова А.С., Иващенко Д.В., Медведев В.Э., Менделевич В.Д., Сиволоп Ю.П., Усов Г.М.</i>	67	Actual Problems of diagnosis and Therapy of Obsessive-Compulsive Disorder <i>Petelin D.S., Avedisova A.S., Ivashchenko D.V., Medvedev V.E., Mendelevich V.D., Sivolap Yu.P., Usov G.M.</i>	67
Диагностика и терапия поздних дискинезий <i>Первая Д.В.</i>	77	Diagnostics and Therapy of Tardive Dyskinesias (Syndrome) <i>Pervaya D.V.</i>	77

Наблюдательное исследование применения психофармакотерапии у пациентов с нервной анорексией с экстремально низким весом при лечении в стационаре

О.А. Карпенко, Т.С. Сюняков, А.К. Алексанян, Е.В. Мазурова, Ю.А. Николкина,
О.В. Андрианова, Л.Г. Гильмутдинова, Е.В. Шахова, А.А. Шафаренко, Л.С. Сатьянова, Г.П. Костюк

ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Доказательная база в отношении тактики лечения больных нервной анорексией (НА) с экстремально низким весом на сегодняшний день отсутствует, тем не менее такие пациенты обращаются в психиатрические учреждения за медицинской помощью. Существует потребность в накоплении данных по подходам к лечению таких пациентов.

Цель — проанализировать наиболее частые назначения психофармакотерапии у больных НА с экстремально низким индексом массы тела (ИМТ < 13 кг/м²) при лечении в круглосуточном стационаре и оценить результаты лечения на момент выписки из стационара и через 1–2 года после выписки.

Методы. Ретроспективный анализ историй болезни ($n = 47$) с оценкой состояния пациентов в катамнезе (1–2 года). Результаты лечения оценивали по следующим параметрам: ИМТ при выписке и в катамнезе, занятость, качество жизни, удовлетворенность лечением, смертность. Качество жизни оценивали при катамнестическом обследовании с помощью опросника качества жизни Всемирной организации здравоохранения, краткая версия (ВОЗКЖ-26). Удовлетворенность лечением оценивали с помощью опросника «Удовлетворенность стационарным лечением».

Результаты. Все пациенты получали комплексную терапию, из антипсихотиков наиболее часто применяли оланзапин (54,5 %), из антидепрессантов — мirtазапин (57,1 %), гидроксизин применяли у 55,3 % пациентов. При выписке ИМТ составило более 16 кг/м² у 63,8 % пациентов, при катамнестическом наблюдении — у 72,7 %. Все пациенты были живы на момент катамнестического обследования, 88,9 % работали или учились. Индекс массы тела при выписке отрицательно коррелировал с возрастом пациентов ($r = -0,29$, $p < 0,05$) и продолжительностью болезни ($r = -0,31$, $p < 0,05$), при катамнестическом наблюдении этих корреляций не отмечалось. Результаты, полученные с помощью ВОЗКЖ-26, превышали популяционные нормы, удовлетворенность лечением в стационаре была более 70 %.

Выводы. Оланзапин, мirtазапин и гидроксизин являются наиболее часто назначаемыми препаратами при терапии больных НА с экстремально низким весом. Существует необходимость рандомизированных контролируемых исследований по применению психофармакотерапии при НА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нервная анорексия, тяжелая форма нервной анорексии, экстремально низкий вес, психофармакотерапия, оланзапин, мirtазапин

КОНТАКТЫ: Карпенко Ольга Анатольевна, drkarpenko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0958-0596
Сюняков Тимур Сергеевич, sjunja@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4334-1601
Алексанян Андрей Корюнович, al3xray001@gmail.com, ORCID: 0009-0006-0060-0374
Мазурова Евгения Владимировна, dr.mazurova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7158-9041
Николкина Юлия Аркадьевна, yliya13@yandex.ru, ORCID: 0009-0009-3001-1505
Андрианова Ольга Владиславовна, andrianowaolya@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-0970-4932
Гильмутдинова Лаура Эдуардовна, louyakimova99@gmail.com, ORCID: 0009-0007-2510-3128
Шахова Екатерина Валерьевна, nency_spaidget@mail.ru, ORCID: 0009-0000-9107-3026
Шафаренко Алексей Александрович, lapedot@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5911-9992
Сатьянова Людмила Степановна, lsatyanova@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-2510-3128
Костюк Георгий Петрович, kgr@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3073-6305

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Карпенко О.А., Сюняков Т.С., Алексанян А.К., Мазурова Е.В., Николкина Ю.А., Андрианова О.В., Гильмутдинова Л.Г., Шахова Е.В., Шафаренко А.А., Сатьянова Л.С., Костюк Г.П. Наблюдательное исследование применения психофармакотерапии у пациентов с нервной анорексией с экстремально низким весом при лечении в стационаре // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 2–13. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.29.70.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено в рамках государственного задания «Комплексное лечение больных с тяжелыми формами анорексии у взрослых» (ЕГИСУ НИОКТР, рег. № 123031600073-0).

An Observational Study of Psychopharmacotherapy for Extremely Underweight Inpatients with Anorexia Nervosa

O.A. Karpenko, T.S. Syunyakov, A.K. Aleksanian, E.V. Mazurova, Yu. A. Nikolkina, O.V. Andrianova, L.E. Gilmudtinova, E.V. Shakhova, A.A. Shafarenko, L.S. Satyanova, G.P. Kostyuk

Mental-health Clinic No.1 named after N.A. Alexeev of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. There is a lack of evidence on psychopharmacological treatment for patients with extreme anorexia nervosa (AN); however, these patients seek medical help in mental health settings. There is a need for information on treatment approaches for this group of patients.

Objective – to analyze psychopharmacological treatment patterns of inpatients with AN with extremely low body mass index (BMI) < 13 kg/m² during hospital treatment and to assess treatment outcomes in 1–2 years after hospital discharge.

Methods. Retrospective medical chart review ($n = 47$) with patient follow-up assessment at 1–2 years after discharge. Treatment outcomes were assessed using: body mass index (BMI) at discharge and follow-up, occupation, quality of life (QoL), satisfaction with treatment, mortality. Quality of life was assessed using World Health Organization Quality of Life Questionnaire (brief version). Treatment satisfaction was assessed using Satisfaction with Hospital Treatment Questionnaire.

Results. All patients received complex therapy; olanzapine was the most frequently prescribed antipsychotic (54.5 %), mirtazapine was the most frequently used antidepressant (57.1 %), and hydroxyzine was used in 55.3 % of patients. At the discharge 63.8% patients achieved BMI > 16 kg/m² and 72.7 % had BMI > 16 kg/m² at the follow-up. All patients were alive at the time of follow-up, 88.9 % were occupied. Age and illness duration negatively correlated with BMI at discharge ($r = -0.29$ and $r = -0.31$, respectively, $p < 0.05$), but not with BMI at follow-up. Quality of life exceeded the population norms. Patients were highly satisfied with the hospital treatment (satisfaction rates exceeded 70 %).

Conclusion. Olanzapine, mirtazapine and hydroxyzine are the most commonly prescribed drugs for the treatment of extremely underweight patients with AN. There is a need for randomized controlled trials of psychopharmacological treatment of AN.

KEYWORDS: anorexia nervosa, severe anorexia nervosa, extremely low weight, psychopharmacology, olanzapine, mirtazapine

CONTACTS: Karpenko Olga Anatolievna, drkarpenko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0958-0596
Timur Sergeevich Syunyakov, sjunja@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4334-1601
Andrei Koryunovich Aleksanian, al3xray001@gmail.com, ORCID: 0009-0006-0060-0374
Evgenia Vladimirovna Mazurova, dr.mazurova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7158-9041
Yulia Arkadyevna Nikolkina, yliya13@yandex.ru, ORCID: 0009-0009-3001-1505
Andrianova Olga Vladislavovna, andrianowaolya@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-0970-4932
Laura Eduardovna Gilmudtinova, louyakimova99@gmail.com, ORCID: 0009-0007-2510-3128
Ekaterina Valeryevna Shakhova, nency_spaidget@mail.ru, ORCID: 0009-0000-9107-3026
Alexey Alexandrovich Shafarenko, lapedot@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5911-9992
Ludmila Stepanovna Satyanova, lsatyanova@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-2510-3128
George Petrovich Kostyuk, kgr@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3073-6305

CITATION: Karpenko O.A., Syunyakov T.S., Aleksanian A.K., Mazurova E.V., Nikolkina Yu. A., Andrianova O.V., Gilmudtinova L.E., Shakhova E.V., Shafarenko A.A., Satyanova L.S., Kostyuk G.P. An Observational Study of Psychopharmacotherapy for Extremely Underweight Inpatients with Anorexia Nervosa // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2024. – No. 4. – Pp. 2–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.29.70.001 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was performed within the framework of the state task "Complex treatment of patients with severe forms of anorexia in adults" (EGISU NIOCTR, reg. No. 123031600073-0).

Введение

Разработка принципов лечения нервной анорексии (НА) у пациентов с экстремально низким весом является актуальной проблемой, но доказательная база в отношении методов лечения подобных пациентов отсутствует [1]. На сегодняшний день также нет единого мнения, какой вес следует считать экстремально низким.

В Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5) экстремальная масса тела определяется при индексе массы тела (ИМТ) менее 15 кг/м² [2], в Международной статистической классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) диагноз «нервная анорексия с опасно сниженным весом» устанавливается при ИМТ < 14 кг/м² [3], Королевский

колледж психиатров определяет экстремальную массу тела при ИМТ < 13 кг/м² [4]. Существует и другой подход к оценке тяжести НА — помимо значений ИМТ дополнительно учитывают продолжительность заболевания больше 3 лет, а также отсутствие ответа на применение как минимум двух курсов лечения [5, 6], что нашло свое отражение в термине «тяжелая и стойкая нервная анорексия» (англ. severe and enduring anorexia nervosa).

Значимость изучения НА с экстремально низким весом связана с высоким уровнем смертности пациентов [7], а также с угрожающими жизни соматическими осложнениями [8], необходимостью особых условий лечения и участия в нем полипрофессиональной команды специалистов [9].

Исследования терапевтических подходов у этой группы пациентов в основном сосредоточены либо

на лечении соматических осложнений [8, 10, 11], либо на психотерапевтических методах лечения [12, 13]. Данные об эффективности психофармакотерапии при лечении НА по данным последних рекомендаций Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (World Federation of Societies of Biological Psychiatry — WFSBP) ограничены оланзапином [14]. Отметим, что в упомянутых клинических рекомендациях пациенты с экстремально низкой массой тела отдельно не выделяются. Существуют предупреждения о потенциальном риске применения психофармакотерапии при НА из-за возможных медицинских осложнений [15], тем не менее, на практике врачи-психиатры назначают психотропные препараты, особенно в стационарных условиях [16, 17].

Предпринимаются попытки обосновать применение лекарственных препаратов на основании их нейробиологических свойств [18]. Однако доказательная база у такого рода данных недостаточна, что не позволяет выработать на их основе практические рекомендации по применению лекарственной терапии при расстройствах пищевого поведения (РПП), особенно НА [19]. В связи с отсутствием научно обоснованных данных рекомендуется принимать решение о применении психофармакотерапии при РПП индивидуально с учетом клинических особенностей каждого пациента [20] и информировать пациентов о назначении препаратов офф-лейбл [21].

В связи с описанными проблемами подходы к лечению НА с экстремально низким весом на сегодняшний день крайне разнородны, базируются преимущественно на мнениях экспертов и зависят от ресурсов учреждения, в котором оказывается помощь [1]. В такой ситуации информация из клинической практики о лечении НА с экстремально низким весом и исходах лечения может стать ценным дополнением к имеющимся данным.

Цель — проанализировать наиболее частые назначения психофармакотерапии у пациентов с НА с экстремально низким ИМТ ($< 13 \text{ кг/м}^2$) при лечении в круглосуточном стационаре и оценить результаты лечения на момент выписки из стационара и через 1–2 года после выписки. Вторичная цель состояла в выявлении факторов, которые могли повлиять на результаты лечения.

Гипотеза: уровень ИМТ во время и через 1–2 года после выписки коррелирует с продолжительностью стационарного лечения, длительностью заболевания и наличием сопутствующих психических расстройств. Качество жизни (КЖ) и удовлетворенность лечением различаются у пациентов с разным уровнем ИМТ.

Методы

Дизайн

Наблюдательное натуралистическое исследование с ретроспективным анализом медицинских карт пациентов стационара с последующей оценкой состояния этих пациентов через 1–2 года после выписки.

Участники исследования и место проведения

В исследование были включены все пациенты обоих полов с диагнозом НА ($n = 47$) и ИМТ $< 13 \text{ кг/м}^2$, которые были госпитализированы в 2021–2022 гг. в стационарное отделение Клиники расстройств пищевого поведения (КРПП). Диагноз «нервная анорексия» (F50.0) устанавливались в соответствии с критериями Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [22] квалифицированными врачами-психиатрами КРПП. Критерием невключения не было.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Психиатрической клинической больницы № 1 имени Н.А. Алексеева, Москва (протокол № 2 от 9 марта 2023 г.) и проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации. Все пациенты на этапе катамнестического обследования выразили добровольное согласие на участие в исследовании.

Клиника расстройств пищевого поведения — специализированное отделение для лечения совершеннолетних пациентов с РПП. Пациенты с ИМТ $< 16 \text{ кг/м}^2$ лечатся в круглосуточном стационаре с последующей маршрутизацией в дневной стационар и амбулаторное отделение, пациенты с ИМТ $\geq 16 \text{ кг/м}^2$ могут приступить к лечению в рамках как круглосуточного, так и дневного стационара. На каждом этапе помощь оказывает мультидисциплинарная команда специалистов.

Процедуры исследования

Для получения клинических и социально-демографических данных за период стационарного лечения были проанализированы истории болезни пациентов.

Вес и рост регистрировали при поступлении, каждый месяц в процессе стационарного лечения и при выписке из стационара, расчет ИМТ проводили по формуле $\text{ИМТ} = \text{Вес, кг} / (\text{Рост, м})^2$. Социально-демографические данные включали возраст, пол и занятость (работа/учеба). Собирали информацию о продолжительности заболевания, количестве госпитализаций, койко-дней последнего стационарного лечения и продолжительности лечения в КРПП.

Клинические данные включали информацию о наличии второго диагноза психиатрического профиля (его устанавливала комиссия врачей-психиатров в случае несомненных клинических проявлений, отличных от НА), психофармакотерапии (лекарственные препараты и дозы) и количестве килокалорий в сутки.

В мае 2023 г. пациенты проходили катамнестическое обследование в форме телефонного интервью либо лично во время планового визита на прием. Если пациент не отвечал на звонок, информацию о его занятости и текущем весе получали у родственников, также оценивали наличие летальных исходов.

При катамнестическом обследовании пациенты заполняли Опросник качества жизни Всемирной

организации здравоохранения (краткая версия) (ВОЗКЖ-26) [23] и Опросник удовлетворенности стационарным лечением [24].

В ВОЗКЖ-26 используется оценка ответов по 5-балльной шкале Лайкерта на основании самоотчета пациентов, которые объединяются в четыре домена с максимальными значениями 100 баллов: 1) физическое и психологическое благополучие; 2) самовосприятие; 3) микросоциальная поддержка; 4) социальное благополучие. Два первых пункта опросника («Общее качество жизни» и «Общее состояние здоровья») оценивают отдельно, максимальный балл 5. Чем выше итоговые баллы, тем выше КЖ.

Опросник удовлетворенности стационарным лечением — это самоопросник уровня удовлетворенности пациентом лечением в психиатрической больнице. Ответы оцениваются по 4-балльной шкале Лайкерта и объединяются в четыре шкалы: 1) удовлетворенность результатами лечения; 2) удовлетворенность отношениями между врачом и пациентом; 3) удовлетворенность условиями; 4) удовлетворенность отсутствием стигматизации. Чем выше итоговые баллы, тем выше удовлетворенность лечением.

В качестве целевого показателя успешности стационарного лечения было выбрано значение ИМТ ≥ 16 кг/м². Нормальный ИМТ определяли в соответствии с критериями МКБ-10, он составлял от 17,5 кг/м² [22]. Сопоставление КЖ и удовлетворенности пациентов лечением в стационаре проводили между тремя группами пациентов, выделенными на основании значений ИМТ в катанезе (ИМТ < 16 кг/м², ИМТ 16–17,4 кг/м², ИМТ > 17,4 кг/м²).

Статистический анализ

Характеристику выборки и отдельных групп пациентов получали с помощью описательной статистики. Для непрерывных переменных использовали средние значения M со стандартными отклонениями SD (англ. standard deviation, SD), медианы Me с 1-м и 3-м квартилями Q_1 и Q_3 , а для категориальных переменных — частоты и проценты.

Для оценки динамики ИМТ были рассчитаны изменения ИМТ (Δ ИМТ) между контрольными замерами и показателями при поступлении. Значения ИМТ и Δ ИМТ, а также показатели КЖ и удовлетворенности лечением были сопоставлены между группами с ис-

пользованием теста Краскела — Уоллиса, за которым последовало попарное сравнение между группами с поправкой Данна на множественное сравнение. Для межгрупповых сравнений категориальных переменных применяли критерий Пирсона (распределение χ^2 с числом степеней свободы df). Для оценки связи между числовыми переменными был использован корреляционный анализ Спирмена. Корреляционный анализ проводили с максимально возможным сохранением данных с попарным удалением пропущенных случаев. Все типы тестов выполняли при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программы Lumivero (2023) «Решение для статистики и анализа данных» (XLSTAT), <https://www.xlstat.com/en>.

Результаты

Характеристика выборки

Были проанализированы истории болезни 47 пациентов ($n = 44$ женщины), 36 пациентов прошли повторное обследование ($n = 33$ женщины) в мае 2023 г. через 1–2 года после выписки из стационара. Не прошли последующее наблюдение 11 пациентов: 10 человек не отвечали на телефонные звонки, а один пациент был повторно госпитализирован в стационарное отделение КРПП. Среди тех, кто не ответил на телефонный звонок, все пациенты, согласно сообщению их родственников, были живы.

Возраст участников $Me(Q_1; Q_3) = 22 (20; 28)$ лет, ИМТ $Me(Q_1; Q_3) = 11,5 (10,6; 12,3)$ кг/м², продолжительность заболевания на момент поступления $Me(Q_1; Q_3) = 4 (3; 9)$ лет и только у 9 (19,1 %) пациентов составила менее 3 лет.

Длительность стационарного лечения составила $Me(Q_1; Q_3) = 66 (57; 83)$ дней.

Пациенты выборки были разделены по возрасту на 3 группы. Были выделены пациенты подросткового возраста (18–19 лет, $n = 16$), разделение до 26 лет (20–25 лет, $n = 17$) и после (≥ 26 лет, $n = 14$) проведено на основании одного из возрастных критериев «молодых взрослых» [25].

Информация о характеристиках выборки представлена в табл. П1 в дополнительных материалах (см. табл. П1 в электронном приложении по ссылке: <https://psypharma.ru/prilozhenie1>). При сравнении групп отмечались статистически значимые различия по продолжительности заболевания, ИМТ на момент

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов разных возрастных групп со значимыми различиями

Table 1. Clinical characteristics of patients from different age groups with significant differences

Параметр	18–20 лет ($n = 16$)			21–25 лет ($n = 17$)			26+ лет ($n = 14$)			$\chi^2 (df)$	p
	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3		
Длительность заболевания (лет)	3	2	4	4	3	8	12,5	5	21,3	16,31 (2)	< 0,001
ИМТ при поступлении в стационар (кг/м ²)	12,2	11,4	12,5	11,4	10,5	12,1	11,4	10,2	12	6,15 (2)	< 0,05
Длительность наблюдения в КРПП (месяцы)	10	5,5	18	9	5	11,5	3	2,5	7,5	6,74 (2)	< 0,05

поступления и продолжительности лечения в КРПП (см. табл. 1). Различий между другими переменными выявлено не было.

В основном лечение в КРПП проводили после самостоятельного обращения ($n = 20$, 42,55 %) или по инициативе родителей ($n = 20$, 42,55 %), у 3 (6,38 %) человек лечение инициировано партнером или прочими родственниками, 3 (6,38 %) были госпитализированы недобровольно, 1 (2,13 %) был направлен из больницы общего профиля.

Все пациенты прошли клиническое обследование комиссией врачей-психиатров. У 22 (46,8 %) не было каких-либо сопутствующих психических расстройств. У 9 (19,1 %) был диагностирован депрессивный эпизод (F32), у 1 (2,12 %) — соматоформное расстройство (F45), у 3 (6,38 %) — наркомания в анамнезе (F1x.1), у 4 (8,5 %) — шизотипическое расстройство (F21), у 1 (2,12 %) — шизоаффективное расстройство (F25) и у 1 (2,12 %) пациента развился психотический эпизод вследствие метаболических нарушений (F06.0), у 2 (4,25 %) — эпилепсия, у 3 (6,38 %) — эмоционально неустойчивое расстройство личности (F60.3) и у 1 (2,12 %) — легкое когнитивное расстройство (F06.7).

У всех пациентов наблюдались тяжелая белково-энергетическая недостаточность и полиорганная дисфункция.

Все пациенты получали парентеральное питание и пероральное лечебное питание как дополнение к сбалансированному естественному питанию. Кормление через назогастральный зонд никому не проводили. Все пациенты получали психотерапевтическое лечение, в программу которого входили: индивидуальные и групповые занятия, психообразование, тренинг эмоциональной саморегуляции, группы терапии сострадания, группа развития навыков самоанализа, группа эмоциональной поддержки, семейная психотерапия.

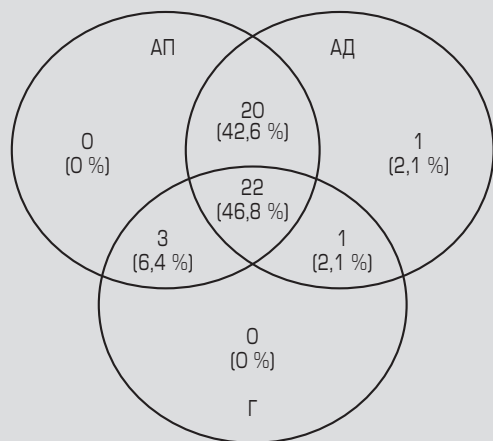


Рисунок. Частота комбинаций препаратов разных классов (антидепрессант, антипсихотик, гидроксизин) в ходе психофармакотерапии:

АП — антипсихотик; АД — антидепрессант; Г — гидроксизин

Figure. Frequency of different drug classes combinations (АП — antipsychotic; АД — antidepressant; Г — hydroxyzine)

Характеристика психофармакотерапии

Всем пациентам ($n = 47$) с первых дней поступления была назначена психофармакотерапия, которую пациенты продолжали принимать вплоть до выписки.

26 пациентам (55,3 %) был назначен гидроксизин в дозе 25–150 мг/сут в течение первой недели лечения, который они принимали вплоть до выписки.

Антипсихотики были назначены в 44 (93,6 %) случаях в течение первой недели лечения, из них в 26 (59 %) случаях с первого дня (см. табл. П2 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie1>). В качестве первого антипсихотика в 37 (84 %) случаях назначали оланзапин, в 22 (59,4 %) случаях смену препарата не проводили вплоть до выписки из стационара. Доза оланзапина варьировалась от 2,5 до 15 мг/сут, а средняя суточная доза составила 9,54 мг. Следующими по частоте назначения стартовыми антипсихотиками были галоперидол и rispидон, которые использовались значительно реже — в 3 (6,8 %) и 2 (4,5 %) случаях соответственно. К концу стационарного лечения распределение препаратов изменилось: оланзапин принимали 24 (54,5 %) пациента, галоперидол — 7 (15,9 %), сульпирид — 4 (9,09 %), rispидон — 2 (4,5 %). Для 4 (10,8 %) пациентов смену антипсихотического препарата проводили 4 раза за время лечения в стационаре.

Антидепрессанты были назначены в 42 (89,3 %) случаях (табл. П3 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie1>). В отличие от антипсихотиков, антидепрессанты чаще назначались не сразу: только в 26 (61,9 %) случаях они были назначены в течение первой недели лечения, у 8 (19,1 %) пациентов — со второго месяца стационарного лечения. Миртазапин оказался антидепрессантом первого выбора в 28 (66,7 %) случаях и 21 (75 %) пациент продолжил его прием. Стандартные дозы составляли 30–45 мг/сут. Кроме того, применяли сертралин, флувоксамин, эсциталопрам, венлафаксин, кламипрамин. На момент выписки миртазапин принимали 24 (57,1 %) пациента, сертралин — 8 (19 %), венлафаксин — 5 (11,9 %) человек.

Частота комбинаций препаратов (антидепрессант, антипсихотик, гидроксизин) представлена на рисунке.

Антиконвульсанты (нормотимики) получали 8 (17 %) пациентов (5 — карбамазепин, 1 — вальпроевую кислоту, 1 — ламотриджин и 1 пациенту была назначена вальпроевая кислота по поводу эпилепсии).

Результаты лечения

Индекс массы тела. К концу стационарного лечения целевой порог ИМТ в 16 кг/м² был достигнут у 30 (63,83 %) пациентов: 13 (81,25 %) в группе 18–20 лет, 11 (64,71 %) в группе 21–25 лет, 6 (42,86 %) в группе ≥ 26 лет. Отсутствие изменений ИМТ по сравнению с исходным уровнем наблюдалось лишь у 2 (4,26 %) пациентов из группы ≥ 26 лет (14,29 %).

Нормализация ИМТ (≥ 17,5 кг/м²) к концу стационарного лечения отмечалась у 12 (25,53 %) пациентов: 4 (25,0 %) в группе 18–20 лет, 5 (29,41 %) в группе 21–25 лет, 3 (21,43 %) в группе ≥ 26 лет.

Значимых различий между группами по ИМТ в процессе стационарного лечения выявлено не было (табл. П4 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie1>).

При последующем наблюдении в мае 2023 г. показатели ИМТ в выборке составили $Me(Q_1; Q_3) = 17,4$ (15,5; 20) кг/м². У 10 (27,8 %) ИМТ < 16 кг/м² (у троих ИМТ < 13 кг/м²), у 9 (25 %) ИМТ > 16 кг/м², но < 17,5 кг/м² и у 17 (47,2 %) ИМТ > 17,5 кг/м².

Дополнительную информацию о динамике ИМТ можно найти в табл. П1.

Функционирование. На момент поступления 28 (59,6 %) пациентов работали/учились, 19 (40,4 %) не были заняты.

В катamnезе из 36 пациентов занятыми были 32 (88,9 %) человека. Среди пациентов, которые учились на момент госпитализации (имеются данные по 17 пациентам), все продолжили учиться или начали работать. Среди тех, кто работал на момент поступления (имеются данные по 8 пациентам), 1 человек не был занят. Среди тех, кто не был занят при поступлении (имеются данные по 11 людям), 8 начали работать/учиться и 3 не были заняты.

Качество жизни и удовлетворенность лечением. Данные о КЖ и удовлетворенности стационарным лечением представлены в табл. П5 (в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie1>). Во всех возрастных группах баллы по шкале ВОЗКЖ-26 и опроснику удовлетворенности стационарным лечением не отличались ($p > 0,05$) (табл. П6 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie1>).

Баллы по всем доменам ВОЗКЖ-26 были выше среднего: физическое и психологическое благополучие ($Me(Q_1; Q_3) = 56$ (50; 63)); самовосприятие ($Me(Q_1; Q_3) = 56$ (50; 63)); микросоциальная поддержка ($Me(Q_1; Q_3) = 69$ (50; 75)); социальное благополучие ($Me(Q_1; Q_3) = 69$ (63; 75)). Удовлетворенность КЖ ($Me(Q_1; Q_3) = 4$ (3; 4)) и состоянием здоровья ($Me(Q_1; Q_3) = 3$ (3; 4)) также была выше средней.

Суммарный балл опросника удовлетворенности стационарным лечением в выборке составил 82 % максимального ($Me(Q_1; Q_3) = 98,5$ (91,5; 106,5), $max = 120$). Пациенты были удовлетворены отношениями с врачом (94,4 % максимального, $Me(Q_1; Q_3) = 34$ (30,75; 35), $max = 36$), результатами лечения (82,2 % максимального, $Me(Q_1; Q_3) = 37$ (32,75; 40,25), $max = 45$), отсутствием стигматизации (88,8 % максимального, $Me(Q_1; Q_3) = 8$ (7; 9), $max = 9$) и условиями в больнице (71,6 % максимального, $Me(Q_1; Q_3) = 21,5$ (17,75; 23,25), $max = 30$).

Факторы, которые могут повлиять на восстановление ИМТ

Для определения факторов, которые могли повлиять на увеличение веса, оценивали наличие сопутствующих психических расстройств, возраст, продолжительность НА, продолжительность стационарного лечения, удовлетворенность стационарным лечением, КЖ.

Среди 25 пациентов с сопутствующими психическими расстройствами целевой ИМТ > 16 кг/м² на мо-

мент выписки из стационара был достигнут у 18 пациентов. Среди 22 пациентов без сопутствующих расстройств целевой ИМТ был достигнут у 12 пациентов ($\chi^2 = 0,34$, $df = 1$, $p = 0,56$). Среди 9 пациентов с коморбидной депрессией целевой ИМТ был достигнут у 8 ($\chi^2 = 4,561$, $df = 1$, $p = 0,033$).

Корреляция между переменными, отражающими основные характеристики пациентов (возраст, продолжительность болезни, продолжительность стационарного лечения), процесс выздоровления (значения ИМТ и его динамика), КЖ и удовлетворенность стационарным лечением, представлена в табл. 2, приведенной ниже.

При сравнении пациентов с разными показателями ИМТ в катamnезе значимых различий по КЖ и удовлетворенности стационарным лечением выявлено не было (табл. П7 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie1>).

Обсуждение

Все пациенты в ходе стационарного лечения принимали комплексную психофармакотерапию, которая состояла из комбинаций антипсихотиков, антидепрессантов и транквилизаторов в терапевтических дозах. Из антипсихотиков наиболее часто применяли оланзапин (54,5 %), а из антидепрессантов — миртазапин (57,1 %), гидроксизин применяли у 44,7 % пациентов.

Несмотря на исходно тяжелое состояние пациентов при поступлении, результаты лечения в плане коррекции веса в полученной нами выборке были положительными: 63,83 % пациентов достигли значения ИМТ > 16 кг/м² на этапе выписки из стационара, в катamnезе у 72,2 % пациентов показатель ИМТ достиг значения > 16 кг/м². Нормальных значений ИМТ (> 17,5 кг/м²) на момент выписки из стационара удалось достичь 25,5 % пациентам, а у 47,2 % такой результат был достигнут на момент катamnестического обследования, только у 3 пациентов в катamnезе ИМТ был < 13 кг/м². Не было зарегистрировано ни одного смертельного исхода.

Об успешном увеличении веса во время стационарного лечения сообщалось в других исследованиях НА с экстремально низким весом, однако похожих результатов лечения удавалось добиться при включении в исследование пациентов с более высоким ИМТ (15 кг/м²) [26], тогда как в исследованиях с ИМТ < 13 кг/м² при применении только лишь вспомогательного питания значительных изменений веса не произошло (ИМТ при выписке $13,8 \pm 1,52$ кг/м²) [27]. Имеются данные об успешном применении малых доз галоперидола при лечении пациентов с ИМТ < 13 кг/м² и сопоставимым с полученной нами выборкой восстановлением веса [28]. В другом ретроспективном исследовании было показано худшее восстановление веса у детей с ИМТ 14 кг/м², принимавших антипсихотики, по сравнению с группой контроля [29].

Большинство пациентов полученной нами выборки соответствовали критериям тяжелой и стойкой НА [6]. Средняя продолжительность болезни на момент поступления в стационар составила $6,9 \pm 6,2$ года,

Таблица 2. Корреляции между клиническими характеристиками, ИМТ в динамике, качеством жизни и удовлетворенностью лечением
Table 2. Correlations between patients` characteristics, BMI dynamics, QoL and treatment satisfaction

Параметры	Скорость прироста ИМТ (ИМТ/день)	ИМТ при выписке	ΔИМТ (выписка – поступление)	ИМТ (май 2023)	ИМТ (% от исходного)	ИМТ при поступлении	ИМТ через 1 месяц	ИМТ через 2 месяца	Возраст	Продолжительность заболевания
Скорость прироста ИМТ (ИМТ/день)	1	0,578	0,701	-0,127	0,662	-0,196	0,229	0,592	-0,048	-0,175
ИМТ при выписке	0,578	1	0,773	0,249	0,590	0,336	0,425	0,686	-0,298	-0,312
ΔИМТ (выписка – поступление)	0,701	0,773	1	-0,055	0,955	-0,232	0,139	0,484	-0,093	-0,145
ИМТ (май 2023)	-0,127	0,249	-0,055	1	-0,170	0,434	0,174	0,149	-0,275	-0,272
ИМТ (% от исходного)	0,662	0,590	0,955	-0,170	1	-0,444	0,012	0,371	0,050	-0,058
ИМТ при поступлении	-0,196	0,336	-0,232	0,434	-0,444	1	0,510	0,311	-0,365	-0,226
ИМТ через 1 месяц	0,229	0,425	0,139	0,174	0,012	0,510	1	0,714	-0,209	0,081
ИМТ через 2 месяца	0,592	0,686	0,484	0,149	0,371	0,311	0,714	1	-0,187	-0,144
Возраст	-0,048	-0,298	-0,093	-0,275	0,050	-0,365	-0,209	-0,187	1	0,597
Продолжительность заболевания	-0,175	-0,312	-0,145	-0,272	-0,058	-0,226	0,081	-0,144	0,597	1
Койко-дни	-0,575	-0,043	0,055	0,093	0,105	-0,076	-0,284	-0,384	-0,064	0,023
Вопрос 1 (ВОЗКЖ-26)	0,103	-0,066	0,000	0,148	0,026	-0,012	0,108	0,086	-0,015	-0,060
Вопрос 2 (ВОЗКЖ-26)	0,414	0,350	0,295	0,240	0,244	0,183	0,315	0,610	-0,268	-0,485
Физическое и психологическое благополучие (ВОЗКЖ-26)	-0,027	-0,118	-0,121	0,175	-0,058	-0,086	-0,134	0,020	-0,081	-0,049
Самовосприятие (ВОЗКЖ-26)	0,116	0,112	0,081	0,299	0,092	0,030	0,003	0,226	0,128	-0,208
Микросоциальная поддержка (ВОЗКЖ-26)	0,000	-0,132	-0,126	0,255	-0,127	-0,046	-0,041	0,023	-0,010	-0,107
Социальное благополучие (ВОЗКЖ-26)	0,131	0,244	0,233	0,184	0,149	0,070	-0,028	0,146	-0,130	-0,321
Удовлетворенность результатами лечения	0,093	0,104	0,115	0,395	0,111	-0,086	-0,141	0,092	0,029	-0,247
Удовлетворенность отношениями «врач – больной»	-0,235	-0,156	-0,093	0,285	-0,101	-0,022	-0,332	-0,315	0,038	-0,061
Удовлетворенность бытовыми условиями	0,157	0,212	0,142	0,342	0,115	0,137	-0,029	0,086	0,224	-0,122
Отсутствие стигматизации	0,214	0,118	0,050	0,286	0,027	0,063	0,003	0,103	0,029	-0,034
Общий балл удовлетворенности лечением	0,095	0,126	0,091	0,419	0,065	0,050	-0,125	0,045	0,143	-0,168

Примечание. Корреляционный тест Спирмена; полужирным шрифтом выделены значения, отличающиеся от нуля с уровнем достоверности 0,05.

Койко-дни	Вопрос 1 (ВОЗКЖ-26)	Вопрос 2 (ВОЗКЖ-26)	Физическое и психологическое благополучие (ВОЗКЖ-26)	Самовосприятие (ВОЗКЖ-26)	Микросоциальная поддержка (ВОЗКЖ-26)	Социальное благополучие (ВОЗ КЖ-26)	Удовлетворенность результатами лечения	Удовлетворенность отношениями врач — больной	Удовлетворенность бытовыми условиями	Отсутствие стигматизации	Общий балл удовлетворенности лечением
-0,575	0,103	0,414	-0,027	0,116	0,000	0,131	0,093	-0,235	0,157	0,214	0,095
-0,043	-0,066	0,350	-0,118	0,112	-0,132	0,244	0,104	-0,156	0,212	0,118	0,126
0,055	0,000	0,295	-0,121	0,081	-0,126	0,233	0,115	-0,093	0,142	0,050	0,091
0,093	0,148	0,240	0,175	0,299	0,255	0,184	0,395	0,285	0,342	0,286	0,419
0,105	0,026	0,244	-0,058	0,092	-0,127	0,149	0,111	-0,101	0,115	0,027	0,065
-0,076	-0,012	0,183	-0,086	0,030	-0,046	0,070	-0,086	-0,022	0,137	0,063	0,050
-0,284	0,108	0,315	-0,134	0,003	-0,041	-0,028	-0,141	-0,332	-0,029	0,003	-0,125
-0,384	0,086	0,610	0,020	0,226	0,023	0,146	0,092	-0,315	0,086	0,103	0,045
-0,064	-0,015	-0,268	-0,081	0,128	-0,010	-0,130	0,029	0,038	0,224	0,029	0,143
0,023	-0,060	-0,485	-0,049	-0,208	-0,107	-0,321	-0,247	-0,061	-0,122	-0,034	-0,168
1	-0,095	-0,215	-0,033	-0,035	-0,193	-0,039	0,067	0,293	-0,066	-0,121	0,031
-0,095	1	0,338	0,440	0,596	0,543	0,419	0,537	0,224	0,413	0,331	0,489
-0,215	0,338	1	0,060	0,397	0,288	0,435	0,305	-0,098	0,313	0,293	0,294
-0,033	0,440	0,060	1	0,434	0,400	0,356	0,407	0,153	0,208	0,389	0,296
-0,035	0,596	0,397	0,434	1	0,588	0,565	0,619	0,438	0,719	0,409	0,761
-0,193	0,543	0,288	0,400	0,588	1	0,545	0,423	0,113	0,443	0,323	0,440
-0,039	0,419	0,435	0,356	0,565	0,545	1	0,425	0,124	0,364	0,247	0,382
0,067	0,537	0,305	0,407	0,619	0,423	0,425	1	0,506	0,441	0,290	0,794
0,293	0,224	-0,098	0,153	0,438	0,113	0,124	0,506	1	0,458	0,160	0,715
-0,066	0,413	0,313	0,208	0,719	0,443	0,364	0,441	0,458	1	0,721	0,838
-0,121	0,331	0,293	0,389	0,409	0,323	0,247	0,290	0,160	0,721	1	0,581
0,031	0,489	0,294	0,296	0,761	0,440	0,382	0,794	0,715	0,838	0,581	1

эта переменная положительно коррелировала с возрастом пациентов. Большая продолжительность заболевания и более старший возраст достоверно коррелировали с более низкими значениями ИМТ при выписке и худшей оценкой своего здоровья (вопрос 2 ВОЗКЖ-26 «Насколько вы удовлетворены своим здоровьем?»), но не коррелировали с ИМТ в катамнезе. Эти результаты частично согласуются с другими исследованиями, которые показали положительное влияние более молодого возраста на увеличение веса при НА [30], однако данные о взаимосвязи между длительностью заболевания и значениями ИМТ неоднородны. Некоторые авторы приходят к выводу, что большая продолжительность заболевания при НА не имеет прямой связи с неэффективными результатами лечения в краткосрочной и долгосрочной перспективе [5, 26, 31], другие утверждают, что длительность заболевания является ключевым фактором прогноза при НА [32].

Выбор врачами оланзапина в качестве первой линии психофармакотерапии базировался на данных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых была продемонстрирована как более высокая скорость набора веса, так и более высокий ИМТ в конце лечения при применении препарата [33, 34]. Также учитывали тропные свойства оланзапина [35, 36]. Показаниями для назначения были также снижение уровня тревожности, озабоченности образом своего тела, снижение страха перед едой. Антидепрессанты назначали несколько позже в курсе лечения с целью устранения тревоги и коррекции аффективных колебаний, эмоционального напряжения, которые у большинства пациентов не достигали полной синдромальной завершенности для установления диагноза депрессивного эпизода.

Уровень коморбидных тревожных и депрессивных расстройств в полученной нами выборке был ниже (19,1 %), чем описано в других исследованиях тяжелой НА, в которых распространенность большой депрессии могла достигать 51,8 % [27, 37]. Известно, что пониженное настроение и тревога также являются симптомами НА и существуют трудности клинической дифференциации симптомов НА и симптомов самостоятельных тревожных и депрессивных расстройств [38]. В ситуации стационарного лечения клиническое суждение о необходимости назначения антидепрессанта основывалось в основном на симптомах в текущем психическом статусе. Миртазапин был наиболее часто назначаемым антидепрессантом из-за его противотревожного, седативного профиля, низкого уровня лекарственных взаимодействий и способности увеличивать вес [39]. Несмотря на отсутствие доказательств эффективности антидепрессантов при НА, существуют указания на использование антидепрессантов в качестве дополнительного к психотерапии лечения [40]. Также описано назначение комбинации оланзапина и миртазапина при НА [41].

Основным ограничением применения психофармакотерапии при НА являются побочные эффекты препаратов [15]. Для полученной нами выборки из-за общего тяжелого соматического состояния паци-

ентов выявить соматические симптомы вследствие побочного действия психофармакотерапии не представлялось возможным. Так, основные побочные эффекты миртазапина в виде головокружений, запоров, ощущения сухости во рту были схожими с симптомами, с которыми пациенты поступали в стационар. На фоне стабилизации соматического состояния эти симптомы редуцировались несмотря на продолжение приема антидепрессанта. Психофармакотерапию применяли при тщательном мониторинге соматических симптомов, что реализуется и в других специализированных клиниках [11].

Опросник удовлетворенности стационарным лечением показал, что пациенты были довольны стационарным лечением, особенно отношениями между врачом и пациентом. Хороший терапевтический альянс служит предиктором положительного результата лечения как в отношении редукации специфических симптомов НА, так и в отношении общей психопатологической симптоматики, свойственной НА [42].

В полученной нами выборке не было значительной разницы в достижении целевого ИМТ между пациентами с сопутствующими психическими расстройствами и без них. Наличие коморбидных психических расстройств не приводило к существенным различиям в уровне ИМТ при выписке, кроме случаев депрессии, когда наблюдался парадоксальный эффект — у пациентов с коморбидной депрессией целевой ИМТ достигался при выписке значительно чаще, чем у других пациентов. Этот эффект соотносится с данными об отсутствии связи между наличием тревожных расстройств и расстройств настроения (кроме обсессивно-компульсивного расстройства) и ИМТ [38]. Отсутствие влияния депрессии на ИМТ при РПП было доказано и в более поздних исследованиях, хотя признается, что коморбидные психические расстройства негативно влияют на другие, нежели ИМТ, показатели исхода лечения при НА [43].

Долгосрочными результатами лечения в проведенном нами исследовании были достижение референсных значений ИМТ в катамнезе, занятости, КЖ, удовлетворенности стационарным лечением.

Из 36 пациентов, доступных для катамнестического наблюдения, только 4 (11,1 %) не были заняты, остальные работали или учились, что можно считать маркером хорошего функционирования [44].

Показатели КЖ были выше среднего по всем доменам ВОЗКЖ-26 и превышали популяционные нормы ВОЗКЖ-26 для России [45]. Такой уровень КЖ в полученной нами выборке является неожиданным и может быть связан со сниженной критичностью у пациентов с НА, а также с социальной желательностью ответов. В предыдущем исследовании [46] мы показали взаимосвязь между метакогнитивными способностями и КЖ, более высокий уровень саморефлексии был связан с более низким КЖ при НА. Другие исследования показывают более низкий уровень КЖ у пациентов с НА, чем в популяции [47, 48]. В то же время известно, что при рестриктивном типе НА КЖ лучше, чем у пациентов с другими расстройствами пищевого поведения, а баллы

по опроснику ВОЗКЖ-26 могут быть сопоставимы с показателями контрольной группы здоровых испытуемых [49].

В проведенном нами исследовании ИМТ в катанезе слабо положительно коррелировал с исходным ИМТ, удовлетворенностью результатами лечения и условиями лечения. Эти результаты могут отражать общее более позитивное впечатление пациентов с более высоким ИМТ о проводимом лечении и более благоприятный долгосрочный исход стационарного лечения у пациентов, ИМТ которых был ближе к 13 кг/м² при поступлении. Значения ИМТ при выписке слабо положительно коррелировали с оценкой здоровья по опроснику ВОЗКЖ-26.

Различий между группами пациентов с разным уровнем ИМТ в катанезе по клиническим переменным, динамике ИМТ, КЖ и удовлетворенности лечением не было. Не было найдено корреляций между ИМТ в катанезе и возрастом пациентов, длительностью заболевания, величиной прироста ИМТ (ΔИМТ), длительностью пребывания в стационаре, ИМТ при выписке и др. Эти данные согласуются с результатами других исследований, которые показали отсутствие связи между ИМТ и клинико-демографическими характеристиками пациентов с НА.

Основным ограничением проведенного нами исследования является ретроспективный дизайн, который ограничивает представление данных информацией, содержащейся в медицинских картах. Для более полного представления результатов о психотерапии не хватает данных о влиянии продолжительности психотерапии и доз препаратов на ИМТ. Ограничением настоящего исследования является и отсутствие психопатологических характеристик пациентов, которые могли бы помочь более детально описать мишени психотерапии. Натуралистический дизайн исследо-

вания, с одной стороны, позволяет продемонстрировать опыт реальной практики психотерапии, но с другой — не позволяет сделать какие-либо обоснованные выводы об эффективности определенного вида терапии.

Несмотря на имеющиеся ограничения, настоящее исследование указывает на возможность применения психотерапии у стационарных больных с НА с ИМТ < 13 кг/м². Необходимы рандомизированные контролируемые исследования психотерапевтического лечения НА с экстремально низким весом, а также необходимо определить другие надежные показатели результатов лечения НА помимо ИМТ.

Заключение

Оланзапин, мirtазапин и гидроксизин являются наиболее часто назначаемыми препаратами при терапии пациентов НА с экстремально низким весом в стационаре. В результате комплексного фармако-терапевтического, психотерапевтического, нутрициологического лечения 63,8 % пациентов достигли ИМТ > 16 кг/м² к концу стационарного лечения, через 1–2 года у 72,7 % пациентов ИМТ был > 16 кг/м². Через 1–2 года после лечения 88,9 % пациентов были заняты (работа/учеба), КЖ оценивали выше среднего по всем доменам ВОЗКЖ-26.

Индекс массы тела пациентов НА с экстремально низким весом в конце стационарного лечения отрицательно коррелирует с возрастом и продолжительностью заболевания, однако в отдаленном периоде в горизонте 1–2 года этот эффект нивелируется. Индекс массы тела в отдаленном периоде положительно коррелирует с ИМТ в начале лечения и удовлетворенностью лечением и не связан с другими клиническими и демографическими показателями.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Wonderlich S.A., Bulik C.M., Schmidt U. et al. Severe and enduring anorexia nervosa: Update and observations about the current clinical reality // *International Journal of Eating Disorders*. – 2020. – Vol. 53 (8). – Pp. 1303–1312. – <https://doi.org/10.1002/eat.23283>
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
3. World Health Organization. *International classification of diseases, eleventh revision (ICD-11)*, 2019. – Available at: <https://icd.who.int/browse11> (accessed September 12, 2024).
4. Royal College of Psychiatrists, Royal College Physicians, Royal College of Pathologists. *MARSIPAN: Management of really sick patients with anorexia nervosa // College Report CR189: Royal College of Psychiatrists*. 2014.
5. Marzola E., Martini M., Brustolin A. et al. Inpatients with severe-enduring anorexia nervosa: understanding the “enduringness” specifier // *European Psychiatry*. – 2021. – Vol. 64 (1). – Art. e44. – <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00648-0>
6. Hay P., Touyz S. Classification challenges in the field of eating disorders: can severe and enduring anorexia nervosa be better defined? // *Journal of Eating Disorders*. – 2018. – Vol. 6. – Pp. 1–3. – <https://doi.org/10.1186/s40337-018-0229-8>
7. Rosling A.M., Sparén P., Norringet C. et al. Mortality of eating disorders: A follow-up study of treatment in a specialist unit 1974–2000 // *International Journal of Eating Disorders*. – 2011. – Vol. 44 (4). – Pp. 304–310. – <https://doi.org/10.1002/eat.20827>
8. Gibson D., Watters A., Cost J. et al. Extreme anorexia nervosa: medical findings, outcomes, and inferences from a retrospective cohort // *Journal of Eating Disorders*. – 2020. – Vol. 8. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00303-6>
9. Robinson P., Jones W.R. MARSIPAN: Management of really sick patients with anorexia nervosa // *BJPsych Advances*. – 2018. – Vol. 24 (1). – Pp. 20–32. – <https://doi.org/10.1192/bja.2017.2>
1. Wonderlich S.A., Bulik C.M., Schmidt U. et al. Severe and enduring anorexia nervosa: Update and observations about the current clinical reality // *International Journal of Eating Disorders*. – 2020. – Vol. 53 (8). – Pp. 1303–1312. – <https://doi.org/10.1002/eat.23283>
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
3. World Health Organization. *International classification of diseases, eleventh revision (ICD-11)*, 2019. – Available at: <https://icd.who.int/browse11> (accessed September 12, 2024).
4. Royal College of Psychiatrists, Royal College Physicians, Royal College of Pathologists. *MARSIPAN: Management of really sick patients with anorexia nervosa // College Report CR189: Royal College of Psychiatrists*. 2014.
5. Marzola E., Martini M., Brustolin A. et al. Inpatients with severe-enduring anorexia nervosa: understanding the “enduringness” specifier // *European Psychiatry*. – 2021. – Vol. 64 (1). – Art. e44. – <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00648-0>
6. Hay P., Touyz S. Classification challenges in the field of eating disorders: can severe and enduring anorexia nervosa be better defined? // *Journal of Eating Disorders*. – 2018. – Vol. 6. – Pp. 1–3. – <https://doi.org/10.1186/s40337-018-0229-8>
7. Rosling A.M., Sparén P., Norringet C. et al. Mortality of eating disorders: A follow-up study of treatment in a specialist unit 1974–2000 // *International Journal of Eating Disorders*. – 2011. – Vol. 44 (4). – Pp. 304–310. – <https://doi.org/10.1002/eat.20827>
8. Gibson D., Watters A., Cost J. et al. Extreme anorexia nervosa: medical findings, outcomes, and inferences from a retrospective cohort // *Journal of Eating Disorders*. – 2020. – Vol. 8. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00303-6>
9. Robinson P., Jones W.R. MARSIPAN: Management of really sick patients with anorexia nervosa // *BJPsych Advances*. – 2018. – Vol. 24 (1). – Pp. 20–32. – <https://doi.org/10.1192/bja.2017.2>

10. Robinson P.H., Nicholls D. Critical care for anorexia nervosa. – Cham: Springer, 2015. – <https://doi.org/10.1007/978-3-319-08174-8>
11. Proulx-Cabana S., Metras M., Taddeo D. et al. To improve the initial inpatient management of adolescents admitted with severe anorexia nervosa: A narrative review and a convenient protocol // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14 (1). – Art. 229. – <https://doi.org/10.3390/nu14010229>
12. Touyz S., Le Grange D., Lacey H. et al. Treating severe and enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial // *Psychological Medicine*. – 2013. – Vol. 43 (12). – Pp. 2501–2511. – <https://doi.org/10.1017/S0033291713000949>
13. Hay P.J., Touyz S., Sud R. Treatment for severe and enduring anorexia nervosa: a review // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 46 (12). – Pp. 1136–1144. – <https://doi.org/10.1177/0004867412450469>
14. Himmerich H., Lewis Y.D., Conti C. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (8). – Pp. 643–706. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2023.2179663>
15. National Institute for Health and Care Excellence. NICE eating disorders guidelines: Eating disorders: Recognition and treatment. – London, England: NICE, 2017.
16. Garner D.M., Anderson M.L., Keiper C.D. et al. Psychotropic medications in adult and adolescent eating disorders: clinical practice versus evidence-based recommendations // *Eating and Weight Disorders—Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. – 2016. – Vol. 1. – Pp. 395–402. – <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0253-0>
17. Gorrell S., Lebow J., Kinasz K. et al. Psychotropic medication use in treatment-seeking youth with eating disorders // *European Eating Disorders Review*. – 2020. – Vol. 28 (6). – Pp. 739–749. – <https://doi.org/10.1002/erv.2788>
18. Frank G.K.W., Shott M.E. The role of psychotropic medications in the management of anorexia nervosa: Rationale, evidence and future prospects // *CNS Drugs*. – 2016. – Vol. 30 (5). – Pp. 419–442. – <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0335-6>
19. Popov M.Y., Lepik O.V., Kozlovskii V.L. et al. Pharmacological strategies for appetite modulation in eating disorders: A narrative review // *Consortium Psychiatricum*. – 2023. – Vol. 4 (2). – Art. 79. – <https://doi.org/10.17816/CP6150>
20. Blanchet C., Guillaume S., Bat-Pitault F. et al. Medication in AN: a multidisciplinary overview of meta-analyses and systematic reviews // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8 (2). – Art. 278. – <https://doi.org/10.3390/jcm8020278>
21. McMahon J., Green I., Omitogunet T. et al. Psychoeducation on medication for people with anorexia nervosa: A quality improvement project. Weight Loss – A Multidisciplinary Perspective // *IntechOpen*. – 2024. – <https://doi.org/10.5772/intechopen.1006307>
22. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and related health problems: Alphabetical index. – 2004. – Vol. 3.
23. World Health Organization. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: Field trial version. – 1996.
24. Лутова Н.Б., Борцов А.В., Вид В.Д. Метод оценки субъективной удовлетворенности психически больных лечением в психиатрическом стационаре: методические рекомендации. – М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, 2007. – 17 с.
25. Breiner H., Stroud C., Bonnie R.J. Investing in the health and well-being of young adults. – Washington, DC: The National Academies Press, 2015. – <https://doi.org/10.17226/18869>
26. Kaufmann L.K., Moergeli H., Milos G.F. Lifetime weight characteristics of adult inpatients with severe anorexia nervosa: maximal lifetime BMI predicts treatment outcome // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 682952. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.682952>
27. Guinhut M., Melchior J.C., Godart N. et al. Extremely severe anorexia nervosa: Hospital course of 354 adult patients in a clinical nutrition-eating disorders-unit // *Clinical Nutrition*. – 2021. – Vol. 40 (4). – Pp. 1954–1965. – <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.011>
28. Mauri M., Miniati M., Mariani M.G., Ciberti A., Dell'Osso L. Haloperidol for severe anorexia nervosa restricting type with delusional body image disturbance: A nine-case chart review // *Eat Weight Disord.* – 2013. – Vol. 3. – Pp. 329–332. – <https://doi.org/10.1007/s40519-013-0052-9>
29. Frank B., Arnold S., Jaita C., Correll C.U. Antipsychotic effects on anthropometric outcomes in anorexia nervosa: A retrospective chart review of hospitalized children and adolescents // *J Eat Disord.* – 2023. – Vol. 1. – Art. 151. – <https://doi.org/10.1186/s40337-023-00862-4>
30. Kolar D.R., Meule A., Naab S. et al. Early within-person weight gain and variability during inpatient treatment for anorexia nervosa: Age-dependent effects on treatment outcome // *European Eating Disorders Review*. – 2022. – Vol. 30 (4). – Pp. 328–340. – <https://doi.org/10.1002/erv.2893>
31. Meule A., Kolar D.R., Rauh E. et al. Comparing illness duration and age as predictors of treatment outcome in female inpatients with anorexia nervosa // *Eating Disorders*. – 2023. – Vol. 31 (3). – Pp. 274–284. – <https://doi.org/10.1080/10640266.2022.2114586>
32. Glasofer D.R., Muratore A.F., Attia E. et al. Predictors of illness course and health maintenance following inpatient treatment among patients with anorexia nervosa // *Journal of Eating Disorders*. – 2020. – Vol. 8. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00348-7>
33. Bissada H., Tasca G. A., Barber A. M. et al. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *American Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165 (10). – Pp. 1281–1288. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07121900>
10. Robinson P.H., Nicholls D. Critical care for anorexia nervosa. – Cham: Springer, 2015. – <https://doi.org/10.1007/978-3-319-08174-8>
11. Proulx-Cabana S., Metras M., Taddeo D. et al. To improve the initial inpatient management of adolescents admitted with severe anorexia nervosa: A narrative review and a convenient protocol // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14 (1). – Art. 229. – <https://doi.org/10.3390/nu14010229>
12. Touyz S., Le Grange D., Lacey H. et al. Treating severe and enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial // *Psychological Medicine*. – 2013. – Vol. 43 (12). – Pp. 2501–2511. – <https://doi.org/10.1017/S0033291713000949>
13. Hay P.J., Touyz S., Sud R. Treatment for severe and enduring anorexia nervosa: a review // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 46 (12). – Pp. 1136–1144. – <https://doi.org/10.1177/0004867412450469>
14. Himmerich H., Lewis Y.D., Conti C. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (8). – Pp. 643–706. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2023.2179663>
15. National Institute for Health and Care Excellence. NICE eating disorders guidelines: Eating disorders: Recognition and treatment. – London, England: NICE, 2017.
16. Garner D.M., Anderson M.L., Keiper C.D. et al. Psychotropic medications in adult and adolescent eating disorders: clinical practice versus evidence-based recommendations // *Eating and Weight Disorders—Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. – 2016. – Vol. 1. – Pp. 395–402. – <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0253-0>
17. Gorrell S., Lebow J., Kinasz K. et al. Psychotropic medication use in treatment-seeking youth with eating disorders // *European Eating Disorders Review*. – 2020. – Vol. 28 (6). – Pp. 739–749. – <https://doi.org/10.1002/erv.2788>
18. Frank G.K.W., Shott M.E. The role of psychotropic medications in the management of anorexia nervosa: Rationale, evidence and future prospects // *CNS Drugs*. – 2016. – Vol. 30 (5). – Pp. 419–442. – <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0335-6>
19. Popov M.Y., Lepik O.V., Kozlovskii V.L. et al. Pharmacological strategies for appetite modulation in eating disorders: A narrative review // *Consortium Psychiatricum*. – 2023. – Vol. 4 (2). – Art. 79. – <https://doi.org/10.17816/CP6150>
20. Blanchet C., Guillaume S., Bat-Pitault F. et al. Medication in AN: a multidisciplinary overview of meta-analyses and systematic reviews // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8 (2). – Art. 278. – <https://doi.org/10.3390/jcm8020278>
21. McMahon J., Green I., Omitogunet T. et al. Psychoeducation on medication for people with anorexia nervosa: A quality improvement project. Weight Loss – A Multidisciplinary Perspective // *IntechOpen*. – 2024. – <https://doi.org/10.5772/intechopen.1006307>
22. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and related health problems: Alphabetical index. – 2004. – Vol. 3.
23. World Health Organization. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: Field trial version. – 1996.
24. Lutova N.B., Borcov A.V., Vid V.D. Метод оценки субъективной удовлетворенности психически больных лечением в психиатрическом стационаре: методические рекомендации. – М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, 2007. – 17 с.
25. Breiner H., Stroud C., Bonnie R.J. Investing in the health and well-being of young adults. – Washington, DC: The National Academies Press, 2015. – <https://doi.org/10.17226/18869>
26. Kaufmann L.K., Moergeli H., Milos G.F. Lifetime weight characteristics of adult inpatients with severe anorexia nervosa: maximal lifetime BMI predicts treatment outcome // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 682952. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.682952>
27. Guinhut M., Melchior J.C., Godart N. et al. Extremely severe anorexia nervosa: Hospital course of 354 adult patients in a clinical nutrition-eating disorders-unit // *Clinical Nutrition*. – 2021. – Vol. 40 (4). – Pp. 1954–1965. – <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.011>
28. Mauri M., Miniati M., Mariani M.G., Ciberti A., Dell'Osso L. Haloperidol for severe anorexia nervosa restricting type with delusional body image disturbance: A nine-case chart review // *Eat Weight Disord.* – 2013. – Vol. 3. – Pp. 329–332. – <https://doi.org/10.1007/s40519-013-0052-9>
29. Frank B., Arnold S., Jaita C., Correll C.U. Antipsychotic effects on anthropometric outcomes in anorexia nervosa: A retrospective chart review of hospitalized children and adolescents // *J Eat Disord.* – 2023. – Vol. 1. – Art. 151. – <https://doi.org/10.1186/s40337-023-00862-4>
30. Kolar D.R., Meule A., Naab S. et al. Early within-person weight gain and variability during inpatient treatment for anorexia nervosa: Age-dependent effects on treatment outcome // *European Eating Disorders Review*. – 2022. – Vol. 30 (4). – Pp. 328–340. – <https://doi.org/10.1002/erv.2893>
31. Meule A., Kolar D.R., Rauh E. et al. Comparing illness duration and age as predictors of treatment outcome in female inpatients with anorexia nervosa // *Eating Disorders*. – 2023. – Vol. 31 (3). – Pp. 274–284. – <https://doi.org/10.1080/10640266.2022.2114586>
32. Glasofer D.R., Muratore A.F., Attia E. et al. Predictors of illness course and health maintenance following inpatient treatment among patients with anorexia nervosa // *Journal of Eating Disorders*. – 2020. – Vol. 8. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00348-7>
33. Bissada H., Tasca G. A., Barber A. M. et al. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *American Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165 (10). – Pp. 1281–1288. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07121900>

34. Attia E., Steinglass J.E., Walsh B.T. et al. Olanzapine versus placebo in adult outpatients with anorexia nervosa: a randomized clinical trial // *American Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (6). – Pp. 449–456. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.1766correction1>
35. Мосолов С.Н., Калинин В.В. Применение атипичных нейролептиков в психоневрологической практике // *Методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ*. – М., 1998.
36. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // *Новые достижения в терапии психических заболеваний*. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2002. – С. 82–94.
37. Carrot B., Radon L., Hubert T. et al. Are lifetime affective disorders predictive of long-term outcome in severe adolescent anorexia nervosa? // *European Child & Adolescent Psychiatry*. – 2017. – Vol. 26. – Pp. 969–978. – <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0963-5>
38. Mattar L., Thiébaud M.R., Huas C. et al. Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms in relation to nutritional status and outcome in severe anorexia nervosa // *Psychiatry Research*. – 2012. – Vol. 200 (2–3). – Pp. 513–517. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.04.032>
39. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: prescriber's guide antidepressants*. – Cambridge: Cambridge University Press, 2014. – 824 p. – <https://doi.org/10.1017/9781108921275.045>
40. Marvanova M., Gramith K. Role of antidepressants in the treatment of adults with anorexia nervosa // *Mental Health Clinician*. – 2018. – Vol. 8 (3). – Pp. 127–137. – <https://doi.org/10.9740/mhc.2018.05.127>
41. Wang T.S., Chou Y.H., Shiah I.S. Combined treatment of olanzapine and mirtazapine in anorexia nervosa associated with major depression // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30 (2). – Pp. 306–309. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2005.10.004>
42. Stiles-Shields C., Touyz S., Hay P. et al. Therapeutic alliance in two treatments for adults with severe and enduring anorexia nervosa // *International Journal of Eating Disorders*. – 2013. – Vol. 46 (8). – Pp. 783–789. – <https://doi.org/10.1002/eat.22187>
43. Fewell L.K., Levinson C.A., Stark L. Depression, worry, and psychosocial functioning predict eating disorder treatment outcomes in a residential and partial hospitalization setting // *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 291–301. – <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0357-6>
44. Cowman M., Godfrey E., Walsh T. et al. Measures of social and occupational function in early psychosis: A systematic review and meta-analysis // *Schizophrenia Bulletin*. – 2024. – Vol. 50 (2). – Pp. 266–285. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad062>
45. Skevington S.M., Lotfy M., O'Connell K.A. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group // *Quality of Life Research*. – 2004. – Vol. 13. – Pp. 299–310. – <https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000018486.91360.00>
46. Springfield C.R., Bonfils K.A., Chernov N.V. et al. The paradoxical moderating effects of metacognition in the relationships between self-esteem, depressive symptoms, and quality of life in anorexia and bulimia // *Consortium Psychiatricum*. – 2023. – Vol. 4 (2). – Art. 6. – <https://doi.org/10.17816/CP6139>
47. Ágh T., Kovács G., Supina D. et al. A systematic review of the health-related quality of life and economic burdens of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder // *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. – 2016. – Vol. 21. – Pp. 353–364. – <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0264-x>
48. Goddard E., Hibbs R., Raenker S., et al. A multi-centre cohort study of short term outcomes of hospital treatment for anorexia nervosa in the UK // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 13. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-287>
49. Mond J.M., Hay P.J., Rodgers B. et al. Assessing quality of life in eating disorder patients // *Quality of Life Research*. – 2005. – Vol. 14. – Pp. 171–178. – <https://doi.org/10.1007/s11136-004-2657-y>
34. Attia E., Steinglass J.E., Walsh B.T. et al. Olanzapine versus placebo in adult outpatients with anorexia nervosa: a randomized clinical trial // *American Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (6). – Pp. 449–456. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.1766correction1>
35. Mosolov S.N., Kalinin V.V. *Primenenie atipichnyh nejroleptikov v psihonevrologicheskoj praktike* // *Metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravooxranenija RF*. – M., 1998.
36. Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremim A.V. *Sravnitel'naja jeffektivnost' i perenosimost' novogo pokolenija antipsihoticheskih sredstv pri lechenii obostrenij shizofrenii (meta-analiz originalnyh issledovanij olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola)* // *Novye dostizhenija v terapii psihicheskix zaboolevanij*. – M.: BINOM. Laboratorija znaniy, 2002. – S. 82–94.
37. Carrot B., Radon L., Hubert T. et al. Are lifetime affective disorders predictive of long-term outcome in severe adolescent anorexia nervosa? // *European Child & Adolescent Psychiatry*. – 2017. – Vol. 26. – Pp. 969–978. – <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0963-5>
38. Mattar L., Thiébaud M.R., Huas C. et al. Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms in relation to nutritional status and outcome in severe anorexia nervosa // *Psychiatry Research*. – 2012. – Vol. 200 (2–3). – Pp. 513–517. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.04.032>
39. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: prescriber's guide antidepressants*. – Cambridge: Cambridge University Press, 2014. – 824 p. – <https://doi.org/10.1017/9781108921275.045>
40. Marvanova M., Gramith K. Role of antidepressants in the treatment of adults with anorexia nervosa // *Mental Health Clinician*. – 2018. – Vol. 8 (3). – Pp. 127–137. – <https://doi.org/10.9740/mhc.2018.05.127>
41. Wang T.S., Chou Y.H., Shiah I.S. Combined treatment of olanzapine and mirtazapine in anorexia nervosa associated with major depression // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30 (2). – Pp. 306–309. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2005.10.004>
42. Stiles-Shields C., Touyz S., Hay P. et al. Therapeutic alliance in two treatments for adults with severe and enduring anorexia nervosa // *International Journal of Eating Disorders*. – 2013. – Vol. 46 (8). – Pp. 783–789. – <https://doi.org/10.1002/eat.22187>
43. Fewell L.K., Levinson C.A., Stark L. Depression, worry, and psychosocial functioning predict eating disorder treatment outcomes in a residential and partial hospitalization setting // *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 291–301. – <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0357-6>
44. Cowman M., Godfrey E., Walsh T. et al. Measures of social and occupational function in early psychosis: A systematic review and meta-analysis // *Schizophrenia Bulletin*. – 2024. – Vol. 50 (2). – Pp. 266–285. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad062>
45. Skevington S.M., Lotfy M., O'Connell K.A. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group // *Quality of Life Research*. – 2004. – Vol. 13. – Pp. 299–310. – <https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000018486.91360.00>
46. Springfield C.R., Bonfils K.A., Chernov N.V. et al. The paradoxical moderating effects of metacognition in the relationships between self-esteem, depressive symptoms, and quality of life in anorexia and bulimia // *Consortium Psychiatricum*. – 2023. – Vol. 4 (2). – Art. 6. – <https://doi.org/10.17816/CP6139>
47. Ágh T., Kovács G., Supina D. et al. A systematic review of the health-related quality of life and economic burdens of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder // *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. – 2016. – Vol. 21. – Pp. 353–364. – <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0264-x>
48. Goddard E., Hibbs R., Raenker S., et al. A multi-centre cohort study of short term outcomes of hospital treatment for anorexia nervosa in the UK // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 13. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-287>
49. Mond J.M., Hay P.J., Rodgers B. et al. Assessing quality of life in eating disorder patients // *Quality of Life Research*. – 2005. – Vol. 14. – Pp. 171–178. – <https://doi.org/10.1007/s11136-004-2657-y>

Терапевтический лекарственный мониторинг феназепама для индивидуализации фармакотерапии синдрома отмены алкоголя

Современная терапия психических расстройств. —
2024. — № 4. — С. 15–21.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.76.73.002

И.И. Мирошниченко¹, И.И. Кузьмин¹, Д.В. Иващенко²

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — определить терапевтический диапазон и разработать персонализированные подходы к назначению феназепама при синдроме отмены алкоголя посредством терапевтического лекарственного мониторинга как основного вещества, так и его активного метаболита.

Материалы и методы. Измерение концентрации феназепама и его активного метаболита 3-оксифеназепама проводили у 102 пациентов мужского пола с диагнозом неосложненного синдрома отмены алкоголя. Для терапевтического лекарственного мониторинга был выбран метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и применением ранее описанной валидированной методики.

Результаты и обсуждение. Мониторинг провели в группе мужчин разного возраста, значение медианы — 41 год. Медиана суточной дозы препарата составила 6 мг, средняя концентрация феназепама в плазме крови — 216 ± 145 нг/мл, его метаболита — 59 ± 43 нг/мл, суммарная концентрация составила 275 ± 145 нг/мл. Получены уравнения корреляционных зависимостей концентрации от дозы для феназепама и 3-оксифеназепама. Данные, представленные в работе, свидетельствуют о существенном метаболизме феназепама. Таким образом, при терапии алкоголизма целесообразно проводить совместное определение концентрации основного вещества и его активного метаболита в плазме крови больного для корректной оценки результатов мониторинга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феназепам, 3-оксифеназепам, терапевтический лекарственный мониторинг, высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией, частотное распределение, регрессия

КОНТАКТЫ: Мирошниченко Игорь Иванович, igormir@psychiatry.ru, ORCID: 0000-0003-4950-5336
Кузьмин Иван Игоревич, rouswell9@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9326-4683
Иващенко Дмитрий Владимирович, dvi1991@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2295-7167

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мирошниченко И.И., Кузьмин И.И., Иващенко Д.В. Терапевтический лекарственный мониторинг феназепама для индивидуализации фармакотерапии синдрома отмены алкоголя // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 15–21. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.76.73.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic Drug Monitoring of Phenazepam as Part of the Individualization of the Pharmacotherapy of Alcohol Withdrawal Syndrome

I.I. Miroshnichenko¹, I.I. Kuzmin¹, D.V. Ivashchenko²

¹ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Study objective. To determine the therapeutic range and develop personalized approaches to the administration of phenazepam in alcohol withdrawal syndrome through therapeutic drug monitoring of both the main substance and the active metabolite.

Materials and methods. Therapeutic drug monitoring of phenazepam and its active metabolite 3-OH-phenazepam was performed for patients diagnosed with alcohol withdrawal syndrome. High-performance liquid chromatography with mass spectrometry with and application of previously described validated methodology was chosen for therapeutic drug monitoring.

Results and discussion. TDM was performed in a group of patients of different ages, with a median age of 41 years. The median daily dose of the drug was 6 mg, the average concentration of phenazepam in plasma was 216 ± 145 ng/ml, its metabolite — 59 ± 43 ng/ml, the total concentration — 275 ± 145 ng/ml. The equations of correlation dependence of concentration on dose for phenazepam and 3-oxyphenazepam are obtained. The data presented in the work indicate a significant metabolism of phenazepam. Therefore, in the treatment of alcoholism it is advisable to carry out a joint determination of the main substance and its active metabolite in the patient's blood plasma for a correct assessment of the result of therapeutic drug monitoring.

KEYWORDS: phenazepam, 3-OH-phenazepam, therapeutic drug monitoring, high performance liquid chromatography with mass spectrometry, frequency distribution, regression

CONTACTS: Miroshnichenko Igor Ivanovich, igormir@psychiatry.ru, ORCID: 0000-0003-4950-5336
Kuzmin Ivan Igorevich, rouswell9@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9326-4683
Ivashchenko Dmitriy Vladimirovich, dvi1991@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2295-7167

CITATION: Miroshnichenko I. I., Kuzmin I. I., Ivashchenko D. V. Therapeutic drug monitoring of phenazepam as part of the individualization of the pharmacotherapy of alcohol withdrawal syndrome // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 15–21. —

DOI: 10.21265/PSYPH.2024.76.73.002 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Одним из основных методов персонализации терапии является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), проводимый с помощью инструментальных исследований, что обеспечивает верификацию полученных результатов [1]. Терапевтический лекарственный мониторинг помогает лечащему врачу не только подобрать и скорректировать дозу, но и (что крайне важно, в том числе и у пациентов с алкогольной зависимостью) подтвердить комплаентность пациента [2].

Феназепам (ФЕН, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, 7-бром-5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-он), вещество, структурно сходное с флуромазепамом, относится к высокопотентным бензодиазепинам средней продолжительности действия 12–40 ч [3]. Препарат оказывает успокоительный, седативный, противосудорожный и миорелаксирующий эффекты [4]. Особое внимание ФЕН привлекает как средство купирования синдрома отмены алкоголя (СОА) [5, 6].

К сожалению, помимо мощного и быстрого фармакотерапевтического действия ФЕН вызывает формирование лекарственной зависимости [7]. Отметим, что прием препарата противопоказан водителям автотранспорта [8, 9].

Подобно другим 1,4-бензодиазепинам, ФЕН интенсивно метаболизируется в печени, и только небольшая доля полученной дозы выводится в неизменном виде. Основной путь метаболизма — ароматическое гидроксирование с образованием активного метаболита — 3-оксифеназепама (3-ОН-ФЕН), который также является активным ингредиентом пролекарства циназепама [10]. В таком случае необходимо приводить суммарную концентрацию, более информативно характеризующую их терапевтический диапазон. Следует также учитывать оборот (отношение концентраций метаболита к исходному лекарственному веществу) как показатель ферментативной активности. Отметим, что материалы по изучению фармакокинетики ФЕН немногочисленны [11].

Корректировка дозы должна проводиться при совместном назначении с ингибиторами CYP3A4/5 (поскольку концентрация ФЕН увеличивается) и с индукторами изофермента CYP3A4/5 (так как концентрация ФЕН уменьшается). Увеличивают концентрацию препарата в крови ацебуталол, алпразолам, амисульприд, amitриптилин, амлодипин, церетиниб, хлорпромазин, ципрофлоксацин, клозапин, циклоспорин. Ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, снижают клиренс ФЕН и увеличивают его концентрацию в крови. Снижает концентрацию ФЕН комедикация со следующими препаратами: бексоратен, бортезомиб, карбамазепин, эстрадиол [12, 13].

Существуют различные стратегии проведения ТЛМ с точки зрения моментов определения концентрации препарата в крови. Наиболее известными являются метод одной точки (минимум) и стратегия «максимум-минимум» (или «пик-спад» — *peak-trough*). Для внесосудистого введения, как правило, используют метод одной точки, поскольку время до-

стижения максимальной концентрации C_{min} в крови конкретного пациента заранее неизвестно. К тому же, терапевтические и токсические уровни в литературе представлены именно для C_{min} [14].

Цель настоящего исследования — установление границы терапевтического диапазона и разработка персонализированных подходов к назначению феназепама при синдроме отмены алкоголя посредством ТЛМ.

Материалы и методы

Терапевтический лекарственный мониторинг проводили в условиях наркологического стационара на базе ГБУЗ «МНПЦ наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы. В исследование было включено 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложненного СОА, все пациенты страдали от алкогольной зависимости (F10.30 по МКБ-10). Возраст испытуемых варьировался от 26 до 55 лет, медиана составила 41 год. Включение в исследование происходило в первые 24 ч после госпитализации. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ДПО «РМАНПО» от 13.09.2016, протокол № 1. У каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: 1) возраст от 18 до 55 лет с целью исключения влияния возрастных особенностей на безопасность бензодиазепинов; 2) отсутствие осложнений СОА на момент госпитализации; 3) отсутствие коморбидного психического расстройства; 4) отсутствие противопоказаний для приема транквилизаторов из группы бензодиазепинов; 5) отрицательный экспресс-тест на наркотики при госпитализации; 6) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: 1) несоответствие любому из критериев включения; 2) наличие хронического соматического заболевания в стадии декомпенсации, требующего лечения в отделении интенсивной терапии.

Критерии исключения: 1) развитие тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя: делирий, судорожные припадки; 2) выявление непереносимости транквилизаторов из группы бензодиазепинов; 3) отказ больного от продолжения участия в исследовании.

Оценку суточной толерантности к алкоголю проводили на основе сбора анамнеза, объем алкоголя измеряли в стандартных дринках (1 дринок = 15 г этилового спирта).

Кровь у пациентов отбирали путем венепункции после достижения равновесной концентрации ФЕН (5–6 периодов полувыведения после назначения лекарственной терапии). Пробы забирали утром натощак, до приема антипсихотических препаратов (АП), во время максимального снижения стационарной концентрации ФЕН в крови, непосредственно перед очередным введением препарата. Плазму готовили следующим образом: 5 мл венозной крови помещали в вакутейнеры с EDTA с последующим центрифугированием при 2500g в течение 15 мин

при температуре 4 °С и дальнейшем хранении при температуре –80 °С до проведения анализа в биоаналитической лаборатории.

В исследовании применяли хромато-масс-спектрометрический метод исследования (ВЭЖХ-МС/МС) благодаря его высокой чувствительности, точности и специфичности. Фактически ВЭЖХ-МС/МС позволяет определять вещество по двум характеристикам: времени удерживания и отношению массы к заряду, специфичных для каждого вещества. Аналитическую часть исследования проводили на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (США), который был оснащен бинарным насосом, дегазатором, автоинжектором, модулем колонок, совмещенным с тройным квадрупольным масс-детектором TSQ Quantiva (Thermo Scientific, США), источник ионизации — электроспрей (ESI) по валидированной методике, подробно изложенной ранее [14]. Анализ хроматограмм выполняли с помощью программного обеспечения Thermo Xcalibur. Метод обладает требуемой специфичностью, нижний предел количественного определения (НПКО) для ФЕН и 3-ОН-ФЕН составлял 1 нг/мл. Это значительно превышает 5 % ожидаемых значений концентрации C_{max} при однократном введении АП. Правильность (*accuracy*) и прецизионность (*precision*) для всех веществ отвечали критериям приемлемости и составили менее 15 % (20 % для НПКО).

Статистический и графический анализ выполняли в программном комплексе RStudio® с использованием пакетов readxl, tidyverse, dplyr, ggplot2, stargazer, ggpubr, deming [16].

Измеренные концентрации подвергали log-преобразованию с вычислением параметрических статистик и доверительных интервалов (ДИ) — после проверки нормальности распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка. После обратной операции — потенцирования — вычисляли 95%-ный ДИ для геометрического среднего отношения индивидуальных измерений. Для сравнения концентраций выполняли нормирование на дозу и оперировали уже этими данными.

Для уравнения регрессии вычисляли коэффициент корреляции r , коэффициент детерминации r^2 , 95%-ный ДИ для коэффициентов a и b уравнения регрессии (выполняли дисперсионный анализ на основе распределения Фишера, а значимым уравнение принимали при $p < 0,05$). Уравнения регрессии получены методом взвешенных квадратов с учетом неравномерности дисперсии.

Результаты

Всего было получено 100 образцов крови от 102 испытуемых (2 образца были испорчены). Статистическое распределение значений стационарной концентрации ФЕН и его активного метаболита в сыворотке крови пациентов представлено в табл. 1. Данные суммарной концентрации (препарат + метаболит) были подвергнуты проверке на предмет выпадающих значений, которых набралось четыре. Выпадающие значения исключали при расчете границ терапевтического диапазона. К сожалению,

терапевтический диапазон для ФЕН не определен. Предложен диапазон 30–70 нг/мл при лечении невротозов. В то же время показано, что концентрация ФЕН при других заболеваниях может превосходить 300 мг/мл [17]. Определение границ терапевтического диапазона представляет собой кропотливую работу по эскалации доз и выявление соответствующего терапевтического, а равно токсического диапазонов [18]. В то же время показано, что значения границ для минимальных стационарных концентраций препарата (перед введением очередной дозы) может достаточно хорошо соответствовать следующим соотношениям [14]: верхняя граница (среднее + стандартное отклонение (англ. standard deviation, *SD*)) и нижняя граница (среднее – *SD*). Достаточно представительная выборка ($N = 96$) в значительной мере обуславливает справедливость данного утверждения.

В результате получены значения концентрации активного ингредиента, обуславливающие терапевтический интервал при лечении СОА. Субтерапевтический диапазон для суммарной концентрации (англ. Active Moiety, *AM*) — 5–129 нг/мл; терапевтический — 129–401 нг/мл; условно-токсический — 401–800 нг/мл. Концентрации ниже 5 — подозрение на некомпактность; выше 800 — безусловно токсические.

Распределение пациентов по субдиапазонам показано на рис. 1.

Остаточные концентрации ФЕН, 3-ОН-ФЕН и АМ ФЕН как и соответствующие величины после

Таблица 1. Сводные статистики

Table 1. Summary statistics

Статистика	ФЕН	3-ОН-ФЕН	АМ
<i>А. Все данные</i>			
<i>N</i>	100	100	100
Среднее	216,1	59,3	275,4
<i>SD</i>	144,7	43	174,6
Минимум	2	6,3	8,8
25-й процентиль	112,8	35,8	151,9
Медиана	199,5	51,8	257,8
75-й процентиль	274,2	72,4	337,9
Максимум	901	309	1128,4
<i>Б. Без выпадающих значений</i>			
<i>N</i>	96	96	96
Среднее	209,4	56	265,4
<i>SD</i>	120,3	30,1	136
Минимум	15	12,4	51
25-й процентиль	113,8	36	153,1
Медиана	199,5	51,8	257,8
75-й процентиль	269,8	70,8	334,3
Максимум	594,8	178,2	685,7

Примечание. *N* — число пациентов.

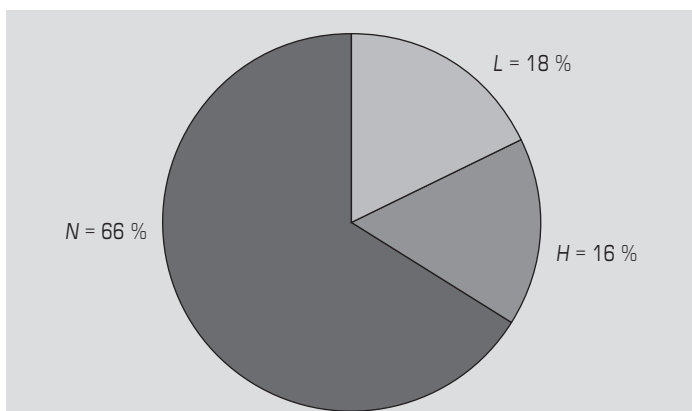


Рисунок 1. Распределение значений АМ ФЕН относительно терапевтического диапазона: *H* – условно токсический уровень; *L* – субтерапевтический уровень; *N* – терапевтический диапазон

Figure 1. Distribution of Active Moieties PHEN values relative to the therapeutic range:

H – conditionally toxic level; *L* – sub-therapeutic level; *N* – therapeutic range

нормирования на дозу характеризуются логарифмически нормальным распределением, что визуализировано на рис. 2. Следовательно, остатки регрессионной зависимости «концентрация — доза» будут распределены таким же образом. Поэтому регрессионный анализ «концентрация — доза» выполняли после преобразования значений концентрации.

Для изучаемых веществ были обнаружены значимые корреляции между концентрацией и дозой, а также построены регрессионные зависимости и выявлены ДИ и вероятность *p* для коэффициентов регрессионных уравнений. Коэффициент корреляции варьируется от 0,19 до 0,26. Эти данные сведены в табл. 2 и визуализированы на рис. 3.

Применение взвешенного показателя отношения концентрации к дозе (C/D) дает возможность для дальнейших операций с данными. Гистограмма распределения отношения суммы концентраций ФЕН + 3-ОН-ФЕН, отнесенных к дозе, представлена на рис. 4 и имеет вполне симметричный вид.

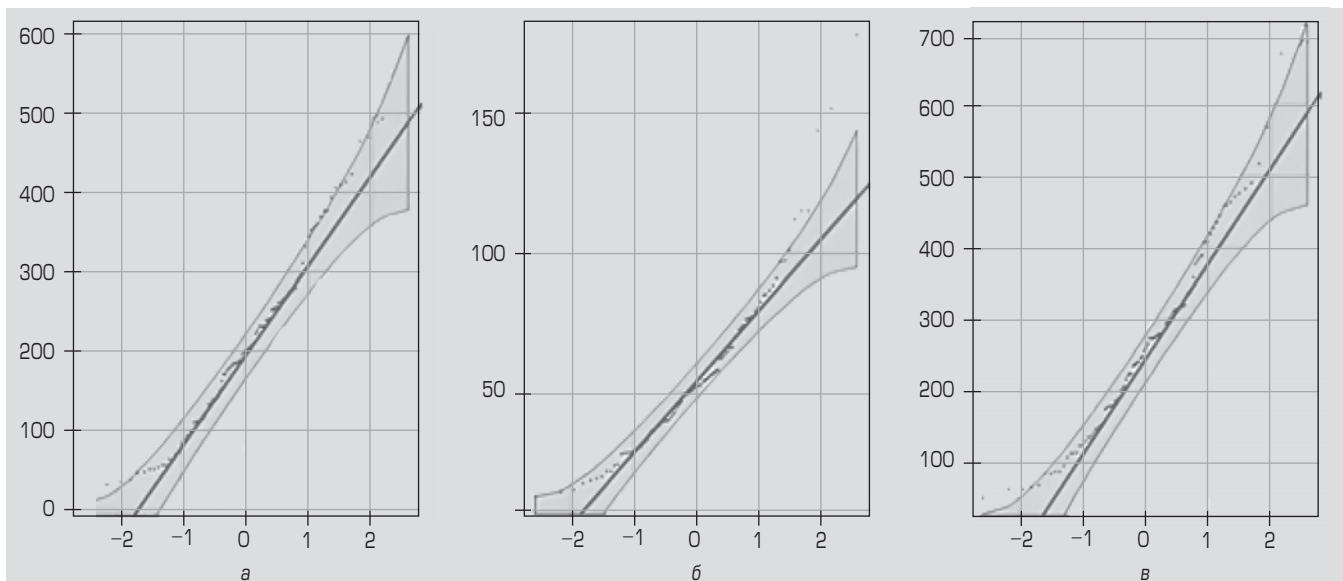


Рисунок 2. Квантиль-квантильные графики распределения остаточных концентраций *a* – ФЕН; *б* – 3-ОН-ФЕН; *в*– АМ ФЕН

Figure 2. Quantile-quantile plots of residual concentration distribution: *a* – phenazepam; *б* – 3-OH-phenazepam; *в* – AM phenazepam

Таблица 2. Коэффициенты корреляции Спирмена и регрессионные уравнения для изучаемых показателей

Table 2. Spearman correlation coefficients and regression equations for the studied parameters

Действующее вещество	Коэффициент Пирсона (SE)	Уравнение регрессии вида $Y = B_0 + B_1X$	B_0 [SE, 95%-ный ДИ (CI)] p	B_1 [SE] p
ФЕН	0,250 (0,014)	$Y = 119,09 + 14,59X$	[37, 93] $p = 0,002$	[5, 82] $p = 0,014$
3-ОН-ФЕН	0,187 (0,068)	$Y = 39,20 + 2,72X$	[9, 62] $p = 0,00009$	[1, 47] $p = 0,0683$
АМ ФЕН	0,263 (0,009)	$Y = 158,3 + 17,31X$	[42, 76] $p = 0,0003$	[6, 56] $p = 0,00039$

Примечания. SE – стандартная ошибка (англ. *standard error*), *Y* – концентрация (нг/мл), *X* – доза (мг/сут).

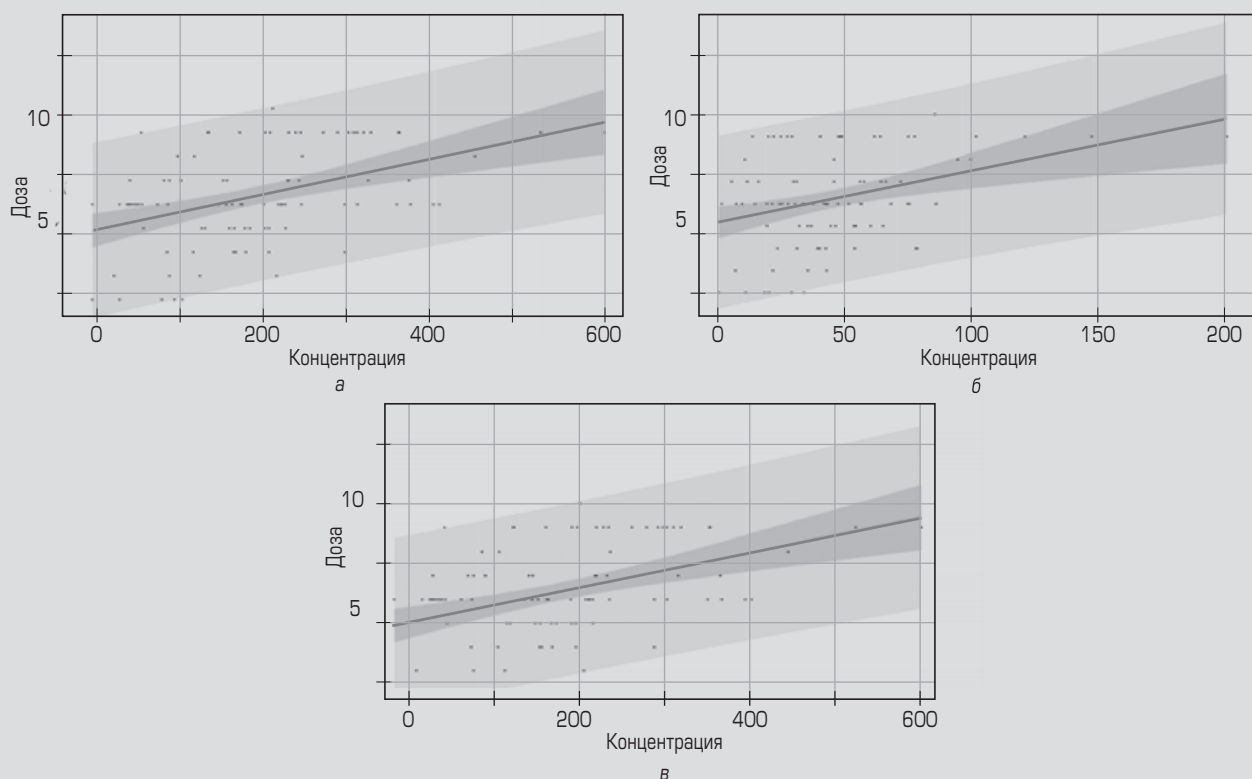


Рисунок 3. Регрессионные зависимости концентрации от суточной дозы:
а – ФЕН; б – 3-ОН-ФЕН; в – АМ ФЕН

Figure 3. Regression by dependence of concentration on daily dose:
а – phenazepam б – 3-OH-phenazepam; в – AM phenazepam

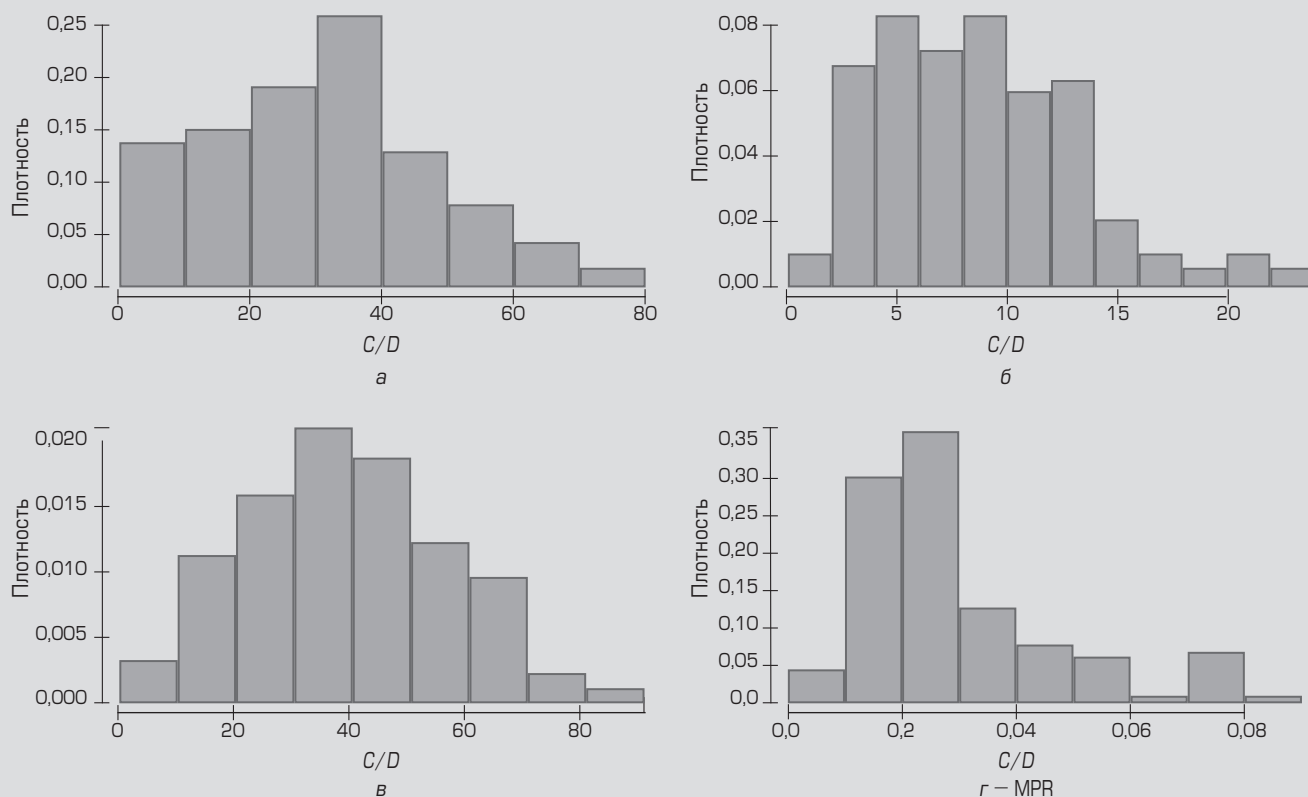


Рисунок 4. Гистограммы частотного распределения нормированной (на дозу) концентрации ((нг/мл)/мг):
а – ФЕН; б – 3-ОН-ФЕН; в – АМ ФЕН; г – МРР

Figure 4. Frequency distribution histograms of dose-normalized concentrations (ng/mL/mg):
а – phenazepam б – 3-OH-phenazepam; в – AM phenazepam; г – MPR

Как следует из полученных данных, значение медианы отношения метаболита лекарственного вещества к исходному веществу (англ. *Medication Possession Ratio* — MPR) составляет 0,23, что свидетельствует об относительно небольшом вкладе метаболита в терапевтический эффект ФЕН. Распределение не соответствует нормальному. Большой разброс нормированных концентраций как ФЕН, так и 3-ОН-ФЕН указывает на целесообразность рутинного ТЛМ препарата.

Обсуждение

Изучение метаболизма лекарственных средств служит важным средством эффективности терапии, что является предметом изучения метаболомики [19]. Несмотря на то что фармакологическая активность метаболита ФЕН ниже, чем основного вещества, ее наличие дает основание учитывать концентрацию метаболита в крови пациентов. Концентрацию метаболита и основного вещества не обязательно суммировать, как в случае с рисперидоном и 9-ОН-рисперидоном [20], но отношение метаболита к основному веществу — это прямой показатель скорости метаболизма и крайне полезный инструмент для корректировки дозы. Чем выше это отношение, тем медленнее метаболизируется основное вещество. Зная этот параметр, лечащий врач будет корректировать дозировку ФЕН, принимая во внимание индивидуальные особенности пациента. Корректировку дозы следует проводить при совместном назначении ФЕН с ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина (концентрация ФЕН увеличивается) и с индукторами изофермента СYP3A4 (концентрация ФЕН уменьшается). Получен-

ные данные свидетельствуют о существенном метаболизме ФЕН, что нужно учитывать при терапии психических заболеваний. Генотипирование пациентов, страдающих алкоголизмом, не является обязательным условием эффективной терапии: полиморфизм генов по СYP3A4 не выражен, ген СYP3A5 минорный и не оказывает существенного влияния на концентрацию ФЕН и его активного метаболита в крови больных. Для корректной оценки результата ТЛМ целесообразно совместно определять концентрацию основного вещества, его активного метаболита и 3-ОН-ФЕН в сыворотке крови больного. Полученные уравнения корреляции между концентрацией и дозой для ФЕН можно рассматривать как первый шаг фармакокинетического моделирования, позволяющего врачу проводить коррекцию дозы феназепама. Зная дозу назначаемого лекарственного средства, можно приблизительно оценить концентрацию ФЕН и 3-ОН-ФЕН в крови. В свою очередь, уточненные значения можно получать посредством ТЛМ, и уже на этом основании принимать клинические решения.

Заключение

Применение ТЛМ и фенотипирования в рутинной клинической практике позволяет оптимизировать дозу ФЕН при психоневрологических заболеваниях, а в ряде случаев перейти на более подходящее лекарственное средство, скорректировать лечение и тем самым осуществлять индивидуальный подход к пациенту. Ввиду этого обстоятельства нами было проведено установление границ терапевтического коридора для активного ингредиента при такой важной патологии, как синдром отмены алкоголя.

ЛИТЕРАТУРА

- Carland J.E., Carland D.J., Brett J., Stocker S.L., Roberts D.M., Day R.O., Laba T.L. Economic evaluations of therapeutic drug monitoring interventions in acute hospital-based settings: A systematic review // *British J Clin Pharmacol.* – 2024. – Vol. 90 (9). – Pp. 2038–2066. – <https://doi.org/10.1111/bcp.16164>
- Poweleit E.A., Vinks A.A., Mizuno T. Artificial intelligence and machine learning approaches to facilitate therapeutic drug management and model-informed precision dosing // *Ther Drug Monit.* – 2023. – Vol. 45 (2). – Pp. 143–150. – <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001078>
- Кузьмин И.И., Кравцова О.Ю., Платова А.И., Мирошниченко И.И. Бензодиазепины: классификация, свойства, количественное определение и мониторинг // *Фарматека.* – 2023. – № 30 (9–10). – С. 184–190. – <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.00-00>
- Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2016. – № 1. – С. 2–10.
- Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Бензодиазепиновые транквилизаторы как «золотой стандарт» лечения пациентов с синдромом отмены алкоголя // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 1. – С. 21–28.
- Tiglaio S.M., Meisenheimer E.S., Oh R.C. Alcohol withdrawal syndrome: Outpatient management // *American Family Physician.* – 2021. – Vol. 104 (3). – Pp. 253–262.
- Ненастьева А.Ю. Феназепам: к вопросу эффективности и безопасности приема производных бензодиазепина // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2017. – № 117 (12). – С. 156–161. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117121156-160>
- Kerrigan S., Mellon M.B., Hinners P. Detection of Phenazepam in impaired driving // *J Analytical Toxicology.* – 2013. – Vol. 37 (8). – Pp. 605–610. – <https://doi.org/10.1093/jat/bkt075>
- Stephenson J.B., Golz D.E., Brasher M.J. Phenazepam and its effects on driving // *J Analytical Toxicology.* – 2013. – Vol. 37 (1). – Pp. 25–29. – <https://doi.org/10.1093/jat/bks080>

REFERENCES

- Carland J.E., Carland D.J., Brett J., Stocker S.L., Roberts D.M., Day R.O., Laba T.L. Economic evaluations of therapeutic drug monitoring interventions in acute hospital-based settings: A systematic review // *British J Clin Pharmacol.* – 2024. – Vol. 90 (9). – Pp. 2038–2066. – <https://doi.org/10.1111/bcp.16164>
- Poweleit E.A., Vinks A.A., Mizuno T. Artificial intelligence and machine learning approaches to facilitate therapeutic drug management and model-informed precision dosing // *Ther Drug Monit.* – 2023. – Vol. 45 (2). – Pp. 143–150. – <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001078>
- Kuzmin I.I., Kravцова O.Ju., Platova A.I., Miroshnicenko I.I. Benzodiazepiny: klassifikacija, svoystva, kolichestvennoe opredelenie i monitoring // *Farmateka.* – 2023. – № 30 (9–10). – S. 184–190. – <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.00-00>
- Osadshij Ju.Ju., Voblenko R.A., Archakov D.S., Tarakanova E.A. Mesto benzodiazepinov v sovremennoj terapii psicheskikh rasstrojstv (obzor dokazatelnyh issledovanij) // *Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2016. – № 1. – S. 2–10.
- Skrjabin V.Ju., Zastrozhin M.S., Brjun E.A., Sychev D.A. Benzodiazepinovyje trankvilizatory kak «zlotoj standart» lechenija pacientov s sindromom otmeny alkogolja // *Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2020. – № 1. – S. 21–28.
- Tiglaio S.M., Meisenheimer E.S., Oh R.C. Alcohol withdrawal syndrome: Outpatient management // *American Family Physician.* – 2021. – Vol. 104 (3). – Pp. 253–262.
- Nenastjeva A.Ju. Fenazepam: k voprosu jeffektivnosti i bezopasnosti priema proizvodnyh benzodiazepina // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2017. – № 117 (12). – S. 156–161. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117121156-160>
- Kerrigan S., Mellon M.B., Hinners P. Detection of Phenazepam in impaired driving // *J Analytical Toxicology.* – 2013. – Vol. 37 (8). – Pp. 605–610. – <https://doi.org/10.1093/jat/bkt075>
- Stephenson J.B., Golz D.E., Brasher M.J. Phenazepam and its effects on driving // *J Analytical Toxicology.* – 2013. – Vol. 37 (1). – Pp. 25–29. – <https://doi.org/10.1093/jat/bks080>

10. Воронина Т.А., Ларионов В.Б., Головенко Н.Я., Неробкова Л.Н., Гайдуков И.О. Роль 3-оксиметаболита феназепам и леваны в реализации их нейротропного действия // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2014. – № 1. – С. 44–49.
11. Гордеев И.Г., Оленева Е.В., Глобенко А.А., Капашин А.В., Мосолов С.Н. Фармакокинетическое исследование биоэквивалентности ородиспергируемых таблеток феназепам // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 19–25. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.37.97.00>
12. Brunetti P., Giorgetti R., Tagliabracchi A., Huestis M.A., Busardò F.P. Designer benzodiazepines: A review of toxicology and public health risks // *Pharmaceuticals* (Basel). – 2021. – Vol. 14 (6). – Art. 560. – <https://doi.org/10.3390/ph14060560>
13. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
14. Hiemke C., Bergemann N., Clement H., Conca A., Deckert J. et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. // *Pharmacopsychiatry*. – 2018. – Vol. 51 (01/02). – Pp. 9–62. – <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
15. Мирошниченко И.И., Платова А.И., Кузьмин И.И., Иващенко Д.В. Количественное определение феназепам и его активного метаболита в плазме крови человека при различных процедурах экстракции // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – № 13 (3). – С. 139–147. – <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1609>
16. Chan B.K.C. Data analysis using R programming // *Advances Exper Med Biol*. – 2018. – 1082. – Pp. 47–122. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-93791-5_2
17. Bailey K., Richards-Waugh L., Clay D., Gebhardt M., Mahmoud H., Kraner J.C. Fatality involving the ingestion of phenazepam and poppy seed tea // *J Analytical Toxicology*. – 2010. – Vol. 34. – Pp. 527–532.
18. Walson P.D. Personalized minimal effective concentration therapy // *Clinical Therapeutics*. – 2023. – Vol. 45 (12). – Pp. 1289–1292. – <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.015>
19. Jian J., He D., Gao S., Tao X., Dong X. Pharmacokinetics in pharmacometabolomics: Towards personalized medication // *Pharmaceuticals* (Basel). – 2023. – Vol. 16 (11). – Art. 1568. – <https://doi.org/10.3390/ph16111568>
20. Størset E., Bråten L.S., Ingelman-Sundberg M., Johansson I., Molden E., Kringen M.K. Impact of CYP2D6*2, CYP2D6*35, rs5758550, and related haplotypes on risperidone clearance in vivo // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2024. – Jul 4. – <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03721-6>
10. Voronina T.A., Larionov V.B., Golovenko N.Ja., Nerobkova L.N., Gajdukov I.O. Rol' 3-oksimetabolita fenazepama i levany v realizacii ih nejrotropnogo dejstva // *Farmakokinetika i farmakodinamika*. – 2014. – № 1. – S. 44–49.
11. Gordeev I.G., Oleneva E.V., Globenko A.A., Kapashin A.V., Mosolov S.N. Farmakokineticheskoe issledovanie bioekvivalentnosti orodispersiruemykh tabletok fenazepama // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2020. – № 2. – S. 19–25. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.37.97.00>
12. Brunetti P., Giorgetti R., Tagliabracchi A., Huestis M.A., Busardò F.P. Designer benzodiazepines: A review of toxicology and public health risks // *Pharmaceuticals* (Basel). – 2021. – Vol. 14 (6). – Art. 560. – <https://doi.org/10.3390/ph14060560>
13. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodejstviya preparatov, primenjaemyh v psichiatricheskoj praktike // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2019. – № S1. – S. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
14. Hiemke C., Bergemann N., Clement H., Conca A., Deckert J. et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. // *Pharmacopsychiatry*. – 2018. – Vol. 51 (01/02). – Pp. 9–62. – <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
15. Miroshnichenko I.I., Platova A.I., Kuzmin I.I., Ivashchenko D.V. Kolichestvennoe opredelenie fenazepama i ego aktivnogo metabolita v plazme krovi cheloveka pri razlichnykh procedurah jekstrakcii // *Razrabotka i registracija lekarstvennykh sredstv*. – 2024. – № 13 (3). – S. 139–147. – <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1609>
16. Chan B.K.C. Data analysis using R programming // *Advances Exper Med Biol*. – 2018. – 1082. – Pp. 47–122. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-93791-5_2
17. Bailey K., Richards-Waugh L., Clay D., Gebhardt M., Mahmoud H., Kraner J.C. Fatality involving the ingestion of phenazepam and poppy seed tea // *J Analytical Toxicology*. – 2010. – Vol. 34. – Pp. 527–532.
18. Walson P.D. Personalized minimal effective concentration therapy // *Clinical Therapeutics*. – 2023. – Vol. 45 (12). – Pp. 1289–1292. – <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.015>
19. Jian J., He D., Gao S., Tao X., Dong X. Pharmacokinetics in pharmacometabolomics: Towards personalized medication // *Pharmaceuticals* (Basel). – 2023. – Vol. 16 (11). – Art. 1568. – <https://doi.org/10.3390/ph16111568>
20. Størset E., Bråten L.S., Ingelman-Sundberg M., Johansson I., Molden E., Kringen M.K. Impact of CYP2D6*2, CYP2D6*35, rs5758550, and related haplotypes on risperidone clearance in vivo // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2024. – Jul 4. – <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03721-6>

Факторы нейровоспаления и когнитивный дефицит при рекуррентной депрессии: поиски патогенетических и терапевтических мишеней

М.Г. Янушко, М.В. Шаманина

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

РЕЗЮМЕ

Нейровоспаление является возможным патогенетическим механизмом формирования когнитивных нарушений при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР). Цель предпринятого нарративного обзора — анализ современных публикаций по проблеме нейровоспаления. В статью осуществлена попытка оценить роль различных факторов воспаления в патогенезе депрессивного расстройства и формировании когнитивных нарушений у пациентов, страдающих депрессией. Выполнен анализ имеющихся в научной литературе данных о возможных способах терапии депрессивных симптомов и когнитивных нарушений с позиции коррекции нейровоспалительных нарушений. Данные научных публикаций свидетельствуют о том, что нейровоспаление играет важную роль в патогенезе РДР и формировании когнитивного дефицита. Необходимы дальнейшие исследования возможностей терапевтических интервенций, направленных на снижение уровня факторов нейровоспаления с целью коррекции когнитивных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессивное расстройство, нейровоспаление, цитокины, когнитивные нарушения, нейрометаболизм

КОНТАКТЫ: Янушко Мария Григорьевна, yanushko@list.ru, ORCID: 0000-0001-7977-2094
Шаманина Мария Валерьевна, shamaninamv@list.ru, ORCID: 0000-0002-2914-8223

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Янушко М.Г., Шаманина М.В. Факторы нейровоспаления и когнитивный дефицит при рекуррентной депрессии: поиски патогенетических и терапевтических мишеней // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 22–28. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.61.34.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Neuroinflammation Factors and Cognitive Deficits in Recurrent Depression: The Search for Pathogenetic and Therapeutic Targets

M.G. Yanushko, M.V. Shamanina

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

SUMMARY

Neuroinflammation is a possible pathogenetic mechanism of cognitive impairment in recurrent depressive disorder (RDD). The purpose of the undertaken narrative review was to analyze recent publications on the issue of neuroinflammation; an attempt was made to assess the role of various inflammatory factors in the course of depressive disorder and in cognitive impairment in patients suffering from depression. An analysis of the data available in the scientific literature on possible treatment of depressive symptoms and cognitive impairment from the perspective of neuroinflammatory mechanisms correction is provided. Scientific publications indicate that neuroinflammation plays an important role in the pathogenesis of RDD and the formation of cognitive deficit. Further research is needed on the possibilities of treatment interventions aimed to reduce the level of neuroinflammatory factors in order to correct cognitive impairment.

KEYWORDS: depressive disorder, neuroinflammation, cytokines, cognitive impairment, neurometabolism

CONTACTS: Yanushko Maria Grigoryevna, yanushko@list.ru, ORCID: 0000-0001-7977-2094
Shamanina Maria Valeryevna, shamaninamv@list.ru, ORCID: 0000-0002-2914-8223

CITATION: Yanushko M.G., Shamanina M.V. Neuroinflammation factors and cognitive deficits in recurrent depression: the search for pathogenetic and therapeutic targets // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 22–28. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.61.34.003 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was carried out within the framework of the state assignment of FGBNU "V.M. Bekhterev NMIC PN" of the Ministry of Health of Russia 2024–2026 (XSOZ 2024 0012).

Введение

Психические расстройства сопровождаются изменениями настроения, когнитивных способностей и поведения. В последние десятилетия распространенность депрессивного расстройства, в том числе в российской популяции, неуклонно возрастает [1] и, соответственно, повышается востребованность методов эффективного лечения данной патологии. Когнитивные нарушения являются транснозологическим феноменом, встречающимся при различных психических расстройствах. В случае с шизофренией и аффективными расстройствами именно когнитивный дефицит во многом определяет функциональный исход данных заболеваний [2]. В настоящее время в исследовании психической деятельности человека общепринятым является междисциплинарный подход, обеспечивающий комплексный метод исследования патогенеза различных психических расстройств [3]. При этом существует пробел в знаниях относительно механизмов, лежащих в основе развития когнитивных симптомов при рекуррентной депрессии. Предполагаются множественные патогенетические причины возникновения когнитивных нарушений, следующие из гипотез формирования самого депрессивного расстройства (нейромедиаторная, стресс-диатезная, хронобиологическая и др.) [4]. В данной статье мы остановимся на проблеме изучения различных факторов нейровоспаления, их роли в патогенезе аффективных расстройств и влиянии на формирование когнитивных нарушений.

Методика исследования

В настоящем нарративном обзоре приведены обобщенные данные литературы, включая результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, опубликованных в последние годы по вопросу нейровоспаления, роли различных факторов нейровоспаления в патогенезе депрессивного расстройства и формировании когнитивного дефицита. Был выполнен компьютеризированный поиск литературы в базе PubMed с использованием ключевых слов *депрессивное расстройство, нейровоспаление, цитокины, когнитивные нарушения, нейрометаболизм (depressive disorder, neuroinflammation, cytokines, cognitive impairment, neurometabolism)*. Было проанализировано 49 статей, из которых 38 работ было опубликовано за последние 5 лет, из них 3 РКИ и 7 метааналитических обзора, 5 систематических обзоров. Ссылки, приведенные в каждом исследовании, также проверялись вручную, все исследования отвечали критериям поиска.

Роль системного воспаления в патогенезе депрессии

Многочисленные исследования на людях и животных показали, что системное воспаление играет важную роль в патогенезе депрессии [5]. У млекопитающих системное воспаление приводит к значительным поведенческим изменениям, формированию ког-

нитивных нарушений, нарушениям мотивационной сферы и появлению нейровегетативных симптомов (нарушение сна, утомляемость и психомоторная заторможенность) [6, 7]. Взаимодействие иммунной и центральной нервной систем (ЦНС) при таких патологических состояниях, как рассеянный склероз и депрессия, изучается уже давно [7].

В последние годы часто обсуждается влияние цитокинов на функционирование ЦНС, что позволяет предположить, что цитокины играют одну из ключевых ролей в высших корковых процессах, таких как когнитивные функции [8, 9]. В настоящее время считается, что патофизиологические процессы, опосредованные цитокинами, лежат в основе когнитивных нарушений, связанных с рядом психоневрологических заболеваний, что делает цитокины идеальными мишенями для терапевтического вмешательства [10]. Исследования показали, что у людей с аффективными расстройствами повышен уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-1b, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF- α), в периферической крови и спинномозговой жидкости [11, 12].

Уровень факторов воспаления влияет на когнитивные функции как в моделях с избыточной экспрессией, так и в моделях с дефицитом цитокинов. Приводимые в научных публикациях данные позволяют предположить, что цитокины играют важную физиологическую роль в ЦНС на молекулярном и когнитивном уровнях. Очевидно, что еще только предстоит полностью понять, как именно цитокины участвуют в молекулярных и клеточных механизмах, обеспечивающих сложные функции ЦНС, такие как обучение, память и познание. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что, в частности, цитокины IL-1, IL-6 и TNF- α задействованы в молекулярных и клеточных механизмах, обеспечивающих сложные когнитивные процессы. Цитокины могут активировать микроглию, местные иммунные клетки головного мозга, что приводит к образованию активных форм кислорода и выделению эксайтотоксичного глутамата. Это может привести к повреждению и гибели нейронов, способствуя развитию аффективных расстройств. Кроме того, нейровоспаление может нарушить баланс нейромедиаторов, таких как серотонин и дофамин, которые имеют решающее значение для регуляции настроения. Активация микроглии также может привести к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-10, которые могут оказывать негативное влияние на функцию нейромедиаторов [13–15].

Изучение иммунометаболических изменений может представлять особый интерес, поскольку они, по-видимому, влияют на важные когнитивные механизмы, такие как синаптическая пластичность, нейродегенерация и нейрогенез [16, 17], и на высшие корковые функции в целом [18]. Активно обсуждается участие цитокинов в совокупности когнитивных процессов, таких как внимание, исполнительная функция, обучение и память, сознание и речь. В последние годы отмечается особый интерес к участию цитокинов именно в процессах обучения и запоминания [18, 19]. Значительные усилия направлены на выяснение роли, которую цитокины играют в зависящем

от гиппокампа обучению и памяти, т. е. в пространственной и объектной памяти [19].

Изменения в перивентрикулярном и подкорковом белом веществе, а также отрицательная корреляция между уровнем глюкозы в крови натощак и плотностью клеток гиппокампа были связаны с нарушением иммунометаболической регуляции. Активация микроглии может привести к высвобождению провоспалительных агентов, которые способны повредить мембраны нейронов и нарушить синаптическую функцию. Это может привести к нарушениям в обучении и памяти, а также к снижению когнитивной гибкости [17].

Нарушения иммунометаболизма связаны с появлением атипичной депрессивной симптоматики [20–22], худшим функциональным статусом [23] и более тяжелым течением депрессивного эпизода [24]. В связи с этим была описана двунаправленная взаимосвязь между депрессией и метаболическими факторами риска, такими как ожирение и гипертония [25–27]. Наличие метаболического синдрома (MetS), по данным исследователей, было связано с тяжестью депрессивных симптомов [28].

Что касается изучения иммунной системы при рекуррентной депрессии, то широко изучались два биомаркера [29]: увеличение количества так называемых положительных белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ) [30], и нарушение регуляции TNF- α [31]. Многие механизмы, посредством которых экспрессия данных факторов воспаления изменяется у пациентов с рекуррентной депрессией, остаются в значительной степени неизвестными. Если воспалительная реакция становится хронической, это может способствовать увеличению количества свободных радикалов, вызывая дисбаланс гомеостаза и усиление окислительного стресса. Это хорошо известный механизм прогрессирования старения и многих заболеваний, который также связан с патофизиологией рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) [32]. 4-гидрокси-2-ноненый альдегид (HNE) является одним из основных конечных продуктов перекисного окисления липидов, возникающих при проблемах со здоровьем [33]. У пациентов с депрессией наблюдается повышенный уровень HNE в плазме крови, что ведет к снижению активности механизмов антиоксидантной защиты [34, 35].

Таким образом, у пациентов с рекуррентной депрессией следует ожидать наличия взаимосвязи между иммунометаболическими изменениями и когнитивными показателями.

Провоспалительные факторы и когнитивное функционирование при депрессивном расстройстве

На сегодняшний день существует ограниченное число исследований в данной области, и не все они безоговорочно поддерживают теорию влияния показателей нейрометаболизма и воспаления на когнитивное функционирование у пациентов с депрессией [36]. В дополнение к изучению влияния метаболического синдрома и факторов воспаления на когнитив-

ные функции пациентов с депрессивным расстройством важно совместно изучать и их взаимовлияние. Метаболический синдром, вызванный хроническим воспалением, может представлять собой более серьезный фактор риска неблагоприятного клинического прогноза, в том числе и в отношении когнитивных нарушений [37].

В работе R. Grassi-Oliveira с соавторами субтесты логической памяти по шкале Векслера были проведены у 30 женщин с РДР [38]. Также определяли уровень IL-6 и TNF- α . Была выявлена статистически значимая связь между уровнем IL-6 и непосредственным запоминанием слов и отсроченным запоминанием слов даже после поправки на возраст, тяжесть депрессии и индекс массы тела. Данные результаты свидетельствуют о существовании связи между воспалительным дисбалансом и когнитивными нарушениями при депрессивном расстройстве.

Н.Н. Chang с соавторами обследовали 141 пациента с РДР на старте и в конце 6-недельного курса терапии антидепрессантами, также у пациентов оценивали когнитивное функционирование и анализировали уровень СРБ [39]. Было установлено, что исходный высокий уровень СРБ отрицательно коррелировал с показателями выполнения моторного теста, а по окончании терапии и с показателями Висконсинского теста сортировки карточек. Авторы сделали вывод о том, что когнитивные функции пациентов с высоким исходным уровнем СРБ могут оставаться нарушенными, даже если клинические симптомы улучшаются после лечения антидепрессантами.

В исследовании J. Krogh с соавторами изучали взаимосвязь уровня IL-6 и СРБ с симптомами депрессии и когнитивным функционированием. Было обследовано 112 пациентов с РДР и 57 здоровых добровольцев. Пациенты после скринингового обследования были рандомизированы на две группы: с назначением гимнастики с аэробной нагрузкой и без нее. Через 3 месяца в группе пациентов была проведена повторная оценка уровня IL-6, СРБ, симптомов депрессии и когнитивных функций после вмешательства. Уровни IL-6 и СРБ были значительно повышены у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами. Эти различия перестали быть значимыми после корректировки на переменные, связанные с образом жизни. Уровень IL-6 и СРБ был повышен у амбулаторных пациентов с депрессией, но не был связан с конкретными симптомами депрессии. Более высокие уровни СРБ обуславливались снижением психомоторной скорости как в начале исследования, так и при последующем наблюдении [40].

В исследовании K. Jin с соавторами изучали влияние отдельных факторов воспаления (IL-1b, IL-6 и TNF- α) и гипокретина-1 на когнитивное функционирование, которое оценивали с помощью батареи тестов MCCB (англ. the MATRICS™ Consensus Cognitive Battery). Всего было обследовано 100 пациентов с РДР и 100 здоровых добровольцев. Уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1b и гипокретина-1 был значительно выше при РДР и ассоциировался с когнитивными нарушениями. Авторы также делают вывод о том, что гипокретин-1 может быть вовлечен

в патологические механизмы нарушений социальной когниции при РДР [41].

В исследовании Y. Sánchez-Carro с соавторами обследованы 84 пациента с РДР и 78 здоровых добровольцев. Были рассмотрены результаты Кембриджского нейропсихологического теста (CANTAB), оценивающего когнитивное функционирование, наличие метаболического синдрома (MetS) и воспалительного/окислительного индекса, рассчитанного с помощью анализа основных компонентов периферических биомаркеров (TNF- α , СРБ и 4-гидроксиналенал). С помощью линейного регрессионного анализа было установлено, что диагноз РДР, старший возраст и наличие метаболического синдрома, а также высокий уровень воспалительного/окислительного индекса ассоциируются с ухудшением когнитивных функций. Отметим, что на ухудшение когнитивного функционирования влияло именно сочетание метаболических и иммуновоспалительных нарушений [42].

Таким образом, на сегодняшний день имеются данные о вовлеченности многих факторов воспаления в формирование когнитивных нарушений при РДР. Появилось понятие иммунометаболической депрессии, определяемой путем профилирования пациентов. Профилирование пациентов по предложенному показателю иммунометаболической депрессии (IMD), описываемому как совокупность депрессивных симптомов, когнитивных нарушений, связанных с нарушением иммунометаболической регуляции, может способствовать персонализации подходов к терапии [43].

Закономерно возникает вопрос о возможности терапевтического влияния на данные факторы с целью коррекции когнитивного дефицита.

Терапевтические стратегии, направленные на устранение нейровоспаления

Было предложено несколько терапевтических стратегий, способствующих подавлению нейровоспаления при депрессии и формированию когнитивного дефицита. Эти стратегии направлены на уменьшение воспаления, модуляцию иммунного ответа и усиление нейропротекции. Некоторые из перспективных терапевтических стратегий включают применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ингибиторов цитокинов, омега-3 жирных кислот, иммуноглобулинов, растительных добавок (например, куркумина). В то же время исследований, изучающих влияние различных ингибиторов воспаления на когнитивный дефицит при РДР, достаточно мало.

В частности, аугментация антидепрессантов НПВС — это новая стратегия терапии, влияющая которой на когнитивное функционирование при депрессии активно изучается. Проведен предварительный анализ когнитивного функционирования на основании данных, полученных в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PREDICT в параллельных группах в Университете Аделаиды (Австралия). Участники ($N = 119$)

с РДР получали лечение вортиоксетином и целекоксибом или вортиоксетином и плацебо в течение 6 недель в период с декабря 2017 по апрель 2020 г. Когнитивный индекс когнитивного функционирования улучшился к 6-й неделе в обеих группах лечения, при этом различий между группами лечения выявлено не было, что позволило авторам сделать заключение об отсутствии влияния целекоксиба на когнитивное функционирование в изученной выборке [44].

В систематическом обзоре S. Bai с соавторами были проанализированы результаты 30 РКИ с 1610 пациентами с РДР. Общий анализ 26 РКИ показывает, что НПВС уменьшают симптомы депрессии по сравнению с плацебо (стандартизованная средняя разница (SMD) $-0,55$, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) от $-0,75$ до $-0,35$, гетерогенность $I^2 = 71\%$). Это подтверждается более высокой частотой ответа (относительный риск (ОР) = $1,52$, 95%-ный ДИ от $1,30$ до $1,79$) и частотой ремиссии (ОР = $1,79$, 95%-ный ДИ от $1,29$ до $2,49$) в группе, получавшей эти препараты, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Анализ подгрупп показал, что как монотерапия, так и дополнительное лечение приводило к снижению выраженности симптомов депрессии [45]. Анализ конкретных лекарственных препаратов, включая НПВС [46], омега-3 жирные кислоты [47], статины [48] и миноциклин [49], выявил некоторый антидепрессивный эффект. Анализ исследований, стратифицированных по спонсору исследования и выборке, привел к схожим выводам в пользу противовоспалительной терапии в обеих подгруппах. Параметры качества жизни не показали каких-либо различий между группами. Единственным существенным различием в периоды лечения были желудочно-кишечные расстройства [45].

Терапевтические стратегии, нацеленные на нейровоспаление, предлагают перспективные терапевтические подходы к лечению депрессивных расстройств и когнитивного дефицита. Лучшее понимание механизмов нейровоспаления позволит разработать более эффективные терапевтические стратегии. На сегодняшний день количество научных работ в области терапии депрессивных расстройств и сопутствующих им когнитивных нарушений с использованием стратегии воздействия на нейровоспаление достаточно невелико, что делает необходимым проведение дальнейших исследований.

Обсуждение

Депрессивное расстройство является широко распространенным гетерогенным заболеванием с мультифакторным патогенезом. Более глубокое понимание роли биологических факторов, таких как нейровоспаление, признается все более важным для улучшения нашего понимания этиологии и патофизиологии депрессии с конечной целью раннего вмешательства и персонализированной терапии.

Изучение патогенетических механизмов формирования клинических симптомов и когнитивных нарушений при рекуррентной депрессии является одной из приоритетных задач современной биологической психиатрии. С данной точки зрения нейровоспалительные изменения при РДР представляют

особый интерес, поскольку могут послужить своеобразным «ключом», открывающим возможности для комплексной, адьювантной фармакотерапии депрессии, а также, возможно, для определения групп риска по возникновению депрессивных эпизодов. Появляется все больше доказательств того, что воспаление играет особую роль в хроническом течении депрессии, повышая уязвимость к дальнейшим эпизодам и ускоряя прогрессирование заболевания. Как показал проведенный нарративный обзор, точные механизмы, связывающие нейровоспаление с депрессией, до сих пор неясны, но включают эффекты психологических стрессоров, сенсбилизацию клеток к нейротоксическим пептидам, окислительный и нитрозативный стресс, аутоиммунный ответ на окислительно- и нитрозативно поврежденные молекулы, снижение уровня омега-3 и антиоксидантов.

Еще менее ясными, согласно проанализированному данным, являются нейровоспалительные механизмы, вовлеченные в формирование когнитивных нарушений у пациентов с РДР. Необходимы дальнейшие исследования в данной области, основной задачей которых будет разграничение нейровоспалительных механизмов и других патогенетических

причин формирования когнитивного дефицита у данной когорты пациентов. Современное состояние проблемы, а именно ограниченное число публикаций по данной теме, накладывает определенные ограничения, не позволяющие провести анализ данных в виде систематического обзора или метаанализа.

Заключение

Данные современной научной литературы свидетельствуют, что нейровоспаление играет важную роль в патогенезе РДР и формировании когнитивного дефицита. Активация микроглии и высвобождение провоспалительных цитокинов могут привести к повреждению и гибели нейронов, нарушению баланса нейромедиаторов и способствовать развитию депрессивных расстройств и когнитивного дефицита. Понимание сложной взаимосвязи между нейровоспалением и аффективными расстройствами имеет большое значение для дальнейшей разработки эффективных терапевтических стратегий, направленных на снижение уровня провоспалительных факторов у пациентов с депрессивными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kibitov A.A., Rakitko A.S., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Kozlova K.A., Ilinsky V.V., Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O. Screening of depressive symptoms in a russian general population sample: A web-based cross-sectional study // *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 205–211. – <https://doi.org/10.2174/1745017902117010205>
2. Chavez-Baldini U., Nieman D.H., Keestra A., Lok A., Mocking R.J.T., de Koning P., Krzhizhanovskaya V.V., Bockting C.L.H., van Rooijen G., Smit D.J.A., Sutterland A.L., Verweij K.J.H., van Wingen G., Wigman J.T.W., Vulink N.C., Denys D. The relationship between cognitive functioning and psychopathology in patients with psychiatric disorders: A transdiagnostic network analysis // *Psychol Med*. – 2021. – Vol. 24. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S0033291721001781>
3. Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. Психиатрия: национальное руководство. Краткое издание. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
4. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии [обзор] // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 11-2. – С. 29–40.
5. Chipurupalli S., Samavedam U., Robinson N. Crosstalk between ER stress, autophagy and inflammation // *Front Med*. – 2021. – Vol. 8. – Art. 758311. – <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.758311>
6. Wu D., Zhang G., Zhao C., Yang Y., Miao Z., Xu X. Interleukin-18 from neurons and microglia mediates depressive behaviors in mice with post-stroke depression // *Brain Behav Immun*. – 2020. – Vol. 88. – Pp. 411–420. – <https://doi.org/10.1016/j.jb.2020.04.004>
7. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis // *Brain Behav Immun*. – 2011. – Vol. 25. – Pp. 181–213.
8. Rothwell N.J., Hopkins S.J. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action // *Trends Neurosci*. – 1995. – Vol. 18, no. 3. – Pp. 130–136. – [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93890-a](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93890-a)
9. Du X., Zou S., Yue Y., Fang X., Wu Y., Wu S. et al. Peripheral Interleukin-18 is negatively correlated with abnormal brain activity in patients with depression: A resting-state fMRI study // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22. – Art. 531. – <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04176-8>
10. Giolabhui N.M., Slaney C., Hemani G., Foley E., van der Most P., Nolte I., Snieder H., Davey Smith G., Khandaker G., Hartman C. Role of inflammation in depressive and anxiety disorders, affect, and cognition: Genetic and non-genetic findings in the lifelines cohort study // *Res Sq [Preprint]*. – 2024. – Aug 10. – Art. rs.3.rs-4379779. – <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4379779/v1>
11. Imaizumi T., Toda T., Maekawa M., Sakurai D., Hagiwara Y., Yoshida Y. et al. Identifying high-risk population of depression: association between metabolic syndrome and depression using a health checkup and claims database // *Sci Rep*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 18577. – <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22048-9>
12. Lecca D., Jung Y.J., Scerba M.T., Hwang I., Kim Y.K., Kim S., Modrow S., Tweedie D., Hsueh S.C., Liu D., Luo W., Glotfelty E., Li Y., Wang J.Y., Luo Y., Hoffer B.J., Kim D.S., McDevitt R.A., Greig N.H. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis // *Alzheimers Dement*. – 2022. – Vol. 18, no. 11. – Pp. 2327–2340. – <https://doi.org/10.1002/alz.12610>

REFERENCES

1. Kibitov A.A., Rakitko A.S., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Kozlova K.A., Ilinsky V.V., Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O. Screening of depressive symptoms in a russian general population sample: A web-based cross-sectional study // *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 205–211. – <https://doi.org/10.2174/1745017902117010205>
2. Chavez-Baldini U., Nieman D.H., Keestra A., Lok A., Mocking R.J.T., de Koning P., Krzhizhanovskaya V.V., Bockting C.L.H., van Rooijen G., Smit D.J.A., Sutterland A.L., Verweij K.J.H., van Wingen G., Wigman J.T.W., Vulink N.C., Denys D. The relationship between cognitive functioning and psychopathology in patients with psychiatric disorders: A transdiagnostic network analysis // *Psychol Med*. – 2021. – Vol. 24. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S0033291721001781>
3. Aleksandrovskij Ju.A., Neznanov N.G. Psihiatrija: nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GJeOTAR-Media, 2021.
4. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoj depressii [obzor] // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2012. – Т. 112, № 11-2. – С. 29–40.
5. Chipurupalli S., Samavedam U., Robinson N. Crosstalk between ER stress, autophagy and inflammation // *Front Med*. – 2021. – Vol. 8. – Art. 758311. – <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.758311>
6. Wu D., Zhang G., Zhao C., Yang Y., Miao Z., Xu X. Interleukin-18 from neurons and microglia mediates depressive behaviors in mice with post-stroke depression // *Brain Behav Immun*. – 2020. – Vol. 88. – Pp. 411–420. – <https://doi.org/10.1016/j.jb.2020.04.004>
7. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis // *Brain Behav Immun*. – 2011. – Vol. 25. – Pp. 181–213.
8. Rothwell N.J., Hopkins S.J. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action // *Trends Neurosci*. – 1995. – Vol. 18, no. 3. – Pp. 130–136. – [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93890-a](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93890-a)
9. Du X., Zou S., Yue Y., Fang X., Wu Y., Wu S. et al. Peripheral Interleukin-18 is negatively correlated with abnormal brain activity in patients with depression: A resting-state fMRI study // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22. – Art. 531. – <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04176-8>
10. Giolabhui N.M., Slaney C., Hemani G., Foley E., van der Most P., Nolte I., Snieder H., Davey Smith G., Khandaker G., Hartman C. Role of inflammation in depressive and anxiety disorders, affect, and cognition: Genetic and non-genetic findings in the lifelines cohort study // *Res Sq [Preprint]*. – 2024. – Aug 10. – Art. rs.3.rs-4379779. – <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4379779/v1>
11. Imaizumi T., Toda T., Maekawa M., Sakurai D., Hagiwara Y., Yoshida Y. et al. Identifying high-risk population of depression: association between metabolic syndrome and depression using a health checkup and claims database // *Sci Rep*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 18577. – <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22048-9>
12. Lecca D., Jung Y.J., Scerba M.T., Hwang I., Kim Y.K., Kim S., Modrow S., Tweedie D., Hsueh S.C., Liu D., Luo W., Glotfelty E., Li Y., Wang J.Y., Luo Y., Hoffer B.J., Kim D.S., McDevitt R.A., Greig N.H. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis // *Alzheimers Dement*. – 2022. – Vol. 18, no. 11. – Pp. 2327–2340. – <https://doi.org/10.1002/alz.12610>

13. Kim Y.K., Kim O.Y., Song J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 1270. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01270>.
14. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. "Inflammatory" cytokines // *Journal of Neurochemistry.* – 2000. – Vol. 74. – Pp. 457–471. – <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740457.x>
15. Delpech J.C., Valdearcos M., Nadjar A. Stress and microglia: A double-edged relationship // *Adv Neurobiol.* – 2024. – Vol. 37. – Pp. 333–342. – https://doi.org/10.1007/978-3-031-55529-9_18
16. McAfoose B.T., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2009. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 355–366. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.005>
17. Livingston J.M., McDonald M.W., Gagnon T., Jeffers M.S., Gomez-Smith M., Antonescu S., Cron G.O., Boisvert C., Lacoste B., Corbett D. Influence of metabolic syndrome on cerebral perfusion and cognition // *Neurobiol Dis.* – 2020. – Vol. 137. – Art. 104756. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104756>
18. Yates K.F., Sweat V., Yau P.L., Turchiano M.M., Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol. 32, no. 9. – Pp. 2060–2067. – <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.252759>
19. Šimončičová E., Henderson Pekarik K., Vecchiarelli H.A., Lauro C., Maggi L., Tremblay M.É. Adult neurogenesis, learning and memory // *Adv Neurobiol.* – 2024. – Vol. 37. – Pp. 221–242. – https://doi.org/10.1007/978-3-031-55529-9_13
20. Lamers F., Milaneschi Y., Vinkers C.H., Schoevers R.A., Giltay E.J., Penninx B.W.J.H. Depression profilers and immuno-metabolic dysregulation: Longitudinal results from the NESDA study // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 88. – Pp. 174–183. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.002>
21. Milaneschi Y., Lamers F., Berk M., Penninx B.W.J.H. Depression heterogeneity and its biological underpinnings: Toward immunometabolic depression // *Biol Psychiatry.* – 2020. – Vol. 88, no. 5. – Pp. 369–380. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>
22. Cho J.H., Irwin M.R., Eisenberger N.I., Lamkin D.M., Cole S.W. Transcriptomic predictors of inflammation-induced depressed mood // *Neuropsychopharmacology.* – 2019. – Vol. 44. – Pp. 923–929. – <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0316-9>
23. Baune B.T., Miller R., McAfoose J., Johnson M., Quirk F., Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 176, no. 2–3. – Pp. 183–189. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.12.001>
24. Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis // *Psychol Med.* – 2014. – Vol. 44, no. 10. – Pp. 2029–2040. – <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
25. Beurel E., Toups M., Nemeroff C.B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble // *Neuron.* – 2020. – Vol. 107. – Pp. 234–256. – <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
26. Горбунова А.П., Руквишников Г.В., Касьянов Е.Д. и др. Исследование связи гематологических коэффициентов системного воспаления с клиническими характеристиками депрессии у пациентов с аффективными расстройствами // *Психическое здоровье в меняющемся мире: сб. тез. – СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2024. – С. 11–12. – EDN СНКЕКР*
27. Горбунова А.П., Руквишников Г.В., Касьянов Е.Д. и др. Гематологические коэффициенты системного воспаления как потенциальные биомаркеры суицида // *Суицидология.* – 2024. – Т. 15, № 1 (54). – С. 31–52. – [https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01\(54\)-31-52](https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-31-52). – EDN WNZVPH
28. Fries G.R., Saldana V.A., Finnstein J., Rein T. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse // *Mol Psychiatry.* – 2023. – Vol. 28. – Pp. 284–297. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01806-1>
29. Mac Giollabhui N., Ng T.H., Ellman L.M., Alloy L.B. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: Systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Mol Psychiatry.* – 2021. – Vol. 26, no. 7. – Pp. 3302–3314. – <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00867-4>
30. Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis // *Psychosom Med.* – 2009. – Vol. 71, no. 2. – Pp. 171–186. – <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
31. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, no. 5. – Pp. 446–457. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
32. Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35, no. 3. – Pp. 676–692. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>
33. Csala M., Kardon T., Legeza B., Lizák B., Mandl J., Margittai É., Puskás F., Száraz P., Szelényi P., Bánhegyi G. On the role of 4-hydroxynonenal in health and disease // *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – Vol. 1852, no. 5. – Pp. 826–838. – <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.01.015>
34. Liu T., Zhong S., Liao X., Chen J., He T., Lai S., Jia Y. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, no. 10. – e0138904. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138904>
35. Romano A., Serviddio G., Calcagnini S., Villani R., Giudetti A.M., Cassano T., Gaetani S. Linking lipid peroxidation and neuropsychiatric disorders: Focus on 4-hydroxy-2-nonenal // *Free Radic Biol Med.* – 2017. – Vol. 111. – Pp. 281–293. – <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.046>
13. Kim Y.K., Kim O.Y., Song J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 1270. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01270>.
14. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. "Inflammatory" cytokines // *Journal of Neurochemistry.* – 2000. – Vol. 74. – Pp. 457–471. – <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740457.x>
15. Delpech J.C., Valdearcos M., Nadjar A. Stress and microglia: A double-edged relationship // *Adv Neurobiol.* – 2024. – Vol. 37. – Pp. 333–342. – https://doi.org/10.1007/978-3-031-55529-9_18
16. McAfoose B.T., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2009. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 355–366. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.005>
17. Livingston J.M., McDonald M.W., Gagnon T., Jeffers M.S., Gomez-Smith M., Antonescu S., Cron G.O., Boisvert C., Lacoste B., Corbett D. Influence of metabolic syndrome on cerebral perfusion and cognition // *Neurobiol Dis.* – 2020. – Vol. 137. – Art. 104756. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104756>
18. Yates K.F., Sweat V., Yau P.L., Turchiano M.M., Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol. 32, no. 9. – Pp. 2060–2067. – <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.252759>
19. Šimončičová E., Henderson Pekarik K., Vecchiarelli H.A., Lauro C., Maggi L., Tremblay M.É. Adult neurogenesis, learning and memory // *Adv Neurobiol.* – 2024. – Vol. 37. – Pp. 221–242. – https://doi.org/10.1007/978-3-031-55529-9_13
20. Lamers F., Milaneschi Y., Vinkers C.H., Schoevers R.A., Giltay E.J., Penninx B.W.J.H. Depression profilers and immuno-metabolic dysregulation: Longitudinal results from the NESDA study // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 88. – Pp. 174–183. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.002>
21. Milaneschi Y., Lamers F., Berk M., Penninx B.W.J.H. Depression heterogeneity and its biological underpinnings: Toward immunometabolic depression // *Biol Psychiatry.* – 2020. – Vol. 88, no. 5. – Pp. 369–380. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>
22. Cho J.H., Irwin M.R., Eisenberger N.I., Lamkin D.M., Cole S.W. Transcriptomic predictors of inflammation-induced depressed mood // *Neuropsychopharmacology.* – 2019. – Vol. 44. – Pp. 923–929. – <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0316-9>
23. Baune B.T., Miller R., McAfoose J., Johnson M., Quirk F., Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 176, no. 2–3. – Pp. 183–189. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.12.001>
24. Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis // *Psychol Med.* – 2014. – Vol. 44, no. 10. – Pp. 2029–2040. – <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
25. Beurel E., Toups M., Nemeroff C.B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble // *Neuron.* – 2020. – Vol. 107. – Pp. 234–256. – <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
26. Gorbunova A.P., Rukavishnikov G.V., Kasjanov E.D. i dr. Issledovanie svyazi gematologicheskikh koefitsientov sistemnogo vospaleniya s klinicheskimi kharakteristikami depressii u pacientov s affektivnymi rassstrojstvami // *Psihicheskoe zdorovie v menajushemsja mire: sb. tez. – SPb.: NMIC PN im. V.M. Behtereva, 2024. – S. 11–12. – EDN СНКЕКР*
27. Gorbunova A.P., Rukavishnikov G.V., Kasjanov E.D. i dr. Gematologicheskie koefitsienty sistemnogo vospaleniya kak potencialnye biomarkery suicida // *Suicidologija.* – 2024. – T. 15, № 1 (54). – S. 31–52. – [https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01\(54\)-31-52](https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-31-52). – EDN WNZVPH
28. Fries G.R., Saldana V.A., Finnstein J., Rein T. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse // *Mol Psychiatry.* – 2023. – Vol. 28. – Pp. 284–297. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01806-1>
29. Mac Giollabhui N., Ng T.H., Ellman L.M., Alloy L.B. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: Systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Mol Psychiatry.* – 2021. – Vol. 26, no. 7. – Pp. 3302–3314. – <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00867-4>
30. Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis // *Psychosom Med.* – 2009. – Vol. 71, no. 2. – Pp. 171–186. – <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
31. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, no. 5. – Pp. 446–457. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
32. Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35, no. 3. – Pp. 676–692. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>
33. Csala M., Kardon T., Legeza B., Lizák B., Mandl J., Margittai É., Puskás F., Száraz P., Szelényi P., Bánhegyi G. On the role of 4-hydroxynonenal in health and disease // *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – Vol. 1852, no. 5. – Pp. 826–838. – <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.01.015>
34. Liu T., Zhong S., Liao X., Chen J., He T., Lai S., Jia Y. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, no. 10. – e0138904. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138904>
35. Romano A., Serviddio G., Calcagnini S., Villani R., Giudetti A.M., Cassano T., Gaetani S. Linking lipid peroxidation and neuropsychiatric disorders: Focus on 4-hydroxy-2-nonenal // *Free Radic Biol Med.* – 2017. – Vol. 111. – Pp. 281–293. – <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.046>

36. Chen M.H., Hsu J.W., Huang K.L., Tsai S.J., Su T.P., Li C.T., Lin W.C., Tu P.C., Bai Y.M. Role of obesity in systemic low-grade inflammation and cognitive function in patients with bipolar I disorder or major depressive disorder // *CNS Spectr.* – 2021. – Vol. 26, no. 5. – Pp. 521–527. – <https://doi.org/10.1017/S1092852920001534>
37. Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K., Simonsick E.M., Harris T., Shorr R.I., Tylavsky F.A., Newman A.B. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, no. 18. – Pp. 2237–2242. – <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2237>
38. Grassi-Oliveira R., Bauer M.E., Pezzi J.C., Teixeira A.L., Brietzke E. Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2011. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 540–544.
39. Chang H.H., Lee I.H., Gean P.W., Lee S.Y., Chi M.H., Yang Y.K., Lu R.B., Chen P.S. Treatment response and cognitive impairment in major depression: association with C-reactive protein // *Brain Behav Immun.* – 2012. – Vol. 26, no. 1. – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.239>
40. Krogh J., Benros M.E., Jørgensen M.B., Vesterager L., Elfving B., Nordentoft M. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression // *Brain Behav Immun.* – 2014. – Vol. 35. – Pp. 70–76. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.08.014>
41. Jin K., Lu J., Yu Z., Shen Z., Li H., Mou T., Xu Y., Huang M. Linking peripheral IL-6, IL-1 β and hypocretin-1 with cognitive impairment from major depression // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 277. – Pp. 204–211. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.024>
42. Sánchez-Carro Y., de la Torre-Luque A., Portella M.J., Leal-Leturia I., Salvat-Pujol N., Massaneda C., de Arriba-Arnau A., Urretavizcaya M., Peretó M., Toll A., Martínez-Ruiz A., Ferreiros-Martínez R., Álvarez P., Soria V., López-García P. Relationship between immunometabolic status and cognitive performance among major depression disorder patients // *Psychoneuroendocrinology.* – 2022. – Vol. 137. – Art. 105631. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105631>
43. Vreijling S.R., Chin Fatt C.R., Williams L.M., Schatzberg A. F., Usherwood T., Nemeroff C.B., Rush A.J., Uher R., Aitchison K.J., Köhler-Forsberg O., Rietschel M., Trivedi M.H., Jha M.K., Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F., Jansen R., Lamers F. Features of immunometabolic depression as predictors of antidepressant treatment outcomes: pooled analysis of four clinical trials // *Br J Psychiatry.* – 2024. – Vol. 224, no. 3. – Pp. 89–97. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.148>
44. Sampson E., Mills N.T., Hori H., Schwarte K., Hohoff C., Schubert O., Clark S.R., Fourrier C., Baune B.T. Exploratory analysis of the effects of celecoxib on cognitive function in vortioxetine-treated patients with major depressive disorder in the PREDDICT study: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J Clin Psychiatry.* – 2023. – Vol. 84, no. 6. – Art. 23m14829. – <https://doi.org/10.4088/JCP.23m14829>
45. Bai S., Guo W., Feng Y., Deng H., Li G., Nie H., Guo G., Yu H., Ma Y., Wang J., Chen S., Jing J., Yang J., Tang Y., Tang Z. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2020. – Vol. 91, no. 1. – Pp. 21–32. – <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320912>
46. Varma M., Kaur A., Bhandari R., Kumar A., Kuhad A. Major depressive disorder (MDD): Emerging immune targets at preclinical level // *Expert Opin Ther Targets.* – 2023. – Vol. 27, no. 6. – Pp. 479–501. – <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2225216>
47. Appleton K.M., Voyias P.D., Sallis H.M., Dawson S., Ness A.R., Churchill R., Perry R. Omega-3 fatty acids for depression in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 11, no. 11. – CD004692. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004692.pub5>
48. Köhler-Forsberg O., Otte C., Gold S.M., Østergaard S.D. Statins in the treatment of depression: Hype or hope? // *Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 215. – Art. 107625. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107625>
49. Anmella G., Meehan A., Ashton M., Mohebbi M., Fico G., Ng C.H., Maes M., Berk L., de Prisco M., Singh A.B., Malhi G.S., Berk M., Dodd S., Hidalgo-Mazzei D., Grande I., Pacchiarotti I., Murru A., Vieta E., Dean O.M. Exploring clinical subgroups of participants with major depressive disorder that may benefit from adjunctive minocycline treatment // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* – 2024. – Vol. 22, no. 1. – Pp. 33–44. – <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1098>
36. Chen M.H., Hsu J.W., Huang K.L., Tsai S.J., Su T.P., Li C.T., Lin W.C., Tu P.C., Bai Y.M. Role of obesity in systemic low-grade inflammation and cognitive function in patients with bipolar I disorder or major depressive disorder // *CNS Spectr.* – 2021. – Vol. 26, no. 5. – Pp. 521–527. – <https://doi.org/10.1017/S1092852920001534>
37. Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K., Simonsick E.M., Harris T., Shorr R.I., Tylavsky F.A., Newman A.B. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, no. 18. – Pp. 2237–2242. – <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2237>
38. Grassi-Oliveira R., Bauer M.E., Pezzi J.C., Teixeira A.L., Brietzke E. Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2011. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 540–544.
39. Chang H.H., Lee I.H., Gean P.W., Lee S.Y., Chi M.H., Yang Y.K., Lu R.B., Chen P.S. Treatment response and cognitive impairment in major depression: association with C-reactive protein // *Brain Behav Immun.* – 2012. – Vol. 26, no. 1. – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.239>
40. Krogh J., Benros M.E., Jørgensen M.B., Vesterager L., Elfving B., Nordentoft M. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression // *Brain Behav Immun.* – 2014. – Vol. 35. – Pp. 70–76. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.08.014>
41. Jin K., Lu J., Yu Z., Shen Z., Li H., Mou T., Xu Y., Huang M. Linking peripheral IL-6, IL-1 β and hypocretin-1 with cognitive impairment from major depression // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 277. – Pp. 204–211. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.024>
42. Sánchez-Carro Y., de la Torre-Luque A., Portella M.J., Leal-Leturia I., Salvat-Pujol N., Massaneda C., de Arriba-Arnau A., Urretavizcaya M., Peretó M., Toll A., Martínez-Ruiz A., Ferreiros-Martínez R., Álvarez P., Soria V., López-García P. Relationship between immunometabolic status and cognitive performance among major depression disorder patients // *Psychoneuroendocrinology.* – 2022. – Vol. 137. – Art. 105631. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105631>
43. Vreijling S.R., Chin Fatt C.R., Williams L.M., Schatzberg A. F., Usherwood T., Nemeroff C.B., Rush A.J., Uher R., Aitchison K.J., Köhler-Forsberg O., Rietschel M., Trivedi M.H., Jha M.K., Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F., Jansen R., Lamers F. Features of immunometabolic depression as predictors of antidepressant treatment outcomes: pooled analysis of four clinical trials // *Br J Psychiatry.* – 2024. – Vol. 224, no. 3. – Pp. 89–97. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.148>
44. Sampson E., Mills N.T., Hori H., Schwarte K., Hohoff C., Schubert O., Clark S.R., Fourrier C., Baune B.T. Exploratory analysis of the effects of celecoxib on cognitive function in vortioxetine-treated patients with major depressive disorder in the PREDDICT study: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J Clin Psychiatry.* – 2023. – Vol. 84, no. 6. – Art. 23m14829. – <https://doi.org/10.4088/JCP.23m14829>
45. Bai S., Guo W., Feng Y., Deng H., Li G., Nie H., Guo G., Yu H., Ma Y., Wang J., Chen S., Jing J., Yang J., Tang Y., Tang Z. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2020. – Vol. 91, no. 1. – Pp. 21–32. – <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320912>
46. Varma M., Kaur A., Bhandari R., Kumar A., Kuhad A. Major depressive disorder (MDD): Emerging immune targets at preclinical level // *Expert Opin Ther Targets.* – 2023. – Vol. 27, no. 6. – Pp. 479–501. – <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2225216>
47. Appleton K.M., Voyias P.D., Sallis H.M., Dawson S., Ness A.R., Churchill R., Perry R. Omega-3 fatty acids for depression in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 11, no. 11. – CD004692. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004692.pub5>
48. Köhler-Forsberg O., Otte C., Gold S.M., Østergaard S.D. Statins in the treatment of depression: Hype or hope? // *Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 215. – Art. 107625. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107625>
49. Anmella G., Meehan A., Ashton M., Mohebbi M., Fico G., Ng C.H., Maes M., Berk L., de Prisco M., Singh A.B., Malhi G.S., Berk M., Dodd S., Hidalgo-Mazzei D., Grande I., Pacchiarotti I., Murru A., Vieta E., Dean O.M. Exploring clinical subgroups of participants with major depressive disorder that may benefit from adjunctive minocycline treatment // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* – 2024. – Vol. 22, no. 1. – Pp. 33–44. – <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1098>

Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина

Д.Н. Сосин^{1, 2}, А.К. Хасанова^{1, 2}, С.Ю. Мощевитин², С.Н. Мосолов^{1, 3}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Россия

³ Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Около трети пациентов с шизофренией имеют проявления терапевтической резистентности. Золотой стандарт лечения таких больных — назначение клозапина. Наиболее распространенными нежелательными лекарственными реакциями на этот препарат являются метаболические нарушения, которые встречаются более чем у половины пациентов. В данной обзорной статье изложены результаты клинических исследований, посвященных изучению фармакогенетических предикторов метаболических нарушений у пациентов, принимающих клозапин. При написании обзора использовались рекомендации PRISMA. В настоящее время на метаболические нарушения при приеме клозапина изучено влияние следующих полиморфизмов генов: *CYP1A2*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *ABCC1* и *UGT1A4*. К наиболее изученным вариантам относятся *rs762551 CYP1A2*, *rs1045642 ABCB1* и *rs4244285 CYP2C19*. Результаты по другим полиморфизмам малочисленны и противоречивы. Все исследования, включенные в настоящий обзор, имеют существенные ограничения. Необходимо проводить новые исследования с более строгим проспективным дизайном, а также комплексной оценкой генетических, эпигенетических, фармакокинетических и других факторов. Именно такой подход позволит не только более точно спрогнозировать метаболические побочные эффекты, но и пролить свет на патогенетические механизмы их развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин, метаболические нарушения, метаболический синдром, полиморфизмы генов, антипсихотики, терапевтическая резистентность, шизофрения

КОНТАКТЫ: Сосин Дмитрий Николаевич, sosin.dmitriy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2314-7174
Хасанова Айпери Кылычбековна, ORCID: 0000-0001-5391-0786
Мощевитин Сергей Юрьевич, ORCID: 0000-0002-5840-4708
Мосолов Сергей Николаевич, ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Сосин Д.Н., Хасанова А.К., Мощевитин С.Ю., Мосолов С.Н. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 30–40. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.88.88.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР № 124021200054-3).

Pharmacogenetic Predictors of Clozapine Metabolic Disturbances

D.N. Sosin^{1,2}, A.K. Khasanova^{1,2}, S.U. Moshevitin², S.N. Mosolov^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² State budgetary institution of health care "Psychiatric Clinical Hospital No 4 of Department of health care of Moscow named after P.B. Gannushkin", Moscow, Russia

³ Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the Federal State Budgetary Institution V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

About one-third of patients with schizophrenia have treatment resistance. The gold standard of treatment for such patients is the prescription of clozapine. The most common adverse effect of clozapine are metabolic disorders, which occur in more than half of patients. This review article summarizes the results of clinical studies investigating pharmacogenetic pharmacokinetic predictors of metabolic abnormalities in patients taking clozapine. PRISMA recommendations were used in writing the review. To date, the following gene polymorphisms have been studied for their influence on metabolic disorders during clozapine administration: *CYP1A2*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *ABCC1*, and *UGT1A4*. The most studied variants include rs762551 *CYP1A2*, rs1045642 *ABCB1* and rs4244285 *CYP2C19*. Results for other polymorphisms are few and inconsistent. All studies included in this review have significant limitations. New studies with a more rigorous, prospective design as well as a comprehensive evaluation of genetic, epigenetic, and environmental factors are needed. This approach will allow not only to predict metabolic side effects but also will shed light on the pathogenetic mechanisms of their development.

KEYWORDS: clozapine, metabolic disturbance, metabolic syndrome, genes polymorphisms, antipsychotics, treatment resistant schizophrenia

CONTACTS: Sosin Dmitriy Nikolaevich, sosin.dmitriy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2314-7174

Khasanova Aiperi Kylychbekovna, ORCID: 0000-0001-5391-0786

Moshevitin Sergey Yurievich, ORCID: 0000-0002-5840-4708

Mosolov Sergey Nikolaevich, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Sosin D.N., Khasanova A.K., Moshevitin S.U., Mosolov S.N. Pharmacogenetic Predictors of Clozapine Metabolic Disturbances // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 30–40. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.88.88.004 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: This work was financially supported by the Ministry of Health of the Russian Federation; the subject of the state assignment "Development of pharmacogenetic test-system to improve the efficacy and safety of pharmacotherapy for cardiologic and psychiatric patients" (EGISU NIOCTR No. 124021200054-3).

Введение

Шизофрения — тяжелое хроническое психическое расстройство, сопровождающееся высокой инвалидизацией пациентов. Несмотря на прогресс психофармакотерапии, около трети пациентов не отвечают на лечение антипсихотиками [1]. В научной литературе подобное свойство этого контингента обычно обозначается как терапевтическая резистентность при шизофрении (ТРШ) [2]. Золотым стандартом лечения таких пациентов является клозапин [2]. Его эффективность в отношении позитивных симптомов при ТРШ не вызывает сомнения [3]. Кроме того, он снижает риск суицида [4] и улучшает долгосрочный прогноз пациентов с ТРШ, особенно при раннем назначении [5].

Однако терапия клозапином ассоциирована с множеством нежелательных лекарственных реакций (НЛР): седация [6], слюнотечение [7], гипотензия [8] или гипертензия [9], миокардиты и кардиомиопатии [10], снижение судорожного порога [11], запоры [12], нейтропения и агранулоцитоз [13]. Наиболее распространенными НЛР являются метаболические побочные эффекты, которые встречаются более чем у половины пациентов, принимающих клозапин [14]. Подтверждено, что он чаще других антипсихотиков вызывает метаболические НЛР [15, 16].

К клозапин-индуцированным метаболическим нарушениям (МН) относятся инсулинорезистентность, гипергликемия, абдоминальное ожирение, дислипидемия и повышение артериального давления [17]. В совокупности эти нарушения приводят к формированию метаболического синдрома (МС), который, в свою очередь, значительно повышает риск сахар-

ного диабета второго типа [18], сердечно-сосудистых заболеваний, острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, внезапной смерти [19] и является одной из основных причин смертности пациентов с шизофренией [20].

Не все пациенты, длительное время принимающие клозапин, имеют метаболические НЛР [21]. Это может быть связано как с фармакодинамическими, так и с фармакокинетическими особенностями препарата, на которые влияют генетические факторы [22]. К настоящему времени имеется достаточно убедительных данных, демонстрирующих роль различных полиморфизмов генов, кодирующих фармакодинамические мишени действия клозапина, в развитии МН. Кроме того, они могут быть опосредованы пептидными гормонами, такими как лептин и грелин, которые регулируют метаболический контроль [23]. В частности, результаты исследований пациентов с повышением веса при приеме клозапина указывают на влияние rs3813929 и rs1414334 *HTR2C* (ген рецептора серотонина типа 2C), rs7799039 *LEP* (ген лептина) и rs1137101 *LEPR* (ген рецептора лептина) [24–26].

Полиморфизмы генов, кодирующих фармакокинетические факторы, играют не менее важную роль в метаболизме клозапина. Они могут существенно влиять на элиминацию, биотрансформацию и концентрацию клозапина в организме пациента [27]. Однако в настоящее время проведено крайне небольшое количество исследований, оценивающих фармакогенетические предикторы безопасности клозапина. Выделение фармакогенетических биомаркеров позволит создать алгоритм индивидуального прогнозирования риска развития МН при терапии клозапином.

Цель настоящего обзора — определение роли носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов в развитии метаболических нарушений при приеме клозапина.

Материалы и методы

При написании обзора использовались рекомендации PRISMA (см. рисунок). Поиск осуществлялся двумя независимыми авторами в базах научных данных, перечисленных ниже. При расхождении мнения авторов относительно каждого конкретного исследования проводили дискуссию до полного выяснения всех разногласий.

В базе научных публикаций PubMed поиск осуществлялся по поисковым запросам *genetic OR single nucleotide polymorphism OR pharmacogenetics AND pharmacokinetics OR CYP1A2 OR CYP2D6 OR CYP2C9 OR CYP3A4 OR CYP2C19 OR CYP2A6 OR CYP2C8 OR FMO3 OR UGT1A4 OR CYP1A1 OR ORM1 OR ALB OR ABCB1 OR SLC22A1 OR SLC22A2 OR SLC22A3 AND metabolic syndrome OR MetS OR obesity OR weight OR diabetes OR insulin OR glucose OR triglycerides OR cholesterol AND clozapine*. В базе Google Scholar поиск осуществлялся по ключевым словам *polymorphism, metabolic syndrome, MetS, obesity, weight, diabetes, insulin, glucose, triglycerides, cholesterol, clozapine, gene*.

Поиск по базам:

GeneCards (<https://www.genecards.org/>),

PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>),

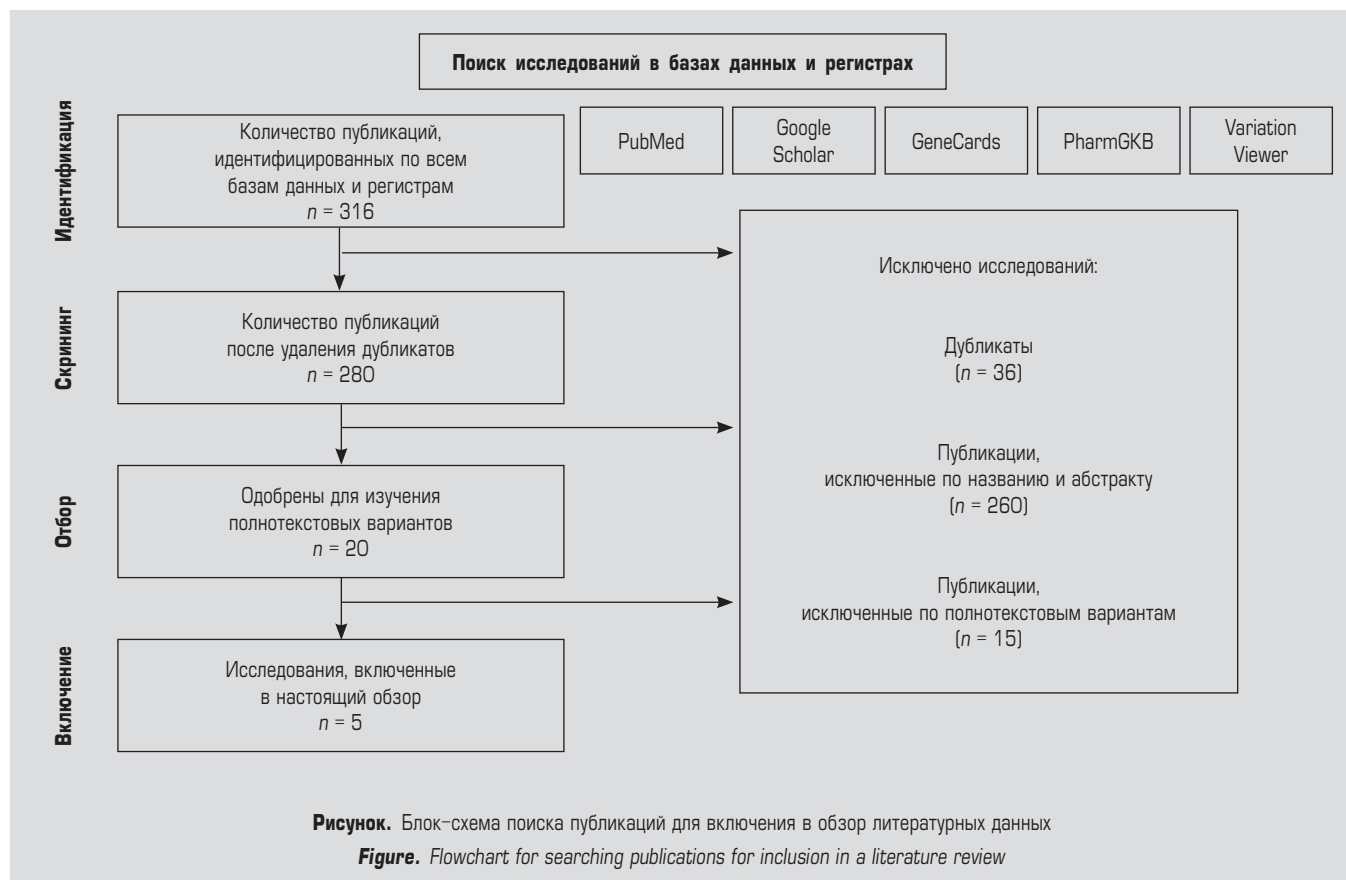
Variation Viewer (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/>)

осуществлялся по ключевым генам, участвующим в фармакокинетике клозапина: *CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, FMO3, UGT1A4, CYP1A1, ORM1, ALB, ABCB1, SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3*.

При осуществлении поиска источников литературы мы сознательно не использовали формулировку «терапевтическая резистентность при шизофрении», учитывая тот факт, что исследований в данной области проведено крайне мало.

Критериями включения были публикации: 1) в которых возраст исследуемых составлял менее 65 лет; 2) сообщающие о связи генов белков фармакокинетической системы клозапина с развитием МН и МС; 3) указано, что клозапин должен являться основным антипсихотиком, однако возможны его сочетания с другими психофармакологическими препаратами; 4) исследования (за исключением доклинических) могут иметь любой дизайн, если он соответствует критериям, указанным выше, и могут предусматривать любую сравнительную группу или ее отсутствие; 5) исследования должны быть опубликованы в рецензируемых научных журналах; 6) публикации осуществлялись на английском и русском языках; 7) временных ограничений не было.

Критериями невключения были: 1) материалы конференций, докладов и тезисов, результаты доклинических исследований; 2) отсутствие сообщений о влиянии полиморфизмов на МН или МС.



После выявления и удаления всех дубликатов изучали аннотаций статей. На данном этапе отсеивали статьи, которые не соответствовали критериям включения. Затем изучали полные тексты тех работ, которые были отобраны. После этого были удалены публикации, не отвечающие критериям отбора. На стадии изучения полнотекстовых вариантов использовали метод «снежного шара» (англ. *snowball*), при котором авторы просматривали списки литературы всех найденных работ на предмет отбора статей согласно критериям включения.

Не получен доступ к полнотекстовому варианту исследования К. Melkersson с соавторами (2007), однако работа включена в обзор, поскольку в резюме статьи была приведена вся необходимая информация. Из работ извлечены следующие данные: цель исследования, дизайн исследования, целевая группа, диагноз, лечение, вид клозапин-индуцированных МН или наличие МС, изучаемый полиморфизм гена и значимость p .

Качество, риск смещения и предвзятости исследований не оценивали по причине малочисленности включенных исследований, из-за этого же проведение метаанализа было нецелесообразным.

Был проведен анализ полученных данных. Для удобства восприятия результаты разделены по генам.

Результаты

Подробные данные об отборе публикаций представлены на рисунке.

В настоящий обзор включено 5 публикаций. В двух исследованиях использовался проспективный дизайн, в оставшихся трех — кросс-секционный. В одном исследовании изучали пациентов исключительно с шизофренией [28]; в другом — пациентов с шизофренией, шизоаффективным или бредовым расстройствами; в еще одном — пациентов с шизофренией и другими психическими расстройствами [29]; в двух не сообщалось о нозологической принадлежности пациентов (отбирали пациентов, принимающих клозапин вне зависимости от основного диагноза) [30, 31]. Подробные данные о включенных исследованиях приведены в таблице.

Ген CYP1A2 кодирует одноименный фермент, который является членом суперсемейства P450. У человека на долю данного фермента приходится 15 % всех цитохромов [32, 33], с его помощью метаболизируется широкий круг лекарственных средств, в том числе большинство психотропных препаратов.

CYP1A2 является основным ферментом, участвующим в метаболизме клозапина [34]. Его вклад в фармакокинетику клозапина оценивается в 70 %, оставшиеся 30 % берут на себя CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 [35]. В 1983 г. Н.W. Devonshire с соавторами выявили, что генетическая предрасположенность объясняет около 50 % скорости метаболизма фермента CYP1A2 [36], оставшиеся 50 % зависят от других факторов, к которым относится, например, потребление табака [37]. Современные исследования с применением полногеномного секвенирования, показали, что ген CYP1A2 имеет 49 вариативных

участков [39]. Неудивительно, что ген CYP1A2 является наиболее изученным в качестве биомаркера метаболических нарушений при терапии клозапином.

V.S. Basile с соавторами в 2001 г. первыми провели проспективное исследование с шестинедельным периодом наблюдения ($n = 80$), в котором изучили влияние полиморфизма интрон 1 CYP1A2 на набор веса при терапии клозапином [29]. В исследование включались пациенты с диагнозом шизофрении (согласно DSM-III R (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам)), которые находились на монотерапии клозапином. В результате они выявили, что носители гомозиготного генотипа по аллелю С чаще набирали вес при приеме клозапина (критерий Фишера $F = 1,56$; степень свободы $df = 2,68$; достоверность $p = 0,22$).

Мы обнаружили два исследования, посвященные изучению связи полиморфизма rs762551 CYP1A2 с комплексом метаболических нарушений при приеме клозапина. Первая работа представлена кросс-секционным дизайном по типу «случай — контроль» ($n = 60$) [22]. В исследование включались пациенты с диагнозами шизофрении, шизоаффективного расстройства, а также бредового расстройства. Все пациенты получали клозапин в качестве основного антипсихотика (диапазон доз от 50 до 600 мг; средняя доза $333,75 \pm 131,55$ мг). В дополнение к клозапину 61,9 % получали второй антипсихотик, 21,4 % — нормотимик, 14,3 % — антидепрессант. В данной работе авторы показали, что курящие носители генотипа AA по данному полиморфизму имели риск развития метаболического синдрома в 4,6 раз выше по сравнению с генотипами CC и CA ($p < 0,05$). При этом некурящие носители генотипа AA по данному полиморфизму имели риск метаболических нарушений ниже на 92 % по сравнению с носителями генотипа CC при лечении клозапином ($p < 0,05$).

Вторая работа, посвященная изучению полиморфизма rs762551 CYP1A2, также представлена кросс-секционным дизайном по типу «случай — контроль» ($n = 113$) [38]. Авторы оценивали связь полиморфизма с рядом метаболических нарушений при приеме клозапина. В исследование включали пациентов с диагнозами шизофрении, шизоаффективного расстройства и других психических расстройств (согласно DSM-IV). В качестве основного антипсихотика пациенты получали клозапин (диапазон доз от 50 до 875 мг; средняя доза 324 ± 160 мг). Помимо клозапина пациенты принимали карбамазепин (3 %), омепразол (3 %), метопролол (3 %), пропранолол (3 %), пароксетин (3 %). У носителей генотипа AA полиморфизма rs762551 CYP1A2 был меньше риск повышения уровня глюкозы натощак. Носители генотипов CC и CA имели уровни глюкозы в 3,7 раз выше по сравнению с генотипом AA (соотношение шансов (odds ratio — OR) = 0,27; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,10–0,72). При этом логистическая регрессия не показала влияние курения на вышеописанные результаты.

Влияние полиморфизма rs35694136 CYP1A2 на МН изучалось в трех исследованиях. В двух вышеописанных исследованиях авторы не выявили связи

Таблица. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при приеме клоzapина
Table. Pharmacogenetic predictors of clozapine metabolic disturbances

Ген, OMIM	Полиморфизм	Дизайн	Диагноз	Этническая принадлежность	Терапия	Исследуемые параметры	Результат	Авторы, год [источник]
CYP1A2, 124060	Intron 1	Проспективный (n = 80)	Шизофрения	Европейцы, афро-американцы	Клоzapин (монотерапия)	Масса тела	Генотип CC связан с повышенным риском набора веса	V. Basile с соавт. (2001) [29]
	rs762551	Кросс-секционный (n = 60)	Шизофрения, шизоаффективное и бредовое расстройства	Европейцы, азиаты	Клоzapин (допускалась сопутствующая терапия)	Метаболический синдром	У курящих пациентов с генотипом CYP1A2*1F AA выше риск развития ИС в 4,6 раз по сравнению с генотипами CC и CA. У некурящих носителей генотипа AA CYP1A2*1F риск на 92 % ниже по сравнению с носителями генотипа CC CYP1A2*1F	K. Vasudev с соавт. (2017) [21]
rs35694136	Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное р-во и другие психотические расстройства	Нет данных	Нет данных	Клоzapин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови	У носителей генотипа AA rs762551 риск повышения уровня глюкозы ниже. У носителей генотипа CC и CA уровни глюкозы в 3,7 раз выше по сравнению с генотипом AA	E. Olsson с соавт. (2015) [38]
	Кросс-секционный (n = 60)	Шизофрения, шизоаффективное и бредовое расстройства	Европейцы, азиаты	Клоzapин (допускалась сопутствующая терапия)	Метаболический синдром	Нет связи	Нет связи	K. Vasudev с соавт. (2017) [21]
rs2069514	Нет данных (n = 17)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Клоzapин (без уточнения)	Глюкоза крови, уровень инсулина в плазме, С-пептид, триглицериды, холестерин	Связан с повышенным уровнем инсулина, липидов и инсулинорезистентностью	K. Meikertsson с соавт. (2007) [39]
	Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное и другие психотические расстройства	Нет данных	Нет данных	Клоzapин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови, вес	Нет связи	E. Olsson с соавт. (2015) [38]
*1K	Кросс-секционный (n = 60)	Шизофрения, шизоаффективное и бредовое расстройства	Европейцы, азиаты	Клоzapин (допускалась сопутствующая терапия)	Метаболический синдром	Метаболический синдром	Нет связи	K. Vasudev с соавт. (2017) [21]
	Нет данных (n = 17)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Клоzapин (без уточнения)	Глюкоза крови, инсулин, С-пептид, триглицериды, холестерин	Связан с повышенным уровнем инсулина, липидов и инсулинорезистентностью	K. Meikertsson с соавт. (2007) [39]
	Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное и другие психотические расстройства	Нет данных	Нет данных	Клоzapин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови, вес	Нет связи	E. Olsson с соавт. (2015) [38]

CYP2C19, 124020	rs4244285	Кросс-секционный (n = 60)	Шизофрения, шизоаффективное и бредовое расстройство	Европейцы, азиаты	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Метаболический синдром	Носительство CYP2C19*2 и высокая концентрация клозапина в плазме крови связано с MC	K. Vasudev с соавт. (2017) [21]
	rs12248560	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Клозапин (без уточнения)	Глюкоза крови, инсулин, С-пептид, триглицериды, холестерин	Нет связи	K. Melkersson с соавт. (2007) [39]
ABCB1, 171050	rs1045642	Перспективный (n = 187)	Нет данных	Европейцы, азиаты, жители Океании другие	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Вес, ИМТ, артериальное давление, глюкоза крови, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, пролактин, гликозилированный гемоглобин	У носителей аллели T выше набор веса через 3 и через 12 месяцев. У них ниже ИМТ до приема клозапина. Носительство rs1045642 связано с повышением диастолического давления у мужчин	I. Platkov с соавт. (2017) [30]
	rs1128503	Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное и другие психотические расстройства	Нет данных	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови, вес	Нет связи	E. Olsson с соавт. (2015) [38]
ABCC1, 158343	rs2032582	Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное и другие психотические расстройства	Нет данных	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови, вес	Нет связи	E. Olsson с соавт. (2015) [38]
	rs212090	Перспективный (n = 187)	Нет данных	Европейцы, азиаты, жители Океании другие	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Вес, ИМТ, артериальное давление, глюкоза крови, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, пролактин, гликозилированный гемоглобин	У носителей аллели A ABCC1 более выраженный набор веса через 3 и через 12 месяцев. У них ниже ИМТ до приема клозапина. Носительство rs212090 связано с повышением диастолического давления у мужчин. Носительство rs212090 связано с повышением систолического артериального давления у женщин	I. Platkov с соавт. (2017) [30]
UGT1A4, 606429	*3	Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное и другие психотические расстройства	Нет данных	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови, вес	Нет данных	E. Olsson с соавт. (2015) [38]

Примечания. ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности вещества.

данного полиморфизма с МН и/или МС при приеме клозапина [22, 38]. В другом исследовании с кросс-секционным дизайном ($n = 17$) исследователи выявили связь носительства данного полиморфизма с повышением уровней инсулина, липидов и развитием инсулинорезистентности при приеме клозапина [39]. Ввиду недоступности полнотекстового варианта у нас нет информации о нозологической принадлежности пациентов, режиме приема клозапина и диапазоне его доз, а также более подробной статистической информации.

Связь полиморфизма rs2069514 *CYP1A2* с МН клозапина изучалась в двух исследованиях. В работе К. Vasudev с соавторами (2017) такой связи найдено не было [22]. Но в вышеописанной работе К. Melkersson с соавторами (2007) показана связь rs2069514 с повышением уровней инсулина, липидов и развитием инсулинорезистентности при приеме клозапина [39].

В вышеупомянутой работе Е. Olsson с соавторами (2015), помимо прочего, оценивалось влияние *CYP1A2*1K* (гаплотип: rs2069526, rs12720461, rs762551) [38]. Связи с изменением окружности талии, уровнем глюкозы крови натощак и набором массы тела на фоне приема клозапина найдено не было.

Ген *CYP2C19* кодирует одноименный фермент, который имеет большое клиническое значение, поскольку участвует в метаболизме широкого спектра лекарственных средств [40]. Как указано выше, клозапин также метаболизируется в печени с помощью цитохрома *CYP2C19* [35].

Различные полиморфизмы *CYP2C19* влияют на метаболизм соответствующего изофермента, ускоряя или замедляя его [41]. Это, в свою очередь, сказывается на эффективности и безопасности различных лекарственных средств [42]. Считается, что экспрессия данного гена в большей степени обусловлена генетическими факторами, т. е. в отличие от цитохрома *CYP1A2* вклад внешних факторов минимален [43].

В единственном фармакогенетическом исследовании, упомянутом выше, оценивалась предиктивная роль двух полиморфизмов данного гена: rs4244285 и rs12248560 [22]. Доказано, что носительство полиморфизма rs4244285 связано с МС при приеме клозапина ($p = 0,033$). Полиморфизм rs12248560 такой взаимосвязи не показал.

Ген *CYP2D6* кодирует одноименный фермент, который имеет большое клиническое значение, поскольку метаболизирует большинство психотропных средств [44]. Клозапин также частично метаболизируется при участии этого фермента [35]. Скорость метаболизма, который опосредован геном *CYP2D6*, может различаться в 60 раз между отдельными людьми [45]. Такая изменчивость в большой степени обусловлена генетическими факторами, поскольку ген *CYP2D6* имеет множество различных полиморфных вариантов.

Предиктивная роль полиморфизмов *CYP2D6* в качестве биомаркеров МН при приеме клозапина изучали лишь в одном исследовании, которое упоминалось выше [39]. Авторы не нашли связи изучаемых

полиморфных вариантов с изменением метаболических параметров [39].

Ген *ABCB1* кодирует трансмембранный переносчик — Р-гликопротеин (относится к семейству ABC-транспортных белков). При активном участии гликопротеина Р происходит вывод из клетки различных ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов [46]. Экспрессия данного гена происходит в плазматических мембранах различных клеток, в том числе клеток эндотелия гематоэнцефалического барьера [46]. Клозапин и кветиапин не являются его субстратами, но они могут ингибировать его экспрессию в организме, что, в свою очередь, отражается на эффективности и безопасности препаратов [47]. В ранних исследованиях показано, что полиморфизмы гена *ABCB1* обусловлены эффективностью терапии клозапином [48]. В связи с вышеописанным роль гликопротеина Р в фармакокинетике клозапина остается недостаточно изученной.

Фармакогенетические исследования, посвященные изучению влияния носительства полиморфизмов данного гена на экспрессию гликопротеина Р или концентрацию лекарственных средств в организме, показывают неоднозначные результаты [49]. На основании полученных данных нельзя однозначно сказать, какие именно факторы и в какой степени вносят вклад в уровень экспрессии гликопротеина Р. При этом показано, что степень экспрессии в некоторой мере зависит от носительства различных полиморфизмов гена *ABCB1* [50].

В двух найденных нами исследованиях анализировалось влияние полиморфизма rs1045642 *ABCB1*. Первое исследование представлено 12-месячным проспективным дизайном ($n = 187$) [30]. Авторы включали в него пациентов, находящихся на терапии клозапином, вне зависимости от нозологической принадлежности. В качестве основного антипсихотика пациенты получали клозапин (диапазон доз от 50 до 825 мг; средняя доза $356,84 \pm 169,35$ мг). Помимо клозапина 6 % пациентов принимали антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Показано, что у носителей аллели Т данного полиморфизма отмечается больший набор веса при приеме клозапина, особенно у мужчин ($p = 0,026$). Интересно, что носители данных генотипов имели более низкие показатели индекса массы тела (ИМТ) до начала терапии клозапином. Кроме того, в данном исследовании показано, что мужчины, носители rs1045642, чаще имели повышение диастолического давления на фоне приема клозапина ($p = 0,002$). В вышеупомянутой работе Е. Olsson с соавторами (2015), помимо полиморфизмов гена *CYP1A2*, также оценили взаимосвязь rs1045642 гена *ABCB1* [38]. Они не нашли никаких ассоциаций с МН при приеме клозапина. Кроме того, в исследовании оценивалось влияние полиморфизма rs2032582 *ABCB1*. Данный вариант не показал взаимосвязи с МН, индуцированными клозапином [38]. В работе К. Vasudev с соавторами (2017) также не найдено связи rs2032582 *ABCB1* с МН и/или МС на фоне приема клозапина [21].

Ген *ABCC1* кодирует белок MRP1 (белок мультилекарственной резистентности 1), который также как гликопротеин P относится к семейству ABC-транспортных белков [51]. Данный белок отвечает за транспорт различных эндогенных веществ, ксенобиотиков и их метаболитов [51]. В отличие от других ABC-транспортных белков он расположен внутриклеточно на плазматической мембране. MRP1 отвечает за транспорт лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер, возможно, что клозапин также транспортируется с его участием [30].

Мы обнаружили одно исследование, в котором оценена предиктивная роль полиморфизма гена *ABCC1* в отношении прогноза клозапин-индуцированных МН. В ранее упомянутой работе наших коллег из Австралии [30] авторы определили, что у носителей аллели A rs212090 *ABCC1*, как и у носителей аллеля T rs1045642 *ABCB1*, наблюдался более выраженный набор веса на терапии клозапином как через 3, так и через 12 месяцев его приема ($p = 0,022$). Они также имели более низкие показатели ИМТ до назначения клозапина. Кроме этого, носительство rs212090 *ABCC1* у мужчин при приеме клозапина было ассоциировано с подъемом диастолического артериального давления ($p = 0,031$).

Ген *UGT1A4* кодирует ферменты семейства УДФ-гликозилтрансфераз (уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза), которые в результате присоединения глюкуроновой кислоты к химическим субстратам трансформируют их в водорастворимые глюкурониды [52]. В результате этого субстраты инактивируются и легче выводятся через почки или желчевыводящие пути [53]. К настоящему времени известно, что в метаболизме клозапина активно участвуют УДФ-гидроксизалы, в частности, *UGT1A4* катализирует образование третичных и четвертичных метаболитов клозапина [54, 55].

Фармакогенетические исследования показывают, что различные полиморфизмы генов системы УДФ-гликозилтрансфераз оказывают клинически значимое влияние на фармакокинетику лекарственных средств и тем самым на их безопасность [56]. В том числе есть данные о влиянии фармакогенетических факторов на уровень клозапина в плазме крови [55, 57]. По теме нашей статьи мы нашли только одно исследование, в которой Olsson и соавторы (2015) не обнаружили связи полиморфизма *UGT1A4*3* с МН при приеме клозапина [38].

Обсуждение

Метаболические нарушения — одни из самых распространенных НЛР при приеме клозапина [58]. Именно проблемы с безопасностью антипсихотиков часто приводят к преждевременному прекращению их приема при длительной амбулаторной терапии [56, 57], что может приводить к достаточной серьезным последствиям, особенно у пациентов с ТРШ, для которых клозапин является препаратом выбора [59]. В связи с этим поиск возможных путей повышения безопасности является приоритетной задачей психофармакотерапии.

В результате проведенного нами анализа данных литературы показано, что на сегодняшний день есть лишь отдельные данные по связи пяти генов фармакокинетических факторов с МН при приеме клозапина. К ним относятся *CYP1A2*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *ABCC1* и *UGT1A4*.

Наиболее изученным с этой точки зрения является *CYP1A2*. В настоящее время есть данные о четырех полиморфизмах этого гена: intron1, rs762551, rs35694136, rs2069514 и гаплотип *CYP1A2*1K*, в который входят полиморфизмы rs2069526, rs12720461, rs762551. Результаты фармакогенетических исследований по данным полиморфизмам противоречивы. Три исследования изучили rs35694136 [22, 38, 39], лишь в одном выявили связь с повышением инсулина, липидов и инсулинорезистентностью, в двух других никаких ассоциаций выявлено не было. Авторы двух работ, изучавшие rs2069514, разошлись во мнении о связи этого полиморфизма с МН: в одном исследовании rs2069514 был ассоциирован с повышением уровней инсулина, липидов и развитием инсулинорезистентности, в другом — не был связан ни с какими МН [39, 41]. В других исследованиях показана связь полиморфизмов intron 1 [29] и rs762551 [38, 41] с метаболическими нарушениями при приеме клозапина.

Следующим геном по количеству проведенных исследований является *ABCB1*. В четырех работах изучены его три полиморфизма: rs1045642, rs1128503 и rs2032582. В двух исследованиях, изучающих rs1045642, результаты оказались противоположны [30, 38]. rs2032582 не показал связи с МН или МС в результате двух исследований [38, 41]. А rs212090 в результате одного исследования оказался связан с набором веса при приеме клозапина [30]. Известно, что именно rs1045642 ассоциирован с низкой экспрессией *ABCB1* [60], у таких пациентов наблюдается высокая концентрация клозапина в крови, что приводит к более выраженным НЛР [61].

Несмотря на вовлеченность фермента *CYP2C19* в метаболизм клозапина, полиморфизмы одноименного гена изучены всего в одном исследовании [21]. При этом положительные результаты получены только для полиморфного варианта rs4244285 *CYP2C19*. Известно, что данный вариант связан со сниженной скоростью метаболизма [62], что может объяснить его влияние на риск развития НЛР.

Одиночными исследованиями представлены гены *CYP2D6* и *UGT1A4*. Несмотря на активное участие фермента семейства УДФ-гликозилтрансфераз, кодируемого геном *UGT1A4*, в глюкуронировании клозапина [63], влияние генотипа на развитие МН при приеме клозапина не было обнаружено. В исследовании, посвященном гену *CYP2D6*, также не была показана связь с МН.

Большая часть исследований представлены кросс-секционным дизайном. Только в исследованиях V. Basile с соавторами (2001) и I. Piatkov с соавторами (2017) использован проспективный дизайн. В первой работе срок наблюдения составляет 6 недель, что может быть недостаточным для полноценной оценки МН при приеме антипсихотиков. Во

втором исследовании авторы оценивали МН в течение 12 месяцев, что является достаточным для полноценной оценки. В настоящих исследованиях авторы изучали разные полиморфизмы генов, в связи с этим их результаты несопоставимы.

Кроме того, все включенные исследования немногочисленны. Размеры выборок варьируются от 17 пациентов в исследовании К. Melkersson с соавторами (2007) до 187 пациентов в работе I. Piatkov с соавторами (2017). Подобные размеры выборок при проведении фармакогенетических исследований часто недостаточны, тем более при кросс-секционном дизайне. Ни в одном исследовании авторы не изучали контингент пациентов с ТРШ, что также является некоторым ограничением, поскольку пациенты с ТРШ могут иметь особые биологические характеристики [1]. К ограничениям также можно отнести тот факт, что ни в одном исследовании выборка не состояла исключительно из пациентов, которые принимали клозапин в режиме монотерапии. Зачастую пациенты вместе с клозапином принимали и другие психотропные препараты.

Существенным ограничением проведенных исследований является оценка одиночных ассоциаций изолированных фармакокинетических факторов, при том что в метаболизме клозапина участвует большое количество факторов, каждый из которых может играть роль в формировании вариации развития НЛР у конкретного пациента.

Заключение

К настоящему времени опубликовано сравнительно мало информации о фармакокинетических предикторах МН при приеме клозапина.

Для разработки алгоритма персонализации назначения клозапина необходимы новые исследования с большими выборками, более строгим проспективным наблюдением, достаточной продолжительности и приемом клозапина в режиме монотерапии. Кроме этого, возможно проведение кросс-секционных исследований с большими размерами выборок, а также группой контроля. Целесообразно оценивать фармакокинетические параметры, в частности, проводить лекарственный мониторинг. По причине большого количества экзогенных воздействий на фармакокинетику клозапина необходимо также учитывать такие внешние факторы, как курение, пол, возраст, пищевые предпочтения и др. [64]. Именно комплексный подход с оценкой генетических, эпигенетических и внешних факторов, а также репликация полученных данных смогут помочь в разработке персонализированной терапии клозапином. Определение фармакогенетических маркеров приведет не только к повышению безопасности терапии в результате персонализации выбора препарата, но также к открытию возможных биологических путей, которые участвуют в патогенезе метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Полвека нейрореплетической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2002. – С. 47–81.
2. Howes O.D., McCutcheon R., Agid O. et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology // *American Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174 (3). – Pp. 216–229. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
3. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A Guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2022. Vol. 36 (7). – Pp. 659–679. – <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
4. Mizuno Y., McCutcheon R., Brugger S.P., Howes O.D. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: A meta-analysis // *Neuropsychopharmacology*. 2020. – Vol. 45 (4). – Pp. 622–631. – <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>
5. Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисуицидальный эффект клозапина [алгоритм применения и клинического мониторинга] // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 4. – С. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
6. Agid O., Arenovich T., Sajeev G. et al. An Algorithm-based approach to first-episode schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72 (11). – Pp. 1439–1444. – <https://doi.org/10.4088/jcp.09m05785yel>
7. Correll C.U., Howes O.D. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options // *J Clin Psychiatry*. – 2021. – Vol. 82 (5). – <https://doi.org/10.4088/jcp.my20096ah1c>
8. Schoretsanitis G., Kuzin M., Kane J.M. et al. Elevated clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation // *Clin Pharmacokinet*. – 2021. – Vol. 60 (3). – Pp. 329–335. – <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00944-5>
9. Tanzer T.D., Brouard T., Pra S.D. et al. Treatment strategies for clozapine-induced hypotension: A systematic review // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253221092931>
10. Deepak M.B., Deeksha K., Pallavi R. et al. Clozapine induced hypertension and its association with autonomic dysfunction // *Psychopharmacol Bull*. – 2021. – Vol. 51 (4). – Pp. 122–127.
11. Vickers M., Ramineni V., Malacova E. et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand*. – 2022. – Vol. 145 (5). – Pp. 442–455. – <https://doi.org/10.1111/acps.13398>

REFERENCES

1. Mosolov S.N. Polveka nejrorepleteskoj terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // *Novye dostizhenija v terapii psicheskikh zaboolevanij*. – М.: BINOM. Laboratorija znanij, 2002. – S. 47–81.
2. Howes O.D., McCutcheon R., Agid O. et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology // *American Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174 (3). – Pp. 216–229. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
3. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A Guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2022. Vol. 36 (7). – Pp. 659–679. – <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
4. Mizuno Y., McCutcheon R., Brugger S.P., Howes O.D. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: A meta-analysis // *Neuropsychopharmacology*. 2020. – Vol. 45 (4). – Pp. 622–631. – <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>
5. Khasanova A.K., Kovrizhnyh I.V., Mosolov S.N. Antisuidicidal'nyj jeffekt klozapina [algoritm primeneniya i klinicheskogo monitoringa] // *Sovremennaa Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2023. – № 4. – S. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
6. Agid O., Arenovich T., Sajeev G. et al. An Algorithm-based approach to first-episode schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72 (11). – Pp. 1439–1444. – <https://doi.org/10.4088/jcp.09m05785yel>
7. Correll C.U., Howes O.D. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options // *J Clin Psychiatry*. – 2021. – Vol. 82 (5). – <https://doi.org/10.4088/jcp.my20096ah1c>
8. Schoretsanitis G., Kuzin M., Kane J.M. et al. Elevated clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation // *Clin Pharmacokinet*. – 2021. – Vol. 60 (3). – Pp. 329–335. – <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00944-5>
9. Tanzer T.D., Brouard T., Pra S.D. et al. Treatment strategies for clozapine-induced hypotension: A systematic review // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253221092931>
10. Deepak M.B., Deeksha K., Pallavi R. et al. Clozapine induced hypertension and its association with autonomic dysfunction // *Psychopharmacol Bull*. – 2021. – Vol. 51 (4). – Pp. 122–127.
11. Vickers M., Ramineni V., Malacova E. et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand*. – 2022. – Vol. 145 (5). – Pp. 442–455. – <https://doi.org/10.1111/acps.13398>

12. Osborne I.J., Mclvor R.J. Clozapine-induced myoclonus: A case report and review of the literature // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 5 (6). – Pp. 351–356. – <https://doi.org/10.1177/2045125315612015>
13. Shirazi A., Stubbs B., Gomez L. et al. Prevalence and predictors of clozapine-associated constipation: A systematic review and meta-analysis // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (6). – Art. 863. – <https://doi.org/10.3390/ijms17060863>
14. Verdoux H., Quiles C., Bachmann C.J., Siskind D. Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: A systematic review // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 201. – Pp. 10–19. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.046>
15. Lappin J.M., Wijaya M., Watkins A., et al. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 199. – Pp. 367–373. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.035>
16. Henderson D.C. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, suppl. 1. – Pp. 18–26.
17. De Hert M., Detraux J., Winkel R. et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs // *Nat Rev Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8 (2). – Pp. 114–126. – <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
18. Rojas E., Ana Castro A., Manzano A. et al. Diagnostic criteria and management of metabolic syndrome: Evolution overtime // *Gac Med Caracas.* – 2020. – Vol. 128 (4). – Pp. 480–504. – <http://dx.doi.org/10.47307/GMC.2020.128.4.5>
19. Gurcan G., Şenol S.H., A Yağcıoğlu E.A. et al. Common side effects and metabolic syndrome due to clozapine: Relationship with the clinical variables and disability // *Turkish Journal of Psychiatry.* – 2020. – <https://doi.org/10.5080/u25737>
20. Jae S.Y., Kunutsor S., Sudhir Kurl S., Laukkanen J.A. Impact of diabetes and hypertension on the heightened risk of sudden cardiac death associated with metabolic syndrome: Interrelationship with cardiorespiratory fitness // *CardioMetabolic Syndrome Journal.* – 2024. – Vol. 4 (2). – Art. 106. – <http://dx.doi.org/10.51789/cmsj.2024.4.e12>
21. Dickerson F., Khan S., Origoni A. et al. Risk factors for natural cause mortality in schizophrenia // *JAMA Netw Open.* – 2024. – Vol. 7 (9). – e2432401. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.32401>
22. Vasudev K., Choi Y.H., Norman R. et al. Genetic determinants of clozapine-induced metabolic side effects // *The Canadian Journal of Psychiatry.* – 2017. – Vol. 62 (2). – Pp. 138–149. – <https://doi.org/10.1177/0706743716670128>
23. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* 2014. – Vol. 15 (6). – Pp. 869–884. – <https://doi.org/10.2217/pgs.14.50>
24. Jin H., Meyer J.M., Mudaliar S., Jeste D.V. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 100 (1–3). – Pp. 70–85. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.026>
25. De Luca V., Mueller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: A meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 10 (05). – <https://doi.org/10.1017/s1461145707007547>
26. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K. et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: An update and meta-analysis // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol. 11 (11). – Pp. 1561–1571. – <https://doi.org/10.2217/pgs.10.123>
27. Miller D.D., Ellingrod V.L., Holman T.L. et al. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2005. – Vol. 133B (1). – Pp. 97–100. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30115>
28. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25 (11). – Pp. 933–969. – <https://doi.org/10.2165/11595380-000000000-00000>
29. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R. S. et al. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: Novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle // *J Clin Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, suppl. 2. – Pp. 45–66.
30. Piatkov I., Caetano D., Assur Y. et al. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine // *Pharmacogenomics Pers Med.* – 2017. – Vol. 10. – Pp. 235–242. – <https://doi.org/10.2147/pgpm.s142314>
31. Melkersson K.I., Scordo M.G., Gunes A., Dahl M.-L. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68 (05). – Pp. 697–704. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0506>
32. Landi M.T., Sinha R., Lang N.P., Kadlubar F.F. Human cytochrome P4501A2 // *IARC Sci Publ.* – 1999. – No. 148. – Pp. 173–195.
33. Guengerich F.P., Distlerath L.M., Reilly P.E. et al. Human-liver cytochromes P-450 involved in polymorphisms of drug oxidation // *Xenobiotica.* – 1986. – Vol. 16 (5). – Pp. 367–378. – <https://doi.org/10.3109/00498258609050245>
34. Ruan C.-J., de Leon J. Is there a future for CYP1A2 Pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? // *Pharmacogenomics.* – 2020. – Vol. 21 (6). – Pp. 369–373. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0015>
35. Bertilsson L., Carrillo J.A., Dahl M.L. et al. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test // *Br J Clin Pharmacol.* – 1994. – Vol. 38 (5). – Pp. 471–473. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04385.x>
12. Osborne I.J., Mclvor R.J. Clozapine-induced myoclonus: A case report and review of the literature // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 5 (6). – Pp. 351–356. – <https://doi.org/10.1177/2045125315612015>
13. Shirazi A., Stubbs B., Gomez L. et al. Prevalence and predictors of clozapine-associated constipation: A systematic review and meta-analysis // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (6). – Art. 863. – <https://doi.org/10.3390/ijms17060863>
14. Verdoux H., Quiles C., Bachmann C.J., Siskind D. Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: A systematic review // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 201. – Pp. 10–19. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.046>
15. Lappin J.M., Wijaya M., Watkins A., et al. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 199. – Pp. 367–373. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.035>
16. Henderson D.C. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, suppl. 1. – Pp. 18–26.
17. De Hert M., Detraux J., Winkel R., et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs // *Nat Rev Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8 (2). – Pp. 114–126. – <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
18. Rojas E., Ana Castro A., Manzano A. et al. Diagnostic criteria and management of metabolic syndrome: Evolution overtime // *Gac Med Caracas.* – 2020. – Vol. 128 (4). – Pp. 480–504. – <http://dx.doi.org/10.47307/GMC.2020.128.4.5>
19. Gurcan G., Şenol S.H., A Yağcıoğlu E.A. et al. Common side effects and metabolic syndrome due to clozapine: Relationship with the clinical variables and disability // *Turkish Journal of Psychiatry.* – 2020. – <https://doi.org/10.5080/u25737>
20. Jae S.Y., Kunutsor S., Sudhir Kurl S., Laukkanen J.A. Impact of diabetes and hypertension on the heightened risk of sudden cardiac death associated with metabolic syndrome: Interrelationship with cardiorespiratory fitness // *CardioMetabolic Syndrome Journal.* – 2024. – Vol. 4 (2). – Art. 106. – <http://dx.doi.org/10.51789/cmsj.2024.4.e12>
21. Dickerson F., Khan S., Origoni A. et al. Risk factors for natural cause mortality in schizophrenia // *JAMA Netw Open.* – 2024. – Vol. 7 (9). – e2432401. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.32401>
22. Vasudev K., Choi Y.H., Norman R. et al. Genetic determinants of clozapine-induced metabolic side effects // *The Canadian Journal of Psychiatry.* – 2017. – Vol. 62 (2). – Pp. 138–149. – <https://doi.org/10.1177/0706743716670128>
23. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* 2014. – Vol. 15 (6). – Pp. 869–884. – <https://doi.org/10.2217/pgs.14.50>
24. Jin H., Meyer J.M., Mudaliar S., Jeste D.V. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 100 (1–3). – Pp. 70–85. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.026>
25. De Luca V., Mueller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: A meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 10 (05). – <https://doi.org/10.1017/s1461145707007547>
26. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K. et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: An update and meta-analysis // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol. 11 (11). – Pp. 1561–1571. – <https://doi.org/10.2217/pgs.10.123>
27. Miller D.D., Ellingrod V.L., Holman T.L. et al. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2005. – Vol. 133B (1). – Pp. 97–100. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30115>
28. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25 (11). – Pp. 933–969. – <https://doi.org/10.2165/11595380-000000000-00000>
29. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R. S. et al. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: Novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle // *J Clin Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, suppl. 2. – Pp. 45–66.
30. Piatkov I., Caetano D., Assur Y. et al. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine // *Pharmacogenomics Pers Med.* – 2017. – Vol. 10. – Pp. 235–242. – <https://doi.org/10.2147/pgpm.s142314>
31. Melkersson K.I., Scordo M.G., Gunes A., Dahl M.-L. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68 (05). – Pp. 697–704. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0506>
32. Landi M.T., Sinha R., Lang N.P., Kadlubar F.F. Human cytochrome P4501A2 // *IARC Sci Publ.* – 1999. – No. 148. – Pp. 173–195.
33. Guengerich F.P., Distlerath L.M., Reilly P.E. et al. Human-liver cytochromes P-450 involved in polymorphisms of drug oxidation // *Xenobiotica.* – 1986. – Vol. 16 (5). – Pp. 367–378. – <https://doi.org/10.3109/00498258609050245>
34. Ruan C.-J., de Leon J. Is there a future for CYP1A2 Pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? // *Pharmacogenomics.* – 2020. – Vol. 21 (6). – Pp. 369–373. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0015>
35. Bertilsson L., Carrillo J.A., Dahl M.L. et al. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test // *Br J Clin Pharmacol.* – 1994. – Vol. 38 (5). – Pp. 471–473. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04385.x>

36. Devonshire H, Kong I, Cooper M. et al. The contribution of genetically determined oxidation status to inter-individual variation in phenacetin disposition // *Br J Clin Pharmacol.* – 1983. – Vol. 16 (2). – Pp. 157–166. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb04980.x>
37. Barrangou-Pouey-Darlas M, Guerlais M, Laforgue E.-J. et al. CYP1A2 and tobacco interaction: a major pharmacokinetic challenge during smoking cessation // *Drug Metab Rev.* – 2021. – Vol. 53 (1). – Pp. 30–44. – <https://doi.org/10.1080/03602532.2020.1859528>
38. Olsson E, Edman G, Bertilsson L. et al. Genetic and clinical factors affecting plasma clozapine concentration // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2015. – <https://doi.org/10.4088/pcc.14m01704>
39. Browning S.L., Tarekegn A., Bekele E. et al. CYP1A2 is more variable than previously thought: A genomic biography of the gene behind the human drug-metabolizing enzyme // *Pharmacogenet Genomics.* – 2010. – Vol. 20 (11). – Pp. 647–664. – <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e32833e90eb>
40. Waring R.H. Cytochrome P450: Genotype to phenotype // *Xenobiotica.* – 2020. – Vol. 50 (1). – Pp. 9–18. – <https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1648911>
41. Blaisdell J., Mohrenweiser H., Jackson J. et al. Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19 // *Pharmacogenetics.* – 2002. – Vol. 12 (9). – Pp. 703–711. – <https://doi.org/10.1097/O0008571-200212000-00004>
42. Botton M.R., Whirl-Carrillo M., Del Tedici A. L. et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19 // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 109 (2). – Pp. 352–366. – <https://doi.org/10.1002/cpt.1973>
43. Rao S. Uppugunduri C., Daali Y., Desmeules J. et al. Transcriptional regulation of CYP2C19 and its role in altered enzyme activity // *Curr Drug Metab.* – 2012. – Vol. 13 (8). – Pp. 1196–1204. – <https://doi.org/10.2174/138920012802850146>
44. Taylor C., Crosby I., Yip V. et al. A Review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics // *Genes (Basel).* – 2020. – Vol. 11 (11). – Art. 1295. – <https://doi.org/10.3390/genes11111295>
45. Pan X., Ning M., Jeong H. Transcriptional regulation of CYP2D6 expression // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2017. – Vol. 45 (1). – Pp. 42–48. – <https://doi.org/10.1124/dmd.116.072249>
46. Seo J., Lee C.R., Paeng J.C. et al. Biallelic mutations in ABCB1 display recurrent reversible encephalopathy // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2020. – Vol. 7 (8). – Pp. 1443–1449. – <https://doi.org/10.1002/acn3.51125>
47. Moons T., de Roo M., Claes S., Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12 (8). – Pp. 1193–1211. – <https://doi.org/10.2217/pgs.11.55>
48. Lee S.-T., Ryu S., Kim S.R. et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32 (4). – Pp. 441–448. – <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31825ac35c>
49. Breitenstein B., Brückl T.M., Ising M. et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2015. – Vol. 168 (4). – Pp. 274–283. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32309>
50. Brückl T.M., Uhr M. ABCB1 genotyping in the treatment of depression // *Pharmacogenomics.* – 2016. – Vol. 17 (18). – Pp. 2039–2069. – <https://doi.org/10.2217/pgs.16.18>
51. Li M., Mei L., He C. et al. Extrinsic pump ABCB1 was first linked with nonsyndromic hearing loss in humans by stepwise genetic analysis // *Genet Med.* – 2019. – Vol. 21 (12). – Pp. 2744–2754. – <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0594-y>
52. Tukey R.H., Strassburg C.P. Genetic multiplicity of the human UDP-glucuronosyltransferases and regulation in the gastrointestinal tract // *Mol Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59 (3). – Pp. 405–414. – <https://doi.org/10.1124/mol.59.3.405>
53. Malhi V., Nowicka M., Chen Y.C. et al. UGT1A4 Polymorphism is not associated with a clinically relevant change in giredestrant exposure // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2024. – Vol. 94 (1). – Pp. 117–122.
54. Breyer-Pfaff U., Wachsmuth H. Tertiary N-glucuronides of clozapine and its metabolite desmethylclozapine in patient urine // *Drug Metab Dispos.* – 2001. – Vol. 29 (10). – Pp. 1343–1348.
55. Mori A., Maruo Y., Iwai M. et al. UDP-glucuronosyltransferase 1a4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2005. – Vol. 33 (5). – Pp. 672–675. – <https://doi.org/10.1124/dmd.104.002576>
56. Marcuello E., Altés A., Menoyo A. et al. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer // *Br J Cancer.* – 2004. – Vol. 91 (4). – Pp. 678–682. – <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602042>
57. Erickson-Ridou K.K., Sun D., Lazarus P. Glucuronidation of the second-generation antipsychotic clozapine and its active metabolite N-desmethylclozapine. Potential importance of the UGT1A1 A(TA)_nTAA and UGT1A4 L48V polymorphisms // *Pharmacogenet Genomics.* – 2012. – Vol. 22 (8). – Pp. 561–576. – <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e328354026b>
58. Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al. A focused review of the metabolic side-effects of clozapine // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – Art. 609240. – <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609240>
36. Devonshire H, Kong I, Cooper M. et al. The contribution of genetically determined oxidation status to inter-individual variation in phenacetin disposition // *Br J Clin Pharmacol.* – 1983. – Vol. 16 (2). – Pp. 157–166. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb04980.x>
37. Barrangou-Pouey-Darlas M, Guerlais M, Laforgue E.-J. et al. CYP1A2 and tobacco interaction: a major pharmacokinetic challenge during smoking cessation // *Drug Metab Rev.* – 2021. – Vol. 53 (1). – Pp. 30–44. – <https://doi.org/10.1080/03602532.2020.1859528>
38. Olsson E, Edman G, Bertilsson L. et al. Genetic and clinical factors affecting plasma clozapine concentration // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2015. – <https://doi.org/10.4088/pcc.14m01704>
39. Browning S.L., Tarekegn A., Bekele E. et al. CYP1A2 is more variable than previously thought: A genomic biography of the gene behind the human drug-metabolizing enzyme // *Pharmacogenet Genomics.* – 2010. – Vol. 20 (11). – Pp. 647–664. – <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e32833e90eb>
40. Waring R.H. Cytochrome P450: Genotype to phenotype // *Xenobiotica.* – 2020. – Vol. 50 (1). – Pp. 9–18. – <https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1648911>
41. Blaisdell J., Mohrenweiser H., Jackson J. et al. Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19 // *Pharmacogenetics.* – 2002. – Vol. 12 (9). – Pp. 703–711. – <https://doi.org/10.1097/O0008571-200212000-00004>
42. Botton M.R., Whirl-Carrillo M., Del Tedici A. L. et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19 // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 109 (2). – Pp. 352–366. – <https://doi.org/10.1002/cpt.1973>
43. Rao S. Uppugunduri C., Daali Y., Desmeules J. et al. Transcriptional regulation of CYP2C19 and its role in altered enzyme activity // *Curr Drug Metab.* – 2012. – Vol. 13 (8). – Pp. 1196–1204. – <https://doi.org/10.2174/138920012802850146>
44. Taylor C., Crosby I., Yip V. et al. A Review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics // *Genes (Basel).* – 2020. – Vol. 11 (11). – Art. 1295. – <https://doi.org/10.3390/genes11111295>
45. Pan X., Ning M., Jeong H. Transcriptional regulation of CYP2D6 expression // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2017. – Vol. 45 (1). – Pp. 42–48. – <https://doi.org/10.1124/dmd.116.072249>
46. Seo J., Lee C.R., Paeng J.C. et al. Biallelic mutations in ABCB1 display recurrent reversible encephalopathy // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2020. – Vol. 7 (8). – Pp. 1443–1449. – <https://doi.org/10.1002/acn3.51125>
47. Moons T., de Roo M., Claes S., Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12 (8). – Pp. 1193–1211. – <https://doi.org/10.2217/pgs.11.55>
48. Lee S.-T., Ryu S., Kim S.R. et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32 (4). – Pp. 441–448. – <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31825ac35c>
49. Breitenstein B., Brückl T.M., Ising M. et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2015. – Vol. 168 (4). – Pp. 274–283. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32309>
50. Brückl T.M., Uhr M. ABCB1 genotyping in the treatment of depression // *Pharmacogenomics.* – 2016. – Vol. 17 (18). – Pp. 2039–2069. – <https://doi.org/10.2217/pgs.16.18>
51. Li M., Mei L., He C. et al. Extrinsic pump ABCB1 was first linked with nonsyndromic hearing loss in humans by stepwise genetic analysis // *Genet Med.* – 2019. – Vol. 21 (12). – Pp. 2744–2754. – <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0594-y>
52. Tukey R.H., Strassburg C.P. Genetic multiplicity of the human UDP-glucuronosyltransferases and regulation in the gastrointestinal tract // *Mol Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59 (3). – Pp. 405–414. – <https://doi.org/10.1124/mol.59.3.405>
53. Malhi V., Nowicka M., Chen Y.C. et al. UGT1A4 Polymorphism is not associated with a clinically relevant change in giredestrant exposure // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2024. – Vol. 94 (1). – Pp. 117–122.
54. Breyer-Pfaff U., Wachsmuth H. Tertiary N-glucuronides of clozapine and its metabolite desmethylclozapine in patient urine // *Drug Metab Dispos.* – 2001. – Vol. 29 (10). – Pp. 1343–1348.
55. Mori A., Maruo Y., Iwai M. et al. UDP-glucuronosyltransferase 1a4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2005. – Vol. 33 (5). – Pp. 672–675. – <https://doi.org/10.1124/dmd.104.002576>
56. Marcuello E., Altés A., Menoyo A. et al. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer // *Br J Cancer.* – 2004. – Vol. 91 (4). – Pp. 678–682. – <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602042>
57. Erickson-Ridou K.K., Sun D., Lazarus P. Glucuronidation of the second-generation antipsychotic clozapine and its active metabolite N-desmethylclozapine. Potential importance of the UGT1A1 A(TA)_nTAA and UGT1A4 L48V polymorphisms // *Pharmacogenet Genomics.* – 2012. – Vol. 22 (8). – Pp. 561–576. – <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e328354026b>
58. Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al. A focused review of the metabolic side-effects of clozapine // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – Art. 609240. – <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609240>

59. Ying J., Chew G.H., McIntyre R.S., Sim K. Treatment-resistant schizophrenia, clozapine resistance, genetic associations, and implications for precision psychiatry: A scoping review // *Genes (Basel)*. – 2023. – Vol. 14 (3). – P. 689. – <https://doi.org/10.3390/genes14030689>

60. Wu H., Kang H., Liu Y. et al. Roles of ABCB1 gene polymorphisms and haplotype in susceptibility to breast carcinoma risk and clinical outcomes // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2012. – Vol. 138 (9). – P. 1449–1462. – <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1209-z>

61. Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A. et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // *Pharmacogenomics*. – 2009. – Vol. 10 (8). – Pp. 1267–1276. – <https://doi.org/10.2217/pgs.09.51>

62. Li X. Notable drug-drug interaction between omeprazole and voriconazole in CYP2C19 *1 and *2 (rs4244285, 681G>A) alleles in vitro // *Xenobiotica*. – 2024. – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1080/00498254.2024.2421513>

63. Smith R.L., Wollmann B.M., Kausberg M. et al. Effects of a novel UGT2B haplotype and UGT1A4*3 allele variants on glucuronidation of clozapine in vivo // *Curr Drug Metab*. – 2022. – Vol. 23 (1). – Pp. 66–72. – <https://doi.org/10.2174/1389200223666220201152953>

64. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 2. – С. 21–29. – URL: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/273>

Бланк бесплатной подписки на журнал
«Современная терапия психических расстройств»

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

Карипразин в амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями

Г.Ю. Селиванов^{1, 2, 3}, Н.А. Бохан^{1, 4}, О.В. Шушпанова⁵, А.П. Отмахов², О.В. Семина⁶, К.А. Блонский⁷,
А.А. Сальников⁸

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

² СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский университет ГПС МЧС России», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

⁵ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

⁶ ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница», Томск, Россия

⁷ БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская психоневрологическая больница», Нижневартовск, Россия

⁸ ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский психоневрологический диспансер», Ноябрьск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель — изучение наиболее эффективных психофармакологических схем с использованием карипразина при амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями.

Пациенты и методы. Исследование выполнено на базе психиатрических стационаров Томской области, Санкт-Петербурга, Нижневартовска и Ноябрьска в период с 2018 по 2024 гг. Обследовано 319 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет, страдающих параноидной шизофренией, зависимых от психоактивных веществ ($n = 64$ — алкоголя, $n = 64$ — каннабиноидов, $n = 64$ — опиоидов и $n = 64$ — психостимуляторов), 63 человека были исключены из исследования в связи с обострением психотической симптоматики. Основная группа — 128 человек, которые принимали карипразин (F20.0xx + F1x.2xx + Cariprazine) как монотерапию, так и в комбинации с краткосрочным применением (не более 2-х недель) типичных антипсихотиков (галоперидол, зуклопентиксол, хлорпромазин, хлорпротиксен), и контрольная группа — 128 человек (F20.0xx + F1x.2xx), которые принимали другие атипичные антипсихотики (рисперидон, арипипразол, оланзапин). Для динамической оценки симптоматики и функционирования пациентов использовали шкалы PANSS, SANS, CGI, GAF. При лечении больных шизофренией, зависимых от психоактивных веществ, на амбулаторном этапе у основной группы исследования в качестве схем терапии применяли изолированно карипразин ($n = 22$) и в комбинации с галоперидолом ($n = 30$), хлорпромазином ($n = 24$), хлорпротиксеном ($n = 24$), зуклопентиксолом ($n = 28$). Первая контрольная точка была на 2-й неделе исследования, вторая контрольная точка — на 6-й неделе исследования.

Результаты. Выявлено, что при сравнении контрольной группы с основной наблюдались схожие показатели по шкалам CGI и GAF, но более низкие показатели по шкалам PANSS и SANS. Терапия карипразином в средней терапевтической дозировке в краткосрочной комбинации с типичными нейролептиками в течение 7–14 дней способствует быстрому купированию субпсихотических симптомов, связанных с изменением состояния больных при употреблении психоактивных веществ и без их употребления и способствующих инициации психотического состояния: тревога, нарушения сна, психопатоподобное и аддиктивное поведение. Монотерапия карипразином в течение шести недель амбулаторной терапии оказывает наиболее выраженное влияние на сглаживание негативной шизофренической симптоматики в отличие от других атипичных нейролептиков, приводит к улучшению симптомов шизофрении, косвенно способствует снижению частоты употребления психоактивных веществ, снижает риск повторных госпитализаций (ремиссии до $3,4 \pm 1,5$ месяцев), а также помогает достижению стабильности ремиссии шизофрении и зависимости от психоактивных веществ.

Выводы. Карипразин по сравнению с другими атипичными антипсихотиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол) показал выраженный антипсихотический эффект на этапе амбулаторной терапии больных шизофренией, зависимых от психоактивных веществ, а также положительно повлиял на негативную симптоматику.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность, шизофрения, аддикция, наркотики, психоактивные вещества, ассоциированные заболевания, карипразин, антипсихотики

КОНТАКТЫ: Селиванов Георгий Юрьевич, gergy89selivanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8555-3987

Бохан Николай Александрович, bna909@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1052-855X

Шушпанова Ольга Владимировна, sertraline@list.ru, ORCID: 0000-0003-3484-3447

Отмахов Андрей Павлович, otmakhov_a@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5490-4898

Семина Ольга Валериевна, olga.tomsk2014@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-3201-0500

Блонский Кирилл Андреевич, darkknight.90@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7777-5918

Сальников Алексей Александрович, salnikovspb@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7097-7779

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Селиванов Г.Ю., Бохан Н.А., Шушпанова О.В., Отмахов А.П., Семина О.В., Блонский К.А., Сальников А.А. Карипразин в амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 43–53. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.68.60.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: работа выполнена в рамках основного научного направления НИИ психического здоровья Томского НИМЦ «Разработка и внедрение новых методов и технологий диагностики, терапии и профилактики психических расстройств и расстройств поведения» (протокол № 4 от 25.04.2014) и темы основного плана НИР «Разработка адаптивных методов комплексной терапии больных с гетерогенными психическими и поведенческими нарушениями при аддиктивных и неспсихотических психических расстройствах» (номер госрегистрации 1022121900001-5-3.2.24).

Cariprazine in Outpatient Therapy of Schizophrenia Comorbid with Chemical Addictions

G.Yu. Selivanov^{1, 2, 3}, N.A. Bokhan^{1, 4}, O.V. Shushpanova⁵, A.P. Otmakhov², O.V. Semina⁶, K.A. Blonsky⁷, A.A. Salnikov⁸

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

² St. Nicholas Psychiatric Hospital, Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Fire Service University of the Ministry of the Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg, Russia

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁵ Mental Health Research Center of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁶ Tomsk Clinical Psychiatric Hospital, Tomsk, Russia

⁷ Nizhnevartovsk Psychoneurological Hospital, Nizhnevartovsk, Russia

⁸ Noyabrsk Psychoneurological Dispensary, Noyabrsk, Russia

SUMMARY

Objective — to study the most effective psychopharmacological treatment regimens using cariprazine in outpatient therapy of schizophrenia comorbid with chemical addictions.

Patients and methods. The study was conducted on the basis of psychiatric hospitals of the Tomsk region, St. Petersburg, Nizhnevartovsk and Noyabrsk in the period from 2018 to 2024 years. The study included 319 men aged from 18 to 45 years suffering from paranoid schizophrenia comorbid with psychoactive substances dependence ($n = 64$ — alcohol, $n = 64$ — cannabinoids, $n = 64$ — opioids and $n = 64$ — psychostimulants), 63 people were excluded from the study due to exacerbation of psychotic symptoms. The main group consisted of 128 people who received cariprazine (F20.0xx + F1x.2xx + Cariprazine) both as monotherapy and in combination with short-term use (no more than 2 weeks) of typical antipsychotics (haloperidol, zuclopenthixol, chlorpromazine, chlorprothixene). The control group consisted of 128 patients (F20.0xx + F1x.2xx) who received other atypical antipsychotics (risperidone, aripiprazole, olanzapine). The PANSS, SANS, CGI, and GAF scales were used for dynamic assessment of patients, symptoms and functioning. In the outpatient treatment of patients with schizophrenia comorbid with psychoactive substances dependence the main study group received cariprazine alone ($n = 22$) and in combination with haloperidol ($n = 30$), chlorpromazine ($n = 24$), chlorprothixene ($n = 24$), zuclopenthixol ($n = 28$) as treatment regimens. The first control point was at week 2 of the study, the second control point — at week 6 of the study.

Results. When comparing the control group with the main group, similar indicators were observed on the CGI and GAF scales, but lower indicators on the PANSS and SANS scales. Cariprazine therapy with average therapeutic dosage in short-term combination with typical neuroleptics for 7–14 days promoted rapid relief of subschizophrenic symptoms associated with changes in the state of patients with and without use of psychoactive substances, such as anxiety, sleep disorders, psychopathic and addictive behavior, contributing to the onset of a psychotic state. Monotherapy with cariprazine for 6 weeks at outpatient stage had the most pronounced effect on smoothing negative schizophrenic symptoms, unlike other atypical neuroleptics, leading to an improvement in the symptoms of schizophrenia, and indirectly helped to reduce the frequency of the use of psychoactive substances, reduced the risk of rehospitalization (remission up to 3.4 ± 1.5 months), as well as achieving stable remission of schizophrenia and psychoactive substances dependence.

Conclusions. Cariprazine, compared with other atypical antipsychotics (risperidone, olanzapine, aripiprazole), showed a pronounced antipsychotic effect at the stage of outpatient therapy of patients with schizophrenia and psychoactive substances dependence, as well as a positive effect on negative deficit symptoms.

KEYWORDS: comorbidity, schizophrenia, addiction, drugs, psychoactive substances, associated diseases, cariprazine, neuroleptics

CONTACTS: Selivanov Georgy Yuryevich, gergy89selivanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8555-3987

Bokhan Nikolay Aleksandrovich, bna909@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1052-855X

Shushpanova Olga Vladimirovna, sertraline@list.ru, ORCID: 0000-0003-3484-3447

Otmakhov Andrey Pavlovich, otmakhov_a@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5490-4898

Semina Olga Valerievna, olga.tomsk2014@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-3201-0500

Blonsky Kirill Andreevich, darkknight.90@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7777-5918

Salnikov Alexey Aleksandrovich, salnikovspb@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7097-7779

CITATION: Selivanov G.Yu., Bokhan N.A., Shushpanova O.V., Otmakhov A.P., Semina O.V., Blonsky K.A., Salnikov A.A. Cariprazine in outpatient therapy of schizophrenia comorbid with chemical addictions // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 43–53. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.68.60.005 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: The study was carried out within the framework of the main scientific direction of the Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Medical Center "Development and implementation of new methods and technologies for diagnostics, therapy and prevention of mental disorders and behavioral disorders" (protocol No. 4 dated 04/25/2014) and the topics of the main research plan "Development of adaptive methods of complex therapy for patients with heterogeneous mental and behavioral disorders in addictive and non-psychotic mental disorders" (state registration number 1022121900001-5-3.2.24).

Введение

Одной из актуальных задач настоящего времени для психиатров и наркологов амбулаторных служб является лечение наиболее трудно курабельных пациентов, которые одновременно страдают двумя коморбидными патологиями — шизофренией и зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ), число которых с начала 2010-х годов и с появлением новых ПАВ растет в геометрической прогрессии [1–3]. В чем же сложность ведения данной категории больных?

Первая проблема — сложность дифференциальной диагностики в связи с тем, что под влиянием ПАВ в той или иной мере образуются своего рода «клинические химеры», имеющие в своей структуре незавершенные проявления двух нозологий. Источником этой проблемы служит неправильная или неполноценная постановка наркологической диагностики стационарными и экстренными психиатрическими службами (выездными психиатрическими бригадами скорой медицинской помощи), а также обращение за помощью в частные медицинские учреждения [4, 5].

Вторая и наиболее актуальная проблема — сложность выбора специалиста при амбулаторном ведении данного контингента больных и отсутствие служб, занимающихся избирательно коморбидной патологией [6, 7].

Третья проблема — трудная курабельность данного контингента больных, обусловленная наркотизацией, инициирующей психотические состояния. Мотивом употребления ПАВ часто служит самолечение, в некоторых случаях замедляющее вероятность госпитализации в стационар, а также способствующее длительному выпадению больных из поля зрения психиатров и наркологов [8, 9].

Четвертая проблема — либо отсутствие алгоритмов лечения, либо недостаточная изученность подходов к лечению данных больных, своего рода персонифицированных схем психофармакотерапии с использованием современных антипсихотиков [10–12].

Последний, пятый камень преткновения в лечении данных больных — низкая комплаентность и плохая переносимость ими антипсихотической терапии, зачастую обусловленные использованием в терапии данного контингента архаичных нейролептиков [13]. Данные подходы способствуют лишь ухудшению социальных, бытовых и трудовых функций пациентов, что осложняет их наркотические паттерны поведения, среди которых самолечение, низкоквалифицированная работа, криминализация, антисоциальная направленность [14, 15].

Описанные выше проблемы стимулируют поиск новых психофармакологических схем, которые могли бы способствовать более длительному периоду наблюдения в периоды постгоспитального и амбулаторного этапов наблюдения (психоневрологический и наркологический диспансеры, дневные стационары).

Несмотря на наличие обширной литературы по применению атипичных антипсихотиков третьего поколения при шизофрении, работ по их примене-

нию в группе «микстов» (шизофрения + зависимость от ПАВ, или так называемый двойной диагноз — *dual diagnosis*) в международных источниках недостаточное количество, а в русскоязычных источниках они практически отсутствуют [9, 11, 12, 14].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность психофармакотерапии с использованием карипразина при амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями.

Методика исследования и описание выборки (пациенты)

Исследование выполнено на базе психиатрических стационаров ФГБУ «СибФНКЦ ФМБА России» (Северск), НИИ психического здоровья ФГБНУ Томского НИМЦ РАН (Томск), ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» (Томск), ОГАУЗ «Станция скорой медицинской помощи» (Томск), БУ ХМАО — Югры «Нижневартовская психоневрологическая больница» (Нижневартовск), ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский психоневрологический диспансер» (Ноябрьск), СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» (Санкт-Петербург) в России за период с 2018 по 2024 г.

Критерии включения в исследование: 1) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании; 2) возраст 18–50 лет; 3) мужской пол; 4) сочетание шизофрении (F20.xxx) с одной из изолированных зависимостей от алкоголя (F10.2xx), каннабиноидов (F12.2xx), опиоидов (F11.2xx) или психостимуляторов (F15.2xx); 5) длительность каждого из заболеваний (шизофрении и зависимости от ПАВ) более 5 лет. В исследование включались только мужчины, страдающие шизофренией, поскольку у них аддиктивные расстройства выявлялись наиболее часто.

Критерии исключения из исследования: 1) клинически значимое когнитивное снижение; 2) патологическое влечение к азартным играм; 3) психические и поведенческие расстройства, не входящие в диагностические группы: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением ПАВ, а также шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F00–F09; F30–F39; F40–F48; F50–F59; F60–F69; F70–F79; F80–F89; F90–F99); 4) острые соматические и неврологические заболевания или их обострения; 5) положительный анализ RW (реакция Вассермана, серологический анализ на выявление антител к бледной трепонеме), HIV 1, 2 Ag/Ab Combo (определение антител к вирусу иммунодефицита человека типов 1 и 2 и антигена p24); 6) повышение АлАТ (аланинаминотрансфераза) и АсАТ (аспартатаминотрансфераза) при первичной диагностике более чем в 3 раза от верхней границы нормы; 6) отказ от участия в исследовании на любом из этапов исследования.

Психометрическую оценку состояния проводили по следующим шкалам: шкала глобального клинического впечатления (англ. Clinical Global Impression, CGI) [16], шкала для оценки глобального функционирования (англ. Global Assessment of Functioning,

GAF) [17], шкала оценки позитивных и негативных синдромов (англ. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [18] и шкала для оценки негативных симптомов (англ. Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) [18]. Мы использовали шкалу SANS, как первичный критерий оценки эффективности терапии, а не шкалу PANSS, в связи с более выраженной дискриминирующей способностью по отношению к негативной симптоматике.

Первая (фоновая) точка психометрической оценки по шкалам CGI, GAF, PANSS, SANS — 2-я неделя амбулаторного лечения после выписки из психиатрического стационара (5–6-я недели монотерапии карипразином, включая госпитальный этап терапии). *Вторая контрольная точка* психометрической оценки — 6-я неделя амбулаторного лечения (через 4 недели после первой оценки, 9-я неделя монотерапии карипразином, включая госпитальный этап терапии).

Первичным критерием оценки эффективности терапии была разница суммы баллов негативных симптомов по шкале SANS между 2-й и 6-й неделями лечения.

Вторичными критериями оценки эффективности терапии выступала доля редукция суммы баллов по шкалам PANSS, CGI, GAF между 2-й и 6-й неделями лечения.

Кроме того, проводили оценку статистической взаимосвязи между изменениями показателей по шкале SANS и выбором антипсихотической схемы терапии для выявления избирательного воздействия нейролептика на негативную симптоматику, а также с длительностью нахождения вне стационара (временем до повторного поступления).

Создание базы данных и статистическую обработку проводили с помощью программ R (R version 3.2.4), разработчик Росс Айхэка и Роберт Джентлмен, © The R Foundation, 1993–2024; SPSS-Statistics IBM (SPSS Statistics Base 22.0), разработчики программы Норман Най, Хедли Халл и Дейл Бент, © Copyright IBM Corporation 1994–2024; Python (Python 3.12.5), разработчик Гвидо ван Россум, © Python Software Foundation, 2001–2024, с использованием «описательной» статистики, корреляционного анализа (Spearman Rank Order). Оценку нормальности распределения результатов выполняли с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Достоверность результатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического (*M*) и ошибки среднего арифметического (*m*). При исследовании состояний, инициированных ПАВ, ввиду отсутствия стандартизованных методик выявляли степень выраженности номинативных (дискриминирующих) признаков, определяющих то или иное состояние, что, в свою очередь, исключает фактор субъективности. Затем оценивали количество случаев с учетом клинических вариантов состояний, инициированных заявленными ПАВ, а также скорость редукции психотической симптоматики, которые были описаны ранее нами и другими исследователями [2, 8, 15].

Исследование одобрено локальными этическими комитетами: ФГБНУ НИИ психического здоро-

вья ТНИМЦ РАН (протоколы № 114 от 22.10.2018, № 133 от 19.06.2020, № 172 от 15.04.2024), СПб ГКУЗ «ПБ св. Николая Чудотворца» (протокол № 114/2 от 02.10.2024), БУ ХМАО — Югры «Нижневартовская ПНБ» (протоколы № 49/2 от 15.04.2024, № 114/2 от 02.10.2024), ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский ПНД» (протокол № 51/2 от 23.05.2024) и соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Распределение пациентов, дизайн и схема исследования представлены на рисунке.

Обследовано 319 мужчин в возрасте $29,45 \pm 1,55$ лет (от 18 до 45 лет), страдающих параноидной шизофренией, зависимых от ПАВ ($n = 64$ — алкоголя (F20.0xx + F10.2xx) $n = 64$ — каннабиноидов (F20.0xx + F12.2xx) $n = 64$ — опиоидов (F20.0xx + F11.2) $n = 64$ — психостимуляторов (F20.0xx + F15.2xx)). Первоначально исследование проводилось у 319 больных, основная группа — 148 человек, которые принимали карипразин (F20.0xx + F1x.2xx + Cariprazine) как в виде монотерапии, так и в комбинации с типичными антипсихотиками, не усиливающими действие опиоидов, алкоголя, психостимуляторов и других ПАВ, и контрольная группа — 171 человек (F20.0xx + F1x.2xx), которые принимали другие атипичные нейролептики. Далее ряд больных ($n = 63$) был исключен из исследования в связи с эпизодами обострений психотической симптоматики, зачастую связанной с наркотизацией в течение первых двух недель после выписки из стационара психиатрического или наркологического профиля, страдающих параноидной шизофренией, зависимых от ПАВ: 1) алкоголя — F20.0xx + F10.2xx, $n = 18$ (принимающие арипипразол — 6, оланзапин — 2, рисперидон — 4, карипразин — 2, хлопропротиксен + карипразин — 2, хлопромазин + карипразин — 1, зуклопентиксол + карипразин — 1, галоперидол + карипразин — 0); 2) каннабиноидов — F20.0xx + F12.2xx, $n = 10$ (принимающие арипипразол — 4, оланзапин — 1, рисперидон — 2, карипразин — 1, хлопропротиксен + карипразин — 1, хлопромазин + карипразин — 1, зуклопентиксол + карипразин — 0, галоперидол + карипразин — 0); 3) опиоидов — F20.0xx + F11.2, $n = 15$ (принимающие арипипразол — 5, оланзапин — 2, рисперидон — 4, карипразин — 2, хлопропротиксен + карипразин — 1, хлопромазин + карипразин — 1, зуклопентиксол + карипразин — 0, галоперидол + карипразин — 0); 4) психостимуляторов — F20.0xx + F15.2xx, $n = 20$ (принимающие арипипразол — 7, оланзапин — 2, рисперидон — 4, карипразин — 2, хлопропротиксен + карипразин — 2, хлопромазин + карипразин — 1, зуклопентиксол + карипразин — 1, галоперидол + карипразин — 1).

В итоге исследование проводилось у 256 больных, основная группа — 128 человек, по 50 % из каждой наркологической диагностической категории, которые принимали карипразин (F20.0xx + F1x.2xx + Cariprazine) как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антипсихотиками, не усиливающими действие опиоидов, алкоголя, психостимуляторов и других ПАВ, и контрольная группа — 128 человек (F20.0xx + F1x.2xx), которые принимали другие атипичные антипсихотики с наиболее выраженным

I этап исследования

Набор в группу исследования мужчин, больных параноидной шизофренией, зависимых от различных ПАВ (n = 319), после выписки из стационаров психиатрического профиля

Разделение больных на группы по варианту психоактивного вещества, к которому у них сформирована зависимость

Зависимые от алкоголя
(n = 82)

Зависимые от каннабиноидов
(n = 74)

Зависимые от опиоидов
(n = 79)

Зависимые от психостимуляторов
(n = 84)

Основная группа

Больные параноидной шизофренией, зависимые от ПАВ, принимающие терапию карипразином (к) (n = 148)

Группа сравнения

Больные параноидной шизофренией, зависимые от ПАВ, принимающие терапию другими атипичными нейролептиками (n = 171)

II этап исследования

Исключения из исследования больных, которые на фоне терапии не смогли удержаться в амбулаторной сети – регоспитализировались в психиатрический стационар (n = 63) до первой контрольной точки

Зависимые от алкоголя
(n = 18)
арипипразол (n = 6)
олазапин (n = 2)
рисперидон (n = 4)
карипразин (к) (n = 2)
хлорпротиксен + к (n = 2)
хлорпромазин + к (n = 1)
зуклопентиксол + к (n = 1)
галоперидол + к (n = 0)

Зависимые от каннабиноидов
(n = 10)
арипипразол (n = 4)
олазапин (n = 1)
рисперидон (n = 2)
карипразин (к) (n = 1)
хлорпротиксен + к (n = 1)
хлорпромазин + к (n = 1)
зуклопентиксол + к (n = 0)
галоперидол + к (n = 0)

Зависимые от опиоидов
(n = 15)
арипипразол (n = 5)
олазапин (n = 2)
рисперидон (n = 4)
карипразин (к) (n = 2)
хлорпротиксен + к (n = 1)
хлорпромазин + к (n = 1)
зуклопентиксол + к (n = 0)
галоперидол + к (n = 0)

Зависимые от психостимуляторов
(n = 20)
арипипразол (n = 7)
олазапин (n = 2)
рисперидон (n = 4)
карипразин (к) (n = 2)
хлорпротиксен + к (n = 2)
хлорпромазин + к (n = 1)
зуклопентиксол + к (n = 1)
галоперидол + к (n = 1)

III этап исследования

Выделение подгрупп в зависимости от жалоб при обращении в амбулаторную сеть (n = 256)

Диссомния
(n = 41)

F20.xx + F10.2 (n = 25)
F20.xx + F11.2 (n = 6)
F20.xx + F12.2 (n = 5)
F20.xx + F15.2 (n = 5)

Диссомния + тревога
(n = 45)

F20.xx + F10.2 (n = 15)
F20.xx + F11.2 (n = 13)
F20.xx + F12.2 (n = 8)
F20.xx + F15.2 (n = 9)

Диссомния + психопатоподобное поведение
(n = 71)

F20.xx + F10.2 (n = 13)
F20.xx + F11.2 (n = 18)
F20.xx + F12.2 (n = 12)
F20.xx + F15.2 (n = 28)

Психопатоподобное поведение
(n = 44)

F20.xx + F10.2 (n = 4)
F20.xx + F11.2 (n = 15)
F20.xx + F12.2 (n = 19)
F20.xx + F15.2 (n = 6)

Употребление ПАВ
(n = 55)

F20.xx + F10.2 (n = 7)
F20.xx + F11.2 (n = 12)
F20.xx + F12.2 (n = 20)
F20.xx + F15.2 (n = 16)

I подгруппа

F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82 (PS + CA + BD) – параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ, преимущественно с нарушениями поведения (n = 135)

II подгруппа

F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x (PS + CA + WD) – параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ, преимущественно с нарушениями сна при синдроме отмены ПАВ (n = 121)

IV этап исследования

Оценка эффективности терапии по шкалам CGI, GAF, PANSS, SANS через 2 недели амбулаторного лечения (n = 256)

Основная группа

Больные параноидной шизофренией, зависимые от ПАВ, принимающие терапию карипразином (n = 128):
карипразин (n = 22)
хлорпротиксен + карипразин (n = 24)
хлорпромазин + карипразин (n = 24)
зуклопентиксол + карипразин (n = 28)
галоперидол + карипразин (n = 30)

Группа сравнения

Больные параноидной шизофренией, зависимые от ПАВ, принимающие терапию другими атипичными нейролептиками (n = 128)
арипипразол (n = 40)
олазапин (n = 45)
рисперидон (n = 43)

V этап исследования

- Оценка эффективности терапии по шкалам CGI, GAF, PANSS, SANS через 6 недель терапии карипразином
- Оценка статистической взаимосвязи между изменениями показателей негативной симптоматики по шкале SANS, длительного нахождения вне стационара и выбором антипсихотической терапии (n = 256)

Рисунок. Схема исследования

Figure. Scheme of the study

Примечание. к – карипразин.

антипсихотическим эффектом (рисперидон, арипипразол, оланзапин) в качестве поддерживающей терапии. Все препараты применялись в соответствии с показаниями и в стандартных дозах, указанных в актуальных клинических рекомендациях по лечению шизофрении [19, 20].

Использование карипразина в амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями, встречало ряд трудностей, которые связаны с нарушениями социально-психологической адаптации, вызванными отсутствием постоянного контроля приема лекарств, ситуативно обусловленными симптомами и низкой комплаентностью данного контингента. Описанное выше приводило к формированию новых схем поддерживающей терапии с использованием карипразина в комбинации с конвенциональными нейролептиками (хлорпротиксен, хлорпромазин, галоперидол, зуклопентиксол) в зависимости от симптомов, проявляющихся в стадии амбулаторного периода лечения, а также в связи с вероятностью продолжения систематической наркотизации. На момент исследования все больные находились в состоянии неполной медикаментозной ремиссии шизофрении. При возникновении экстрапирамидной симптоматики применяли бипериден ($2 \pm 1,55$ мг/сут).

Социально-демографические характеристики пациентов, вошедших в итоговый анализ, представлены в табл. 1.

Таким образом, пациентами выборки были холостые мужчины или мужчины с нестабильными семейными отношениями, которые часто проявляли однотипные аддиктивные паттерны, создавая созависимые отношения, часто состояли в браке с людьми, зависимыми от ПАВ, имели образование от среднего до среднего специального, большинство не работали (имели инвалидность II–III группы) или

занимались неквалифицированным трудом. Проблемы комплаенса на амбулаторном этапе были связаны с трудностями социализации и функционирования, требующими изменения лечения и использования различных нейролептиков в зависимости от территориальной оснащенности [8].

Впоследствии все пациенты были разделены на группы с уточнением соответствующих жалоб, в связи с которыми они обращались в амбулаторные службы для коррекции терапии: 1) диссомния (DYSS) ($n = 41$); 2) диссомния + тревога (DYSS + ANX) ($n = 45$); 3) диссомния + психопатоподобное поведение (DYSS + PB) ($n = 71$); 4) психопатоподобное поведение (PB) ($n = 44$); 5) употребление ПАВ (USE) ($n = 55$).

Продемонстрированное соотношение пациентов с коморбидной патологией по состояниям, на которые они жаловались при амбулаторном лечении (табл. 2), свидетельствует о том, что в выборке преобладали больные в большей степени с поведенческими нарушениями по типу продолжения употребления наркотиков и с психопатоподобным поведением; вторым блоком шли расстройства, обусловленные нарушениями ночного сна. Расстройства с нарушениями ночного сна и психопатоподобным поведением по преобладающему дискриминирующему признаку были разделены на 35 человек с нарушениями сна и 36 — с нарушениями поведения.

Далее для упрощения рассмотрения психофармакологических схем терапии с использованием карипразина группы пациентов были разделены на две подгруппы: I. F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82 (PS + CA + BD) $n = 135$ — параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ, преимущественно с нарушениями поведения (диссомния + психопатоподобное поведение — $n = 36$, психопатоподобное поведение — $n = 44$, употребление ПАВ — $n = 55$) и II. F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x (PS + CA + WD) $n = 121$ —

Таблица 1. Социально-демографические показатели исследуемых больных

Table 1. Socio-demographic indicators of the studied patients

Демографические показатели		Заболевание			
		F20.xx + F10.2 ($n = 64$)	F20.xx + F11.2 ($n = 64$)	F20.xx + F12.2 ($n = 64$)	F20.xx + F15.2 ($n = 64$)
Семейное положение	Холостые	23	8	14	6
	Состоящие в браке	22	18,8	11	9,4
	Разведенные	18	38	29	43
Уровень образования	Среднее образование	35	29,91	32	27,35
	Среднее специальное образование	9	5	6	9
	Неоконченное высшее образование	5	4,3	3	2,56
	Высшее образование	29	33	38	42
Профессиональная занятость	Неработающие	19	16,24	31	26,49
	Временные (сезонные) заработки	22	24	18	15
	Постоянное место работы	11	9,4	2	1,71
Группа инвалидности	II группа	12	4	6	4
	III группа	0	0	9	7,69
	Нет группы	1	3	2	3

Таблица 2. Соотношение пациентов по состояниям, на которые они жаловались при амбулаторном лечении**Table 2.** Proportion of patients by conditions they complained about during outpatient treatment

Субъективные жалобы	Заболевание			
	F20.xx + F10.2 (n = 64)	F20.xx + F11.2 (n = 64)	F20.xx + F12.2 (n = 64)	F20.xx + F15.2 (n = 64)
Диссомния / DYSS (n = 41)	25	6	5	5
Диссомния + тревога / DYSS + ANX (n = 45)	15	13	8	9
Диссомния + психопатоподобное поведение / DYSS + PB (n = 71)	13	18	12	28
Психопатоподобное поведение / PB (n = 44)	4	15	19	6
Употребление ПАВ / USE (n = 55)	7	12	20	16

параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ, преимущественно с нарушениями сна при синдроме отмены ПАВ (диссомния — $n = 41$, диссомния + тревога — $n = 45$, диссомния + психопатоподобное поведение — $n = 35$).

В ходе амбулаторного лечения для уменьшения риска самоповреждений, агрессивного поведения и суицидальных тенденций, а также других общественно опасных действий краткосрочно (не более двух недель) применяли комбинацию типичных нейролептиков с карипразином и последующим переходом на монотерапию карипразином. Монотерапию карипразином применяли у 22 человек, в комбинации с галоперидолом — у 30 пациентов, хлорпромазином — у 24 больных, хлорпромазином — у 24 случаях, зуклопентиксом — у 28 пациентов.

Результаты

Ниже перечислены предложенные нами психофармакологические схемы с использованием карипразина от наиболее эффективных до менее результативных.

1. Амбулаторную антипсихотическую терапию с применением комбинации нейролептиков (таблетированная форма зуклопентиксола 30–60 мг/сут + карипразин 3–6 мг/сут) использовали при нарушениях сна у больных с психопатоподобным поведением ($n = 28$).

1.1. При преобладании нарушений сна (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x (PS + CA + WD)) использовали таблетированную форму зуклопентиксола 30–60 мг/сут в комбинации с карипразином 3–4,5 мг/сут ($n = 12$), что позволяло в течение 3–6 дней восстановить ночной сон и перевести пациента на монотерапию карипразином.

1.2. При преобладании нарушений поведения (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82 (PS + CA + BD)) использовали таблетированную форму зуклопентиксола 30–60 мг/сут в комбинации с карипразином 3–6 мг/сут ($n = 16$). При выявлении эпизодов употребления ПАВ краткосрочное назначение зуклопентиксола 1–2 дня было целесообразным ($n = 6$). Отрицательным моментом схемы лечения являлся гипотензивный эффект терапии, требующий контроля артериального давления, а также нейролептическая симптоматика, обусловленная действием зуклопентиксола.

2. Поддерживающую антипсихотическую терапию с применением комбинации нейролептиков (галоперидол 5–10 мг/сут + карипразин 3–6 мг/сут) ($n = 30$) использовали в большей степени у пациентов с нарушением поведения, связанным с употреблением ПАВ (интоксикация), которые могли инициировать предпсихотические состояния с повышением уровня тревоги и последующими нарушениями сна и привести к госпитализации.

2.1. При преобладании нарушений сна (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x (PS + CA + WD)) использовали таблетированную форму галоперидола 5–10 мг/сут в комбинации с карипразином 3–4,5 мг/сут ($n = 10$), что позволяло в течение 3–6 дней восстановить ночной сон и в последующем перейти на монотерапию карипразином.

2.2. При нарушениях поведения (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82 (PS + CA + BD)) использовали таблетированную форму галоперидола 5–10 мг/сут в комбинации с карипразином 3–6 мг/сут ($n = 20$). В данной схеме терапии постепенную отмену галоперидола можно было проводить только спустя 7–14 дней, а также после ежедневного подтверждения отсутствия эпизодов приема ПАВ. Отрицательным моментом схемы лечения являлся слабый гипотензивный эффект терапии, требующий контроля артериального давления, а также выраженная экстрапирамидная симптоматика, обусловленная приемом галоперидола.

3. Амбулаторную антипсихотическую терапию с применением комбинации хлорпромазином 25–200 мг/сут с карипразином 3–6 мг/сут ($n = 24$) использовали преимущественно у больных при нарушениях сна (в большей степени с тревожной симптоматикой — $n = 9$) и нарушениями поведения.

3.1. При преобладании нарушений сна (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x (PS + CA + WD)) использовали хлорпромазин 25–150 мг/сут в комбинации с карипразином 3–4,5 мг/сут ($n = 15$), что позволяло в течение 4–7 дней терапии восстановить ночной сон и впоследствии вести больного на монотерапии карипразином.

3.2. При преобладании нарушений поведения (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82 (PS + CA + BD)) использовали хлорпромазин 25–200 мг/сут в комбинации с карипразином 3–6 мг/сут ($n = 9$). Отрицательным моментом схемы лечения являлся выраженный гипотензивный эффект терапии, требующий контроля артериального

давления, положительным эффектом данной схемы было отсутствие экстрапирамидной симптоматики.

4. Поддерживающую антипсихотическую терапию с применением комбинации антипсихотиков (*хлорпромазин 25–300 мг/сут + карипразин 3–6 мг/сут*) ($n = 24$), использовали при нарушениях сна с психопатоподобным поведением, данный контингент был менее склонен к употреблению ПАВ.

4.1. При преобладании нарушений сна ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x$ (PS + CA + WD)) использовали *хлорпромазин 50–100 мг/сут* в комбинации с *карипразином 3–4,5 мг/сут* ($n = 10$), что позволяло в течение 4–7 дней терапии восстановить ночной сон больного и в последующем вести его на монотерапии карипразином. В редких случаях в течение 1–2 дней требовалось применение инъекционных форм хлорпромазина ($50–75 мг/сут$) с целью достижения быстрой седации и сглаживания тревожной симптоматики.

4.2. При преобладании нарушений поведения ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82$ (PS + CA + BD)) использовали *хлорпромазин 75–300 мг/сут* в комбинации с *карипразином 3–6 мг/сут* ($n = 14$). Постепенную отмену терапии *хлорпромазином* можно было проводить только спустя 7–14 дней с момента выявления нарушений поведения, а также после ежедневного подтверждения на всем периоде лечения отсутствия эпизодов приема ПАВ. Отрицательными моментами схемы являлись выраженный гипотензивный эффект, требующий контроля артериального давления, а также явления нейрорелепсии.

5. Амбулаторную антипсихотическую терапию с применением *карипразина 3–6 мг/сут* и эпизодического введения транквилизатора (*бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2–4 мг/сут* ввиду недостаточного седативного эффекта карипразина, применяли у больных с нарушениями сна и тревожной симптоматикой ($n = 22$).

5.1. При преобладании нарушений сна ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x$ (PS + CA + WD)) использовали *бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2–4 мг/сут* в комбинации с *карипразином 3–6 мг/сут* ($n = 10$), что позволяло в течение 3–7 дней терапии восстановить ночной сон и вести пациента далее на монотерапии карипразином. В редких случаях требовалось приме-

нение инъекционных форм транквилизатора с целью достижения быстрой седации и сглаживания тревожной симптоматики ($n = 5$).

5.2. При нарушениях поведения ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82$ (PS + CA + BD)) использовали *бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2–4 мг/сут* в комбинации с *карипразином 3–6 мг/сут* ($n = 12$). В данной схеме терапии при комбинировании *транквилизатора* и *карипразина* постепенную отмену *транквилизатора* можно было проводить только спустя 7–14 дней с момента выявления нарушений поведения, а также после ежедневного подтверждения на всем периоде лечения отсутствия эпизодов приема ПАВ.

Далее мы сравнивали эффективность вышеописанных терапевтических комбинаций с монотерапией атипичными антипсихотиками (*рисперидон, оланзапин, арипипразол*) на первом и втором этапах лечения, т. е. через 2 и 6 недель с момента выписки из стационара (табл. 3–6).

Была обнаружена статистически значимая корреляция между редукцией общего балла шкалы SANS и выбором схемы антипсихотической терапии: *зуклопентиксол + карипразин* ($r = 0,56, p \leq 0,05$), *галоперидол + карипразин* ($r = 0,51, p \leq 0,05$), *хлорпромазин + карипразин* ($r = 0,50, p \leq 0,05$), *хлорпромазин + карипразин* ($r = 0,50, p \leq 0,05$), *оланзапин* ($r = 0,49, p \leq 0,05$), *карипразин* ($r = 0,49, p \leq 0,05$), *рисперидон* ($r = 0,42, p \leq 0,05$), *арипипразол* ($r = 0,43, p \leq 0,05$). Выявлено, что редукция негативной симптоматики была примерно одинаковой во всех терапевтических группах.

При оценке связи между выбором антипсихотической терапии и длительностью ремиссии, которая определялась как длительность нахождения вне стационара в течение двух лет непрерывной терапии, были получены следующие статистически значимые результаты: *галоперидол + карипразин* ($n = 20$) — $3 \pm 2,5$ месяцев и *зуклопентиксол + карипразин* ($n = 15$) — $3 \pm 1,25$ месяцев, что подтверждает положительная сильная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,56, p \leq 0,05$), *хлорпромазин + карипразин* ($n = 10$) — $2,5 \pm 1,55$ месяцев, *хлорпромазин + карипразин* ($n = 8$) — $2,5 \pm 1,35$ месяцев, *карипразин* ($n = 10$) — $2,5 \pm 1,5$ месяцев, *оланзапин* ($n = 10$) —

Таблица 3. Эффективность амбулаторного этапа терапии по шкале CGI-I через 2 и 6 недель

Table 3. Efficacy of outpatient therapy by the CGI-I scale after 2 and 6 weeks

CGI-I	Галоперидол + карипразин ($n = 30$)	Зуклопентиксол + карипразин ($n = 28$)	Хлорпромазин + карипразин ($n = 24$)	Хлорпромазин + карипразин ($n = 24$)	Карипразин ($n = 22$)	Рисперидон ($n = 43$)	Оланзапин ($n = 45$)	Арипипразол ($n = 40$)
PS + CA + BD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями ($n = 135$)	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0	0,03	0,12
PS + CA + WD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями ($n = 121$)	0,02	0,08	0,03	0,02	0,02	0	0,03	0,11

Примечания. PS + CA + BD ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82$) – параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ, преимущественно с нарушениями поведения; PS + CA + WD ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x$) – параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ, преимущественно с нарушениями сна при синдроме отмены ПАВ.

Таблица 4. Оценка глобального функционирования амбулаторной терапии по шкале GAF в период через 2 и 6 недель**Table 4.** Assessment of global functioning according to the GAF scale after 2 and 6 weeks of outpatient therapy

GAF	Галоперидол + карипразин (n = 30)	Зуклопентиксол + карипразин (n = 28)	Хлорпромазин + карипразин (n = 24)	Хлорпро-тиксен + карипразин (n = 24)	Кари-празин (n = 22)	Риспери-дон (n = 43)	Олан-запин (n = 45)	Арипи-празол (n = 40)
PS + CA + BD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями (n = 135)	-2,2	-2,6	-1,03	-1,6	-0,92	-2,63	-0,3	2,09
PS + CA + WD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями (n = 121)	-2,05	-2,24	-2,1	-0,28	-0,56	-3,26	0,1	2,26

Таблица 5. Оценка выраженности симптомов шизофрении по шкале PANSS через 2 и 6 недель амбулаторной терапии**Table 5.** Assessment of the severity of schizophrenia symptoms according to the PANSS scale after 2 and 6 weeks of outpatient therapy

PANSS	Галоперидол + карипразин (n=30)	Зуклопентиксол + карипразин (n = 28)	Хлорпро-мазин + карипразин (n = 24)	Хлорпро-тиксен+ карипразин (n = 24)	Кари-празин (n = 22)	Риспери-дон (n = 43)	Олан-запин (n = 45)	Арипи-празол (n = 40)
PS + CA + BD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями (n = 135)	1,43	3,6	0,94	0,5	1,11	2,9	0,1	-1,91
PS + CA + WD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями (n = 121)	2,1	0,97	0,22	1,1	1,85	2,27	1,57	-3,11

Таблица 6. Оценка выраженности негативной симптоматики по шкале SANS через 2 и 6 недель амбулаторной терапии**Table 6.** Assessment of the severity of negative symptoms according to the SANS scale after 2 and 6 weeks of outpatient therapy

SANS	Галоперидол + карипразин (n = 30)	Зуклопентиксол + карипразин (n = 28)	Хлорпро-мазин + карипразин (n = 24)	Хлорпро-тиксен + карипразин (n = 24)	Кари-празин (n = 22)	Риспери-дон (n = 43)	Олан-запин (n = 45)	Арипи-празол (n = 40)
PS + CA + BD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями (n = 135)	2,46	2,8	1,15	0,7	2,6	1,7	1,3	-0,6
PS + CA + WD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями (n = 121)	2,2	2,9	1,1	1,09	2,3	1,7	1,3	-2,3

2,15 ± 1,5 месяцев, что подтверждает положительная сильная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,51$, $p \leq 0,05$), риспери-дон ($n = 10$) — 2,15 ± 1,25 месяцев — наблюдается положительная корреляция умеренной силы ($r = 0,43$, $p \leq 0,05$), арипи-празол ($n = 5$) 2,15 ± 1,25 месяцев — наблюдается положительная корреляция слабой силы ($r = 0,31$, $p \leq 0,05$).

Обсуждение

Представленное нами исследование подчеркивает важность индивидуального подхода к выбору терапии, особенно у трудно курабельных пациентов с шизофренией и зависимостью от ПАВ. Достоинством нашего исследования в отличие от других была

довольно широкая выборка с одновременной оценкой зависимости от каннабиноидов, алкоголя, психостимуляторов, опиоидов. Другие исследования были избирательны — сочетание с зависимостями от каннабиноидов [12], психостимуляторов и кокаина [10, 14] и других ПАВ [9, 11]. Кроме того, наблюдение за больными проводилось амбулаторно, при режиме «открытых дверей» [8], что позволяло удерживать больных на лечении и формировать приверженность длительной терапии. В отличие от других исследований [9–12, 14] нами впервые продемонстрирована эффективность краткосрочного присоединения типичных антипсихотиков к базовой терапии карипразином, что способствовало более быстрому купированию коморбидной симптоматики обоих

расстройств. При этом снижался риск повторной госпитализации. В зарубежных исследованиях оценки эффективности подобной комбинированной терапии не проводилось, а группы сравнения монотерапии атипичными антипсихотиками были немногочисленны. Оценка действия карипразина на негативную симптоматику с помощью шкалы SANS показала эффективность препарата к 6-й неделе терапии, в том числе за счет сглаживания волевых нарушений, ангедонии, социальной изоляции, алопии и аффективно-уплощения.

Полученные нами данные в целом совпадают с результатами зарубежных исследований, которые у пациентов с «двойным диагнозом» также обнаружили, что лечение карипразином приводило как к значительному улучшению симптомов шизофрении, так и к снижению болезненной тяги к употреблению ПАВ, что сопровождалось улучшением социального функционирования [9, 11, 12, 14].

Среди ограничений, которые могли бы исказить результаты исследования, можно отметить: 1) присоединение на первых этапах терапии конвенциональных нейролептиков (не более двух недель) через 6 недель терапии могло способствовать искажению представления о динамике симптоматики; 2) вероятное продолжение скрытого употребления ПАВ (при исключении употребления наркотиков), несмотря на систематический контроль употребления ПАВ; 3) употребление ПАВ и присоединение конвенциональных нейролептиков могли способствовать развитию вторичных негативных симптомов [21], что специально не анализировалось; 4) отсутствие оценки гендерного фактора в сравниваемых терапевтических группах; 5) отсутствие рандомизации в сравниваемых терапевтических группах; 6) отсутствие независимой слепой оценки исследования терапевтических

групп (влияние субъективного фактора); 7) отсутствие оценки влияния этно-территориальных особенностей.

В итоге данное исследование показало возможность использования комбинированной терапии с карипразином для достижения более выраженного терапевтического эффекта и улучшения качества жизни пациентов с шизофренией, злоупотребляющих ПАВ. Дальнейшие исследования могут быть сосредоточены на оценке долгосрочных эффектов и потенциала использования карипразина в различных фармакотерапевтических комбинациях.

Заключение

Таким образом, карипразин по сравнению с другими атипичными антипсихотиками показал выраженный антипсихотический эффект на этапе амбулаторной терапии больших шизофренией, зависимость от ПАВ. Терапия карипразином в краткосрочной комбинации с различными типичными нейролептиками способствует быстрому купированию субпсихотических симптомов, связанных с изменением состояния пациентов с и без употребления ПАВ, таких как тревога, нарушения сна, психопатоподобное и аддиктивное поведение. В отличие от других атипичных антипсихотиков монотерапия карипразином в течение шести недель амбулаторной терапии сглаживает негативную симптоматику, приводит к улучшению симптомов шизофрении, способствует снижению частоты употребления ПАВ, повышает стабильность ремиссий и снижает риск регоспитализаций.

Полученные данные являются предварительными и нуждаются в подтверждении в более крупных и хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Drug Report 2023. Booklet 1 – Executive summary. Policy implications (United Nations publication, Sales No. E.23.XI.7). – Available at: https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_ExSum_Russian.pdf (accessed July 7, 2024).
2. Булейко А.А., Солдаткин В.А. Влияние злоупотребления алкоголем на риск суицида у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121 (10). – С. 44–148. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121101144>. – EDN QDBFEE
3. Bokhan N.A., Selivanov G.Yu. Psychiatric Comorbidity and Synthetic Cannabinoid (Spice) Abuse Syndrome // Journal of Concurrent Disorders. – 2023. – Vol. 5 (2). – Pp. 12–33. – <https://doi.org/10.54127/FDAE6631>
4. Толмачева В.А., Киселева М.Г., Чернов Н.В., Костюк Г. П. Особенности когнитивных нарушений у лиц с параноидной шизофренией в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121 (11). – С. 73–76. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111173>
5. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Ежкова Е.В., Титков М.С., Булатова Р.А. Особенности клиники и терапии синдрома зависимости от нескольких психоактивных веществ у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121 (4). – С. 63–69. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104163>
6. Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю., Блонский К.А. Профилактическая терапия скорой медицинской помощи при психических расстройствах, коморбидных со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами // Наркология. – 2022. – Т. 21 (5). – С. 16–24. – <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2022.05.16-24>
7. Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю. Аутоагрессия при психических расстройствах, коморбидных со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами (спайсами) // Российский психиатрический журнал. – 2023. – № 3. – С. 76–90.
8. Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю. Параноидная шизофрения и зависимость от синтетических каннабиноидов. – Томск: ООО «Интегральный переплет», 2024. – 252 с.

REFERENCES

1. World Drug Report 2023. Booklet 1 – Executive summary. Policy implications (United Nations publication, Sales No. E.23.XI.7). – Available at: https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_ExSum_Russian.pdf (accessed July 7, 2024).
2. Bulejko A.A., Soldatkin V.A. Vlijanie zloupotreblenija alkogolem na risk suicida u bol'nyh shizofreniej // Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2021. – T. 121 (10). – C. 44–148. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121101144>. – EDN QDBFEE
3. Bokhan N.A., Selivanov G.Yu. Psychiatric Comorbidity and Synthetic Cannabinoid (Spice) Abuse Syndrome // Journal of Concurrent Disorders. – 2023. – Vol. 5 (2). – Pp. 12–33. – <https://doi.org/10.54127/FDAE6631>
4. Tolmacheva V.A., Kiseleva M.G., Chernov N.V., Kostjuk G. P. Osobennosti kognitivnyh narushenij u lic s paranojdnoj shizofreniej v sochetanii s sindromom zavisimosti ot alkogolja // Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2021. – T. 121 (11). – S. 73–76. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111173>
5. Ivanec N.N., Vinnikova M.A., Ezhkova E.V., Titkov M.S., Bulatova R.A. Osobennosti kliniki i terapii sindroma zavisimosti ot neskol'kih psioaktivnyh veshhestv u bol'nyh shizofreniej // Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2021. – T. 121 (4). – C. 63–69. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104163>
6. Bohan N.A., Selivanov G.Yu., Blonskij K.A. Preventivnaja terapija skoroj medicinskoj pomoshhi pri psichicheskikh rasstrojstvah, komorbidnyh so zloupotrebleniem sinteticheskimi kannabinoiidami // Narkologija. – 2022. – T. 21 (5). – C. 16–24. – <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2022.05.16-24>
7. Bohan N.A., Selivanov G.Yu. Autoagressija pri psichicheskikh rasstrojstvah, komorbidnyh so zloupotrebleniem sinteticheskimi kannabinoiidami (spajsamij) // Rossijskij psichiatricheskij zhurnal. – 2023. – № 3. – S. 76–90.
8. Bohan N.A., Selivanov G.Yu. Paranojdnaia shizofrenija i zavisimost' ot sinteticheskikh kannabinoiidov. – Tomsk: OOO «Integral'nyj pereplet», 2024. – 252 s.

9. Barabásky Á, Dombi Z.B., Csehi R., Djuric D., Németh G. The Role of Partial Agonists and Specifically Cariprazine in Dual Disorders // *European Psychiatry*. – 2024. – Vol. 67 (S1). – Pp. 215–S215. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.461>
10. Grunze H. The role of the D3 dopamine receptor and its partial agonist Cariprazine in patients with schizophrenia and substance use disorder // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 24 (18). – Pp. 1985–1992. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2266359>
11. Martinotti G, Chiappini S, Mosca A., Miuli A., Santovito M.C., Pettorruso M., Skryabin V., Sensi S.L., Giannantonio M.D. Atypical antipsychotic drugs in dual disorders: Current evidence for clinical practice // *Current Pharmaceutical Design*. – 2022. – Vol. 28 (27). – Pp. 2241–2259. – <https://doi.org/10.2174/1381612828666220623092853>
12. Nestora S., Pablob V., Carlos R., Lolag P., Larai G.-L., Ignaciob B.-V. Cariprazine as a maintenance treatment in dual schizophrenia: a 6-month observational study in patients with schizophrenia and cannabis use disorder // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2024. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000568>
13. Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. Лекарственно-индуцированный синдром удлинённого интервала QT в психиатрии и неврологии. – СПб.: ДЕАН, 2024. – 592 с.
14. Montero-Hernandez G., Alberdi-Páramo I., Pérez-Lombardo M., Rodríguez-Quijano J., Pemán-Rodríguez J., Ibáñez-Vizoso J.E. New drugs in the treatment of dual psychosis: Use of cariprazine in schizophrenia, other psychotic disorders and use of cocaine. A case series in a specific outpatient psychiatric clinic for substance use disorders // *European Psychiatry*. – 2024. – Vol. 67 (S1). – Pp. 294–S295. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.613>
15. Овчинников А.А., Султанова А.Н., Станкевич А.С., Наров М.Ю., Чут У.Ю., Иоаниди Д.К., Луговенко В.А. Особенности аддитивных расстройств и аффективной симптоматики при шизофрении // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2021. – Vol. 2 (111). – Pp. 23–31. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2\(111\)-23-31](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2(111)-23-31)
16. Busner J., Targum S.D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice // *Psychiatry (Edgmont)*. – 2007. – Vol. 4 (7). – Pp. 28–37.
17. Endicott J., Spitzer R.L., Fleiss J.L., Cohen J. The global assessment scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance // *Arch Gen Psychiatry*. – 1976. – No. 33. – Pp. 766–771.
18. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 239 с.
19. Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. – Минздрав РФ. – М., 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2 (accessed July 7, 2024).
20. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
21. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia // *Front Psychiatry*. – 2022. – No. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
9. Barabásky Á, Dombi Z.B., Csehi R., Djuric D., Németh G. The Role of Partial Agonists and Specifically Cariprazine in Dual Disorders // *European Psychiatry*. – 2024. – Vol. 67 (S1). – Pp. 215–S215. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.461>
10. Grunze H. The role of the D3 dopamine receptor and its partial agonist Cariprazine in patients with schizophrenia and substance use disorder // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 24 (18). – Pp. 1985–1992. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2266359>
11. Martinotti G, Chiappini S, Mosca A., Miuli A., Santovito M.C., Pettorruso M., Skryabin V., Sensi S.L., Giannantonio M.D. Atypical antipsychotic drugs in dual disorders: Current evidence for clinical practice // *Current Pharmaceutical Design*. – 2022. – Vol. 28 (27). – Pp. 2241–2259. – <https://doi.org/10.2174/1381612828666220623092853>
12. Nestora S., Pablob V., Carlos R., Lolag P., Larai G.-L., Ignaciob B.-V. Cariprazine as a maintenance treatment in dual schizophrenia: a 6-month observational study in patients with schizophrenia and cannabis use disorder // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2024. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000568>
13. Nasyrova R.F., Neznanov N.G., Shnajder N.A., Petrova M.M. Lekarstvenno-inducirovannyj sindrom udlinennogo intervala QT v psihiatrii i nevrologii. – SPb.: DEAN, 2024. – 592 s.
14. Montero-Hernandez G., Alberdi-Páramo I., Pérez-Lombardo M., Rodríguez-Quijano J., Pemán-Rodríguez J., Ibáñez-Vizoso J.E. New drugs in the treatment of dual psychosis: Use of cariprazine in schizophrenia, other psychotic disorders and use of cocaine. A case series in a specific outpatient psychiatric clinic for substance use disorders // *European Psychiatry*. – 2024. – Vol. 67 (S1). – Pp. 294–S295. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.613>
15. Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Stankevich A.S., Narov M.Ju., Chut U.Ju., Ioanidi D.K., Lugovenko V.A. Osobennosti additivnyh rasstrojstv i affektivnoj simptomatiki pri shizofrenii // *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. – 2021. – Vol. 2 (111). – Pp. 23–31. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2\(111\)-23-31](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2(111)-23-31)
16. Busner J., Targum S.D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice // *Psychiatry (Edgmont)*. – 2007. – Vol. 4 (7). – Pp. 28–37.
17. Endicott J., Spitzer R.L., Fleiss J.L., Cohen J. The global assessment scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance // *Arch Gen Psychiatry*. – 1976. – No. 33. – Pp. 766–771.
18. Mosolov S.N. Shkaly psihometricheskoj ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 239 s.
19. Shizofrenija. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye. Jelektronnoe izdanie. – Minzdrav RF. – M., 2021. – 134 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2 (accessed July 7, 2024).
20. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoj terapii shizofrenii // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
21. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia // *Front Psychiatry*. – 2022. – No. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>

Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства

Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 55–65X.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.47.73.006

В.Э. Медведев

ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. По причине распространенности генерализованного тревожного расстройства (ГТР) и вызываемых им функциональных нарушений и дезадаптации сохраняется необходимость дальнейшей разработки методов долгосрочной эффективной фармакотерапии с хорошей переносимостью.

Цель настоящей работы — анализ данных литературных источников об эффективности и переносимости агомелатина при лечении ГТР.

Материалы и методы. Поиск и анализ публикаций из баз данных PubMed и eLIBRARY за 2005–2024 гг.

Результаты. Данные рандомизированных клинических исследований и метаанализов свидетельствуют, что агомелатин обладает высокой эффективностью как для купирования, так и для длительного противорецидивного лечения ГТР. Агомелатин эффективен в отношении обеих групп симптоматики тревоги, особенно соматических. Наибольшая эффективность агомелатина установлена в субпопуляции пациентов с наиболее тяжелой выраженностью ГТР. Переносимость агомелатина соответствует таковой у плацебо, без возникновения симптоматики при отмене препарата и сексуальных дисфункций.

Заключение. Появление у агомелатина нового показания открывает дополнительные перспективы для повышения эффективности и переносимости фармакотерапии ГТР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, купирование, противорецидивная терапия, агомелатин

КОНТАКТЫ: Медведев Владимир Эрнстович, medvedev_ve@pfur.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Медведев В.Э. Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 55–65. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.47.73.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: статья подготовлена при спонсорской поддержке АО «Сервье».

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
НОВЫЕ

Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder

V.E. Medvedev

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Given the prevalence of generalized anxiety disorder (GAD) as well as the functional impairment and maladaptation it causes, there is still a need for further development of methods of long-term effective pharmacotherapy with good tolerability.

This article **aimed** to analyze literature data on the effectiveness and tolerability of agomelatine in the treatment of GAD.

Materials and methods. Search and analysis of articles published between 2005–2024 years was conducted in PubMed and eLIBRARY databases.

Results. Data from randomized controlled trials and meta-analyses indicate that agomelatine is highly effective for both relief and long-term anti-relapse treatment of GAD. Agomelatine is effective against both groups of anxiety symptoms, especially somatic ones. The highest efficacy of agomelatine was established in a subpopulation of patients with the most severe GAD (HARS \geq 25, CGI-S \geq 5). The tolerability of agomelatine is equivalent to that of placebo, without the occurrence of withdrawal symptoms and sexual dysfunction.

Conclusion. The registration of a new indication for agomelatine opens new prospects for the improvement of effectiveness and tolerability of GAD therapy.

KEYWORDS: generalized anxiety disorder, relief, anti-relapse therapy, agomelatine

CONTACTS: Medvedev Vladimir Ernstovich, melkorcard@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X

CITATION: Medvedev V.E. Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 55–65. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.47.73.006 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: the article was prepared under the sponsorship of "Servier".

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — психическое расстройство, поражающее до 3–7 % населения в течение жизни [1]. В Европе частота развития ГТР за 12-месячный период составляет примерно 0,2–4,2 %, а вероятность развития данного заболевания за весь срок жизни достигает 4,3–5,9 % [1, 2]. Среди городского населения Китая распространенность ГТР составляет около 2,4–8,9 % [3]. При этом в первичной практике ГТР представляет собой наиболее распространенное тревожное расстройство [4–7].

Психические проявления тревожности более специфичны при ГТР, соматическая симптоматика служит наиболее важным клиническим предиктором наличия тревожного расстройства [9]. Также один из важнейших диагностических критериев при ГТР — нарушения сна [10]. Согласно исследованиям, они развиваются у 50–70 % пациентов с ГТР [11]. Выраженность симптоматики может колебаться с течением времени, при этом проявления ГТР могут усиливать изначально присущие личности тревожные черты (так называемая двойная тревожность) [12, 13].

Тяжелое ГТР характеризуется повышенным риском суицида [14, 15] и сниженной частотой ответа на лечение [16]. У пациентов может отмечаться существенная инвалидизация, значительно нарушающая социальные и рабочие взаимодействия [17–19], снижается качество жизни [20–21].

Генерализованное тревожное расстройство часто сопровождается другими психическими расстройствами, включая сопутствующие депрессии или паническое расстройство и злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами, которые, в свою очередь, дополнительно ухудшают исход заболевания и способствуют снижению ответа на лечение [5, 22].

При отсутствии терапии ГТР имеет тенденцию к хронификации и влечет за собой еще большее снижение качества жизни и дезадаптацию больного в обществе. Пациенты с ГТР часто пользуются первичной медико-санитарной помощью в большом объеме, оказывая существенное влияние на систему здравоохранения [6, 8].

Лечение ГТР заключается в фармакотерапии, психотерапии или сочетании обоих подходов [23–25].

Психотерапевтическое вмешательство при ГТР, такое как когнитивная поведенческая терапия, согласно широкому консенсусу, предпочтительнее применения анксиолитиков [21, 26].

Основой лечения ГТР в клинической практике остается фармакотерапия. До настоящего времени международные и отечественные клинические рекомендации по лечению ГТР указывают в качестве препаратов первой линии терапии преимущественно на отдельных представителей селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и прегабалин. В качестве второй линии терапии рекомендуются бензодиазепиновые анксиолитики и транквилизаторы других групп [27–29]. Однако отсроченное действие СИОЗС, усиление симптомов тревоги в первые дни/недели лечения и нежелательные явления (НЯ) часто служат причинами прекращения

лечения и отсутствия желаемого терапевтического результата [30]. Кроме того, у значительной части пациентов с ГТР не достигается полного купирования симптомов на фоне лечения препаратами первой линии или у них сохраняются остаточные симптомы; следовательно, они подвергаются высокому риску хронификации тревожного расстройства и прогрессивного снижения качества жизни [31–33].

Вследствие распространенности ГТР и вызываемых им функциональных нарушений и дезадаптации сохраняется необходимость дальнейшей разработки методов долгосрочной эффективной фармакотерапии с хорошей переносимостью.

Агомелатин — антидепрессант, воздействующий на мелатонинергические (MT1-, MT2-) и серотонинергические (5-HT2C) рецепторы. На основании имеющихся положительных доклинических данных о потенциальной анксиолитической активности агомелатина, а также об эффективности данного препарата в отношении тревожности и нарушений сна при депрессии [34–37], о благоприятном профиле переносимости [38–41], одной из характерных особенностей которого служит отсутствие значимых проявлений синдрома отмены [43], была проведена серия рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, убедительно продемонстрировавших эффективность агомелатина в отношении ГТР. Полученные данные позволили включить агомелатин в список препаратов первой линии терапии ГТР и расширить официальные показания к его назначению в ряде стран, в том числе в России.

Цель настоящей работы — анализ данных литературных источников об эффективности и переносимости агомелатина при лечении ГТР.

Материалы и методы — поиск и анализ публикаций из баз данных PubMed и eLIBRARY за 2005–2024 гг. по ключевым словам «генерализованное тревожное расстройство», «тревога», «агомелатин». Из 127 публикаций отобрана 21 публикация, посвященная клиническим исследованиям агомелатина с оценкой влияния препарата на симптомы тревоги, и 4 метаанализа с включением информации об агомелатине.

Результаты

В первом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ для оценки эффективности агомелатина при ГТР в качестве основного диагноза согласно DSM-IV-TR приняли участие амбулаторные пациенты 18–65 лет обоих полов [43]. Терапию агомелатином (25–50 мг/сут) или плацебо проводили в течение 12 недель. В случае недостаточного улучшения дозу агомелатина могли увеличивать с 25 до 50 мг/сут начиная с недели 2 и далее.

Результаты ковариационного анализа динамики общего числа баллов по шкале Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A) от исходных значений к последнему измерению позволили продемонстрировать значимое превосходство агомелатина по сравнению с плацебо. В группе агомелатина степень уменьшения выраженности симптоматики при последней оценке была значительно более выражена (расчетная

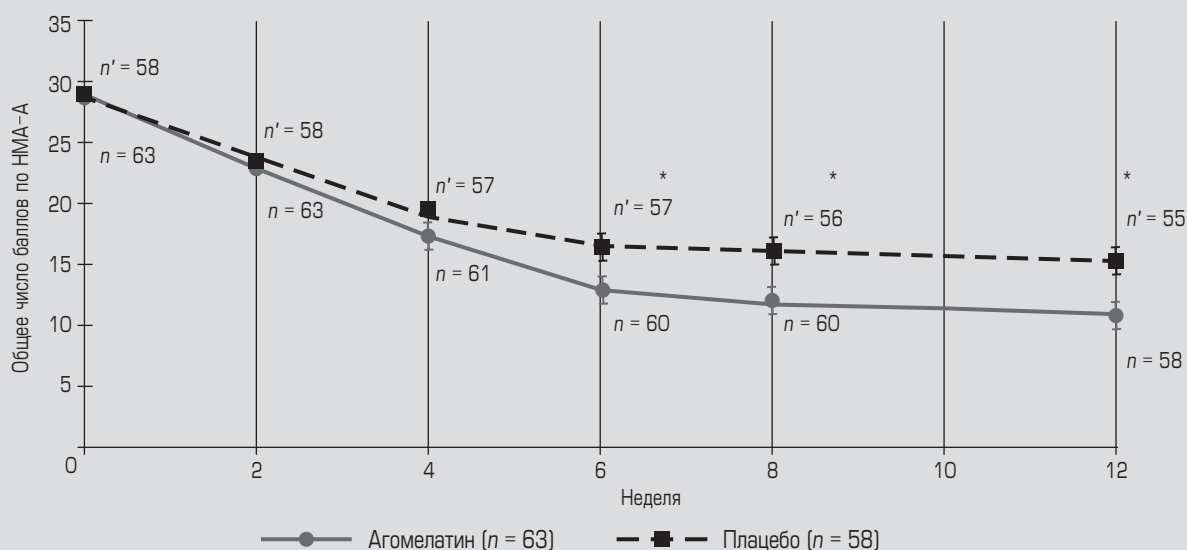


Рисунок 1. Средние общие значения HAM-A по визитам (средние ± стандартные ошибки среднего) за время 12-недельного исследования [43]
Figure 1. The average total values of HAM-A by visits (average ± standard errors of the average) during the 12-week study [43]

Примечание. n – количество включенных в анализ пациентов в группе агомелатина, n' – количество включенных в анализ пациентов в группе плацебо, знак «*» соответствует уровню значимости $p < 0,01$ (ковариационный анализ многократных измерений).

Note. n – number of patients included in the analysis in the agomelatine group, n' – number of patients included in the analysis in the placebo group, * $p < 0.01$ (covariance analysis of multiple measurements)

оценка [стандартная ошибка]: $-3,28 [1,58]$; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): от $-6,41$ до $-0,15$; $p = 0,040$). Разность между группами являлась статистически значимой в пользу агомелатина начиная с недели 6 и далее (рис. 1).

На фоне приема агомелатина по шкале HAM-A отмечалось улучшение как соматических, так и психических проявлений тревоги. Степень улучшения соматических симптомов тревоги при окончательной оценке была значительно выше в группе агомелатина ($p = 0,015$).

Результаты дополнительных анализов эффективности соответствовали основному. Частота ответов была выше в группе агомелатина, чем в группе плацебо, начиная с недели 2 (11,1 и 6,9 % соответственно) и до недели 12 включительно (70,7 и 47,3 % соответственно). Разность между группами по последним измерениям была статистически значимой в пользу агомелатина (66,7 и 46,6 %; расчетная оценка [стандартная ошибка]: $20,1 [8,8]$; 95%-ный ДИ $2,8-37,4$; $p = 0,026$) (рис. 2).

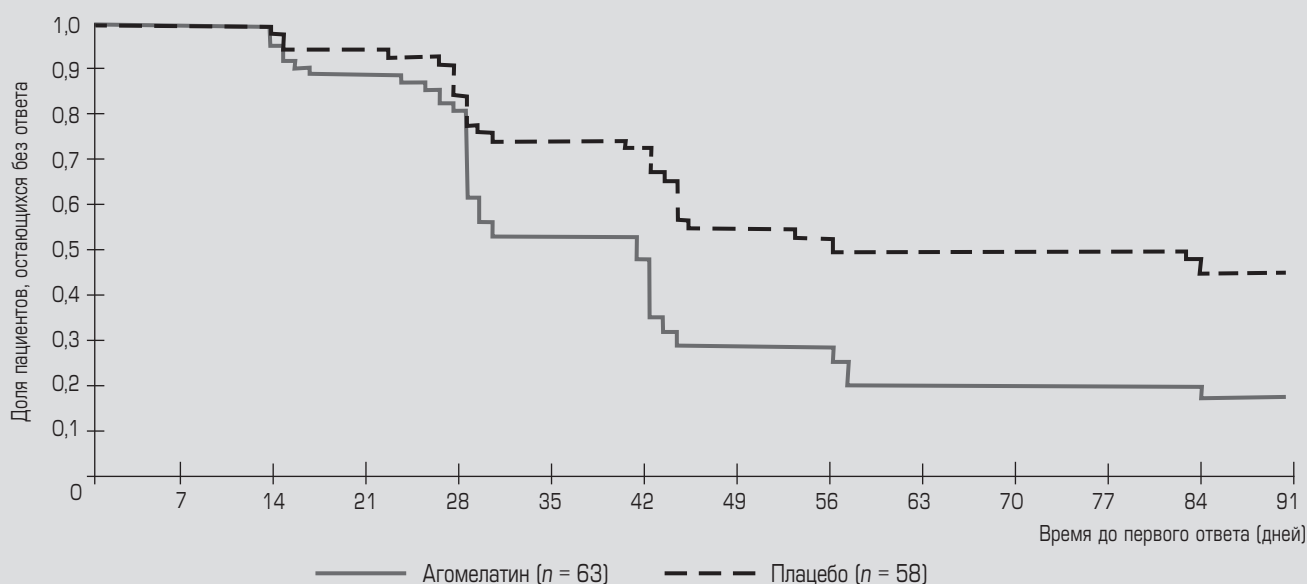
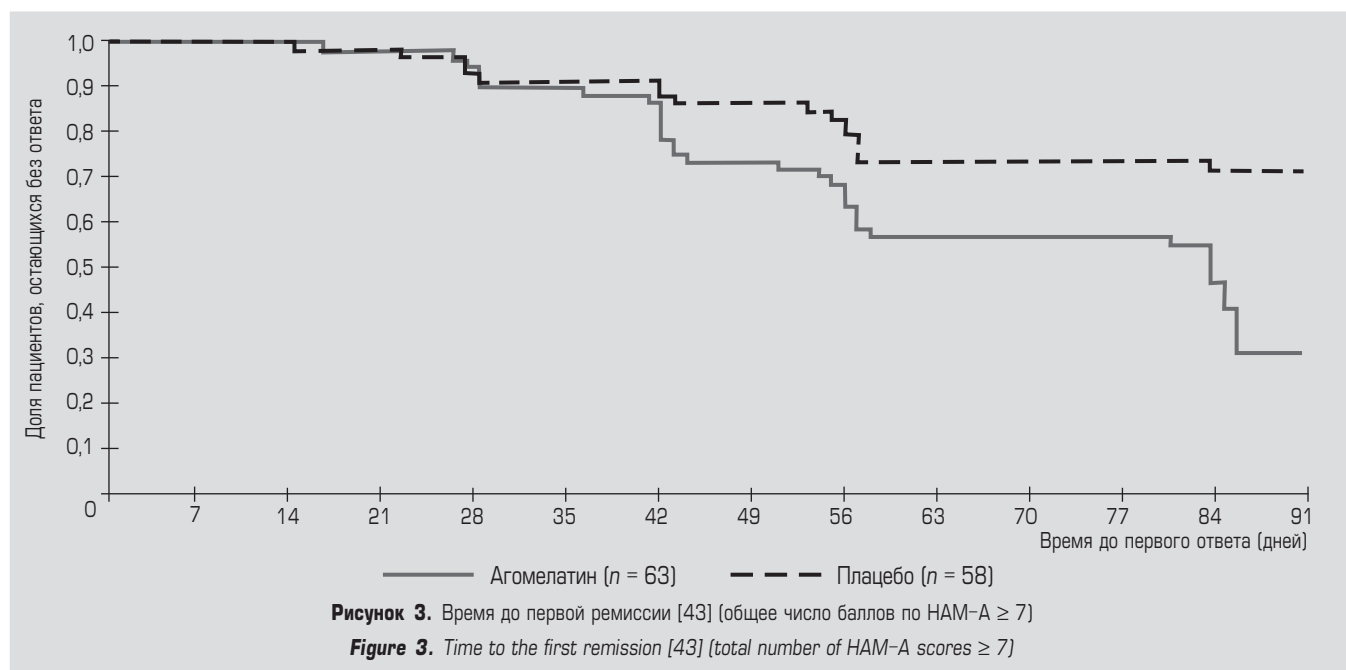


Рисунок 2. Время до первого ответа на терапию [43] (уменьшение общего числа баллов по HAM-A на 50 % и более)
Figure 2. Time to the first response to therapy [43] (decrease in the total number of HAM-A scores by 50 % or more)



Схожие результаты были получены по шкале общего клинического состояния (CGI). Частота достижения ремиссии с течением времени увеличивалась, при конечной оценке была значительно выше в группе агомелатина, чем в группе плацебо: 41,3 и 22,4 % соответственно; расчетная оценка [стандартная ошибка]: 18,9 [8,3]; 95%-ный ДИ 2,6–35,1; $p = 0,027$ (рис. 3).

Улучшение сна, оцениваемое пациентами самостоятельно с помощью Лидсского опросника (LSEQ), было более выраженным на терапии агомелатином, включая такие параметры, как засыпание (к моменту последней оценки $-30,3 \pm 17,5$ мм в группе агомелатина и $42,3 \pm 15,2$ мм в группе плацебо соответственно, $p < 0,001$), качество сна ($31,2 \pm 21,3$ и $43,1 \pm 18,9$ мм соответственно, $p = 0,002$), а также нарушения сна ($34,8 \pm 20,4$ и $49,1 \pm 16,7$ мм соответственно, $p < 0,0001$).

Наконец, средние значения стандартного отклонения (англ. Standard Deviation Score, SDS) на неделе 12 были ниже по каждому из отдельных компонентов шкалы в группе агомелатина, чем в группе плацебо, с достижением статистической значимости по отдельным компонентам шкалы, отражающим взаимодействие в семье ($p = 0,035$), с тенденцией к значимости — по взаимодействию на работе ($p = 0,069$) и социальному взаимодействию ($p = 0,063$).

Пилотное исследование позволило впервые показать эффективность агомелатина при лечении ГТР. Помимо этого были получены и другие новые данные. Во-первых, в то время как большинство антидепрессантов при ГТР влияют преимущественно на психические, а не на соматические проявления по HAM-A, агомелатин оказался эффективен в отношении обоих аспектов симптоматики тревоги, в особенности соматических. Поскольку инсомния является одним из основных нарушений при ГТР, представляются также полезными и благоприятные эффекты агомелати-

на в отношении сна. Во-вторых, была продемонстрирована эффективность агомелатина и в отношении таких параметров, как клинический ответ, ремиссия симптоматики и обусловленные заболеванием функциональные нарушения.

В следующем 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании с использованием активного контроля (эсциталопрам в дозах 10–20 мг/сут) также доказана эффективность агомелатина (25–50 мг/сут) в отношении уменьшения выраженности симптоматики ГТР [8]. Выбор эсциталопрама в качестве препарата для активного контроля обусловлен его продемонстрированной эффективностью в лечении ГТР [22–24].

Применение обоих антидепрессантов сопровождалось статистически достоверным и клинически значимым уменьшением расчетных значений общего числа баллов по шкале HAM-A при завершающей оценке (разность по сравнению с данными в группе плацебо составила 4,71 [1,03] в группе агомелатина и 4,77 [1,03] в группе эсциталопрама, $p < 0,0001$). При этом агомелатин обладал значимыми эффектами в отношении дополнительных оцениваемых параметров, включая отдельные компоненты шкалы HAM-A, описывающие психические и соматические проявления тревоги, частоту ответов (разность между агомелатином и плацебо: 27,4 % [5,9], $p < 0,0001$), ремиссию по HARS (разность между агомелатином и плацебо: 16,8 % [5,4], $p = 0,002$), CGI по тяжести заболевания (CGI-S) ($p < 0,001$), функциональные нарушения ($p < 0,0001$) и качество сна ($p < 0,001$). Результаты были подтверждены и в отдельной субпопуляции пациентов с наиболее тяжелой выраженностью заболевания (HAM-A ≥ 25 , CGI-S ≥ 5). Только в группе агомелатина у пациентов было достигнуто улучшение конечных оценок следующих показателей по LSEQ: засыпание ($p = 0,002$), качество сна ($p < 0,001$) и целостность поведения ($p = 0,049$).

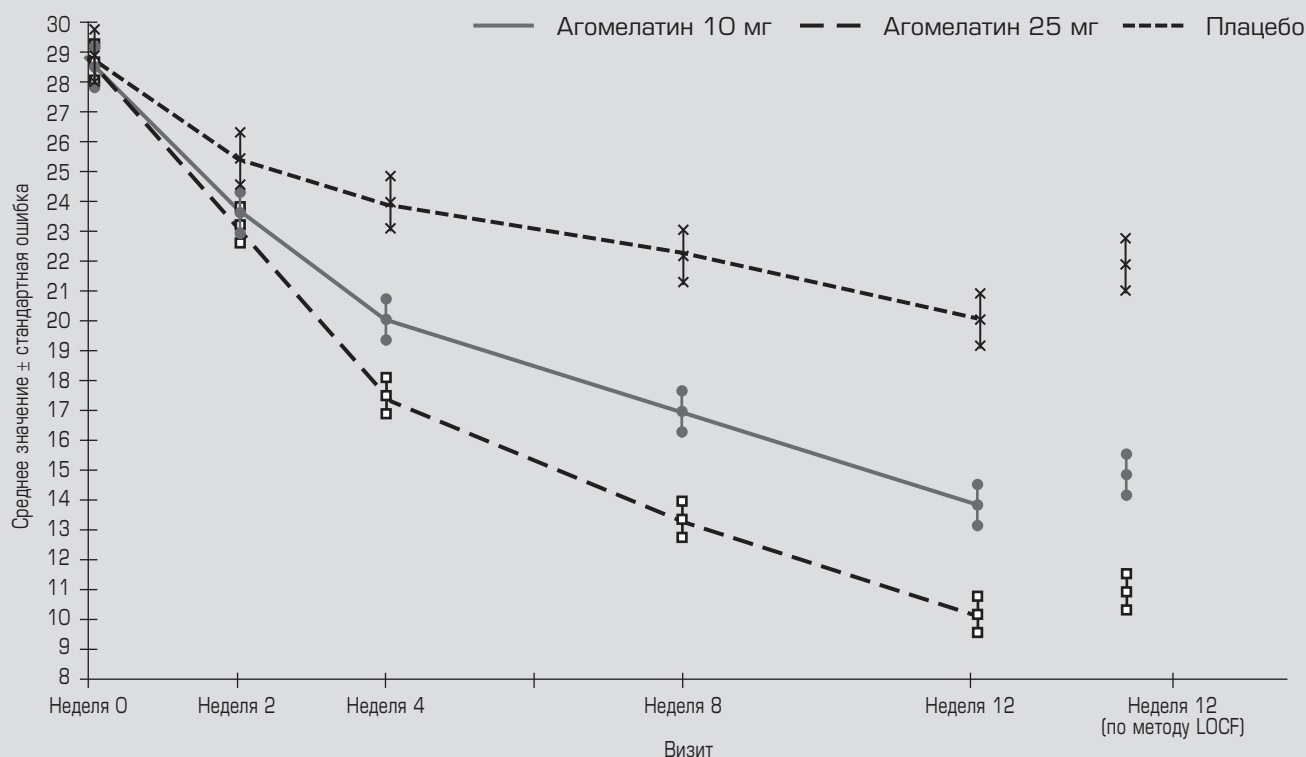


Рисунок 4. Динамика значения HAM-A по визитам (средние ± стандартные ошибки среднего) [13]

Figure 4. Dynamics of the HAM-A score by visits (average ± standard errors of the average) [13]

Результаты исследования свидетельствуют о том, что эффективность агомелатина при краткосрочной терапии ГТР, по крайней мере, не уступает таковой у эсциталопрама.

В другом 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании тех же авторов [13] подтверждена эффективность агомелатина у пациентов с ГТР как в дозе 25 мг/сут, так и в дозе 10 мг/сут. При этом среднее изменение от исходных значений по HAM-A в группе агомелатина по 10 мг составило $13,7 \pm 8,7$, а в группе агомелатина по 25 мг — $18,7 \pm 7,7$, в то время как в группе плацебо изменение составило $6,9 \pm 9,2$ (разность по сравнению с плацебо $7,16 \pm 1,00$ в группе агомелатина по 10 мг и $11,08 \pm 0,98$ в группе по 25 мг, $p < 0,0001$) (рис. 4).

При применении обеих доз на неделе 12 были выявлены значительные эффекты в отношении всех вторичных конечных точек, включая психические и соматические компоненты шкалы HAM-A, частоту ответов, наступление ремиссии по HAM-A, а также функциональные нарушения. Результаты были подтверждены и в субпопуляции наиболее тяжелых пациентов по всем конечным точкам ($p < 0,0001$). В то же время доза агомелатина в 25 мг превосходила плацебо в значительно большей степени, чем 10 мг (скорректированная разность по HAM-A между дозами составила $3,71 \pm 0,84$, $p < 0,0001$).

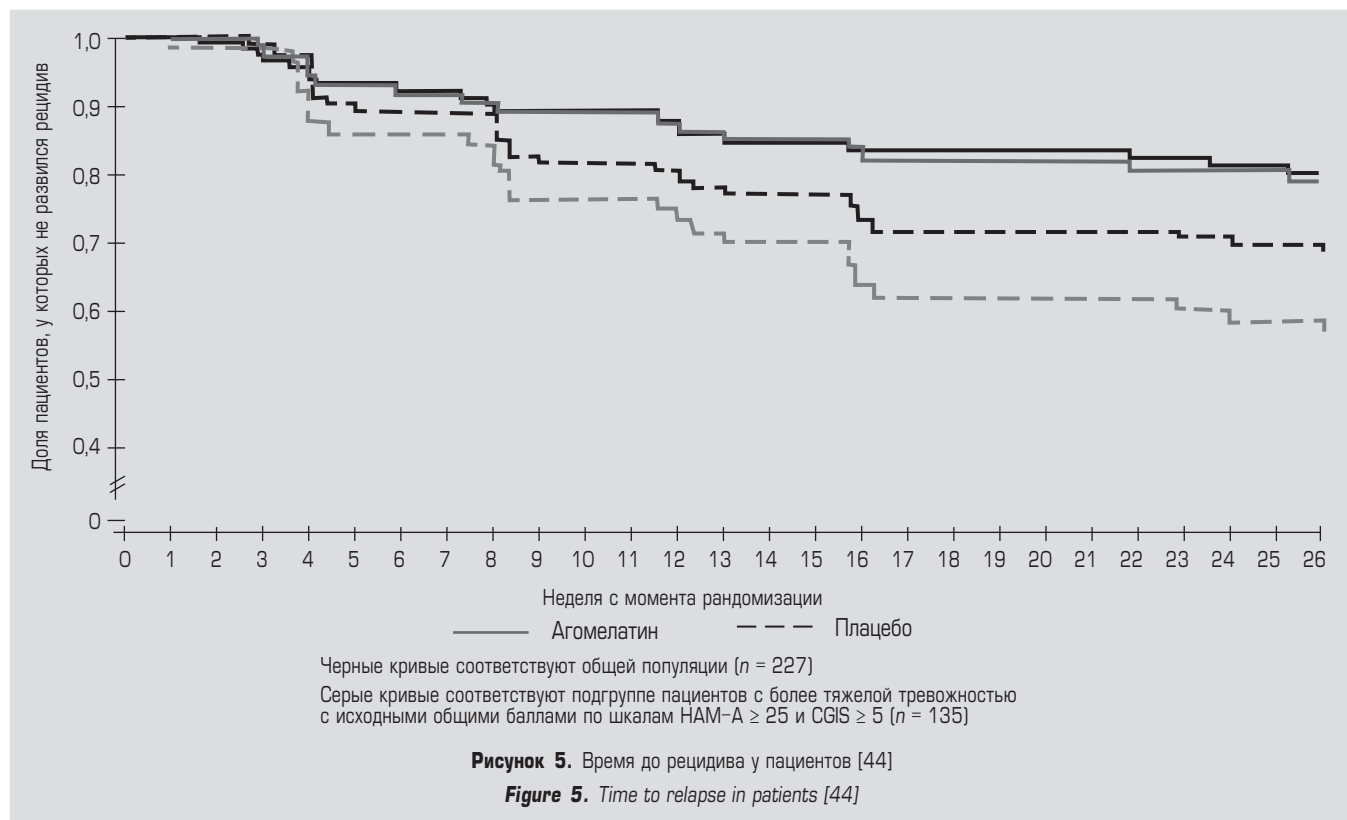
Также отметим, что агомелатин благоприятно влиял на три функциональных домена: работу, социальную и семейную жизнь.

В более продолжительном 6-месячном многоцентровом исследовании оценивали эффективность

и переносимость агомелатина не только для купирования, но и для профилактики рецидива ГТР [44]. Пациенты с ГТР, у которых удалось добиться ответа на 16-недельный курс терапии агомелатином в дозе 25–50 мг/сут, были рандомизированы для продолжения терапии агомелатином ($n = 113$) или плацебо ($n = 114$) в течение 26 недель. Основным оцениваемым параметром являлось время до рецидива в течение этого периода поддерживающей терапии. В итоге доля пациентов в группе агомелатина, у которых наблюдался рецидив, оказалась значительно ниже, чем в группе плацебо (19,5 % против 30,7 %, $p = 0,046$), а риск рецидива с течением времени для пациентов, получавших агомелатин, снижался на 41,8 % ($p = 0,582$). Кроме того, агомелатин был эффективнее плацебо в предотвращении рецидива в субпопуляции пациентов с более тяжелыми проявлениями ГТР (рис. 5).

Представленные данные указывают на перспективность применения агомелатина для длительного лечения ГТР.

Во всех РКИ переносимость агомелатина сопоставима с таковой у плацебо, без возникновения симптоматики отмены при прекращении приема препарата. Различий по числу пациентов, у которых отмечались связанные с терапией НЯ, между группами агомелатина и плацебо не было. Кроме того, не было таких различий и между группами, принимавшими агомелатин в дозах 25 и 50 мг. Клинически значимых различий между группами и изменений от исходных значений по биохимическим и гематологическим параметрам во время исследования не наблюдалось.



Большинство НЯ (головокружение, тошнота) расценены авторами как легкие или умеренные [42–44]. При длительной терапии ГТР переносимость агомелатина также расценивалась как хорошая, каких-либо симптомов отмены не наблюдалось [44]. В дальнейшем отсутствие симптомов отмены также было подтверждено после прекращения терапии агомелатином через 42 недели лечения [44]. Это соответствует ранее проведенным исследованиям агомелатина при терапии депрессий [33–35], а также потенциально объясняет высокую приверженность пациентов терапии [36–39].

Применение эсциталопрама при ГТР сопровождалось более высокой частотой НЯ по сравнению с агомелатином и плацебо. В группах агомелатина и плацебо была схожей частота головной боли (7,2 и 7,6 % соответственно) и назофарингита (4,3 и 5,3 % соответственно). В группе эсциталопрама доля пациентов с назофарингитом составила 5,7 %, а головная боль и диарея отмечались у 12,8 и 6,4 % пациентов соответственно [7].

После успешного завершения серии РКИ по изучению эффективности и переносимости агомелатина при ГТР препарат был включен в метааналитические обзоры.

В метаанализе, посвященном эффективности агомелатина в дозах 25–50 мг при ГТР [45], объединены данные трех РКИ. В анализе включены 669 пациентов (340 получали агомелатин; 329 — плацебо). По сравнению с группой плацебо в группе агомелатина наблюдалось значительное снижение общего балла по HAM-A на неделе 12 (разница между группами: $6,30 \pm 2,51$, $p = 0,012$). Также обнаруже-

ны значительные эффекты в отношении изменений симптоматики по шкале HAM-A (67,1 % пациентов, получавших агомелатин, по сравнению с 32,5 % пациентов на плацебо) и ремиссии симптоматики (38,8 % пациентов, получавших агомелатин, по сравнению с 17,3 % на плацебо). По сравнению с плацебо на неделе 12 наблюдалась значимая разница в пользу группы, получавшей агомелатин, в отношении функционального ответа по шкале самооценки депрессии Цунга (англ. *Zung Self-Rating Depression Scale*, SDS) ($5,11 \pm 1,81$, $p = 0,005$). Кроме того, значимые эффекты были обнаружены в отношении функционального ответа по шкале SDS (79,1 % пациентов, получавших агомелатин, по сравнению с 43,2 % пациентов, получавших плацебо) и функциональной ремиссии пациентов (55,2 % пациентов, получавших агомелатин, по сравнению с 25,4 % пациентов, получавших плацебо). Все результаты оценок тревожности и функциональных нарушений были подтверждены в субпопуляции пациентов с более тяжелой степенью тревожности (HAM-A ≥ 25). Значимые различия в пользу агомелатина по сравнению с плацебо были обнаружены по всем подшкалам: для рабочего функционирования разница между плацебо и агомелатином составила $1,78 \pm 0,64$ баллов (95%-ный ДИ $0,53-3,02$, $p = 0,005$); для социального функционирования разница между плацебо и агомелатином — $1,80 \pm 0,68$ баллов (95%-ный ДИ $0,46-3,13$, $p = 0,008$); а для семейного/домашнего функционирования разница между плацебо и агомелатином составила $1,77 \pm 0,67$ баллов (95%-ный ДИ $0,46-3,07$, $p = 0,008$). В группе агомелатина функционального ответа удалось достичь у 187

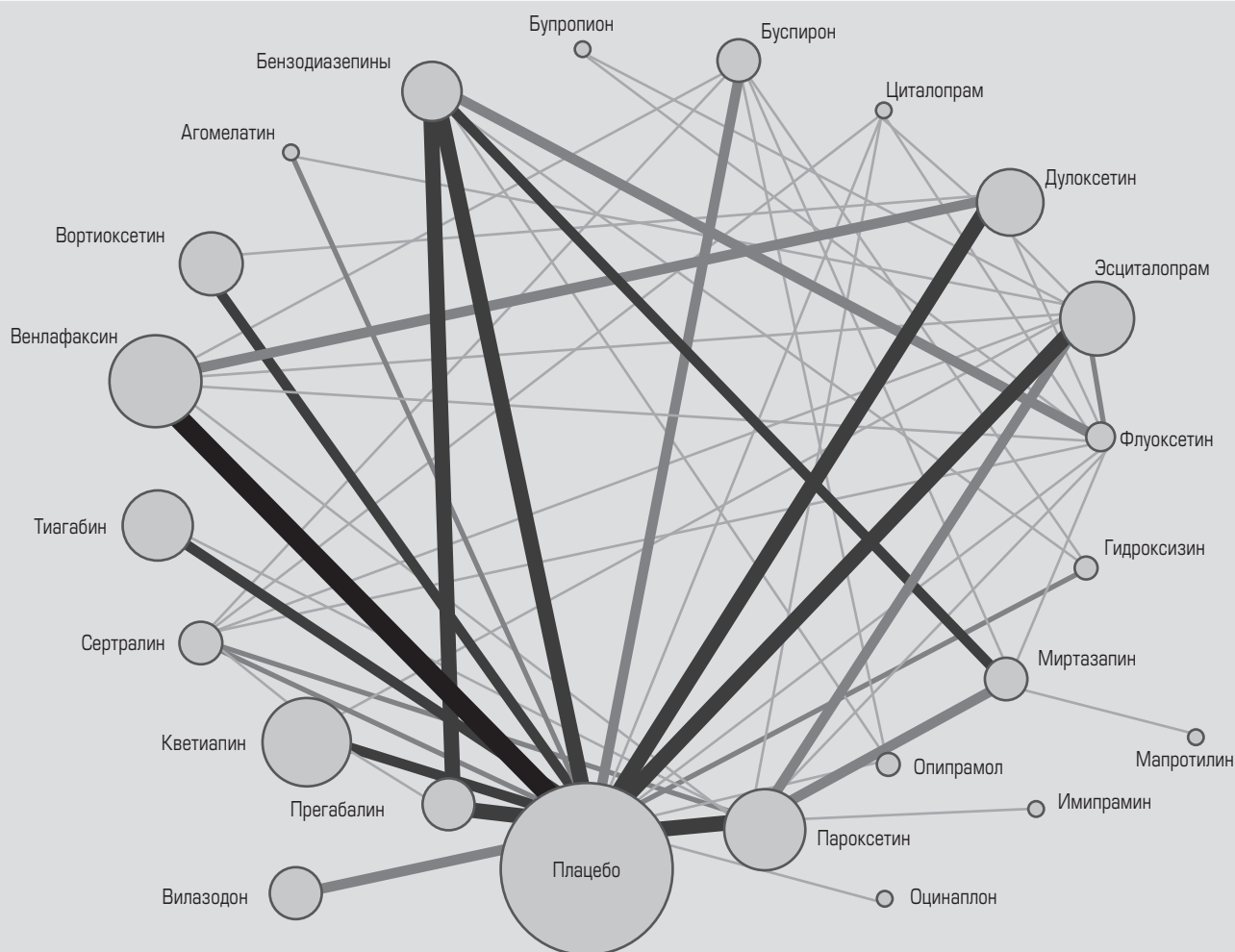


Рисунок 6. Сетевой метаанализ доступных сравнений (ширина линий пропорциональна количеству исследований, включающих каждую пару видов терапии (прямых сравнений); размер круга пропорционален общему числу пациентов по каждому виду терапии) [46]

Figure 6. Network meta-analysis of available comparisons (the width of the lines is proportional to the number of studies involving each pair of therapies (direct comparisons); the size of the circle is proportional to the total number of patients for each type of therapy) [46]

из 241 пациента (77,6 %) по сравнению со 101 из 245 пациентов (41,2 %) в группе плацебо; значимая разница между плацебо и агомелатином ($33,17 \pm 10,98\%$, 95%-ный ДИ 11,65–54,69, $p = 0,003$). Функциональной ремиссии удалось достичь у 54,4 % пациентов в группе агомелатина по сравнению с 23,7 % в группе плацебо при значимой разнице между плацебо и агомелатином ($30,56 \pm 4,60\%$, 95%-ный ДИ 21,55–39,57, $p < 0,001$).

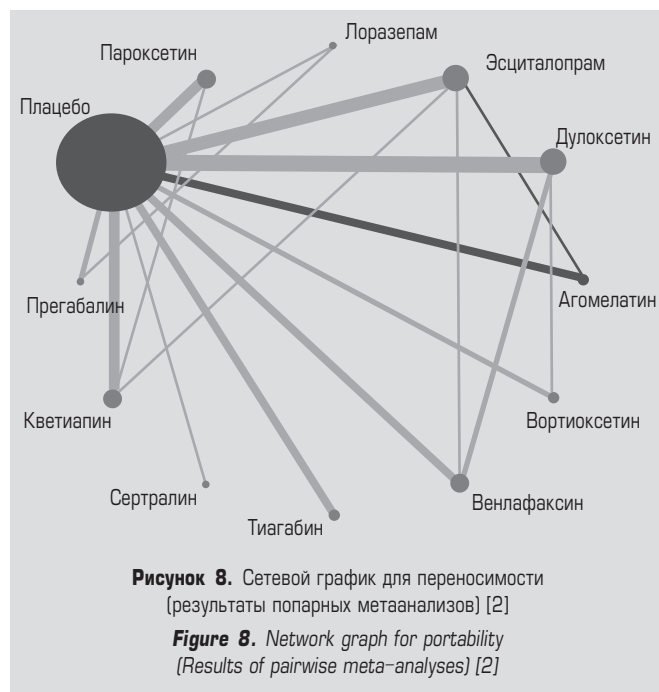
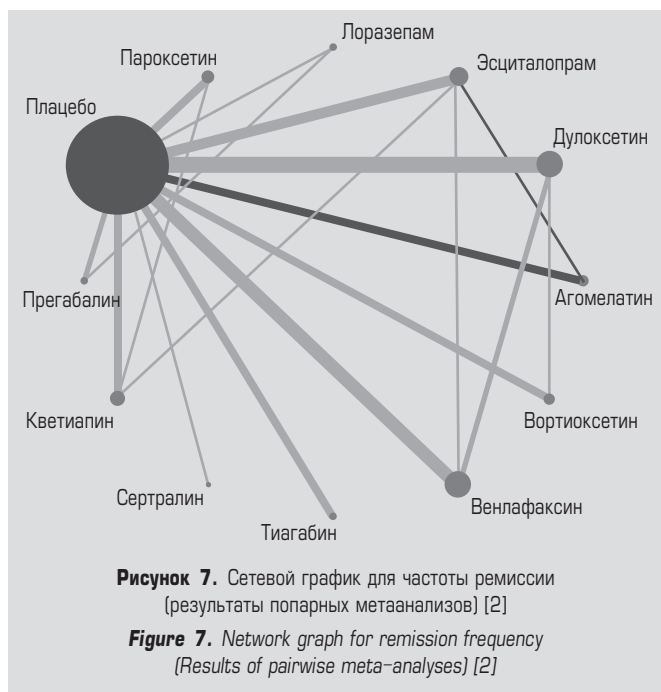
Проведенный анализ подтвердил клинические данные о существенной и быстрой эффективности агомелатина в лечении симптомов тревоги и функциональных нарушений при ГТР.

А. Slee с соавторами (2019) выполнили систематический обзор и сетевой метаанализ PROSPERO на основании 89 РКИ у взрослых амбулаторных пациентов с ГТР, которые охватывали 25 441 пациента, рандомизированных для приема 22 различных препаратов или плацебо [46]. Агомелатин, миртазапин, сертралин и флуоксетин оказались эффективными

и хорошо переносимыми, однако результаты по этим препаратам были ограничены небольшими размерами выборок. Агомелатин по приемлемости терапии превосходил ряд препаратов, включая бензодиазепины, кветиапин и пароксетин. Прямые сравнения представлены в виде сетевой диаграммы (рис. 6).

В другой систематический обзор и сетевой метаанализ слепых РКИ, в которых получены данные о достижении ремиссии у взрослых пациентов, получавших фармакотерапию по поводу ГТР, были включены 30 исследований с участием 13 338 пациентов [2]. По такому параметру, как частота ремиссий, агомелатин превосходил плацебо (отношение шансов 2,70, 95%-ный ДИ 1,74–4,19, рис. 7). В исследованиях прямого сравнения было выявлено превосходство агомелатина и венлафаксина над вортиоксетином.

По такому параметру, как переносимость, агомелатин, сертралин и вортиоксетин были сравнимы с плацебо (рис. 8).



Обсуждение

Таким образом, на основании РКИ и метаанализов, проведенных за последние 15 лет, можно утверждать, что агомелатин обладает высокой эффективностью как для купирующего, так и для длительного противорецидивного лечения ГТР.

В клиническом плане убедительно доказано положительное влияние агомелатина в отношении таких параметров, как клинический ответ, ремиссия симптоматики и обусловленные ГТР функциональные нарушения. При этом, в то время как большинство антидепрессантов при терапии ГТР влияют преимущественно на психические, а не на соматические проявления по НАМ-А, агомелатин эффективен в отношении обеих групп симптомов тревоги, в особенности соматических. Также особенно полезными при лечении ГТР представляются благоприятные эффекты агомелатина в отношении сна. Кроме того, во всех исследованиях обнаруживается наибольшая эффективность агомелатина в отдельной субпопуляции пациентов с наиболее тяжелой выраженностью ГТР (НАМ-А ≥ 25 , CGI-S ≥ 5).

Важно отметить, что агомелатин во всех выборках положительно влияет на три функциональных домена — работу, социальную и семейную жизнь, что говорит о широком спектре клинически значимых эффектов, уменьшающих проявления ГТР и улучшающих функциональные возможности.

По результатам анализа безопасности переносимость агомелатина соответствует таковой у плацебо, без возникновения симптоматики отмены при прекращении приема препарата [47, 48] и *сексуальных дисфункций* [49, 50]. Это способствует повышению удержания пациентов на длительной терапии.

Заключение

Совокупно агомелатин по приемлемости терапии у пациентов с ГТР превосходит ряд препаратов, включая эсциталопрам (по переносимости), бензодиазепины, кветиапин и пароксетин. Появление у агомелатина нового показания, основанного на результатах мультицентровых плацебо-контролируемых РКИ и метаанализах, открывает дополнительные перспективы для повышения эффективности и переносимости терапии ГТР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wittchen H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15 (4). – Pp. 357–376. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.012>
2. Kong W., Deng H., Wan J., Zhou Y., Zhou Y., Song B., Wang X. Comparative remission rates and tolerability of drugs for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 580858. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580858>
3. Yu W., Singh S.S., Calhoun S., Zhang H., Zhao X., Yang F. Generalized anxiety disorder in urban China: Prevalence, awareness, and disease burden // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 234. – Pp. 89–96. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.012>
4. Etkin A., Prater K.E., Schatzberg A.F. et al. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2009. – Vol. 66 (12). – Pp. 1361–1372.
5. Nutt D., Argyropoulos S., Hood S., Potokar J. Generalized anxiety disorder: A comorbid disease // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16, suppl. 2. – Pp. S109–S118.
6. Roberge P., Normand-Lauziere F., Raymond I. et al. Generalized anxiety disorder in primary care: Mental health services use and treatment adequacy // *BMC Earm Pract.* – 2015. – Vol. 16. – Art. 146. – <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0358-y>
7. Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurology and Therapy.* – 2021. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
8. Stein D.J., Ahokas A., Márquez M.S., Höschl C., Oh S., Jarema M., Avedisova A.S., Albaran Cr., Olivier V. Agomelatine in generalized anxiety disorder: An active comparator and placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (4). – Pp. 362–368. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08433>
9. Jackson J.L., Houston J.S., Hanling S.R. et al. Clinical predictors of mental disorders among medical outpatients // *Arch Intern Med.* – 2001. – Vol. 161 (6). – Pp. 875–879. – <https://doi.org/10.1001/archint.161.6.875PMdheu>
10. Andrews G., Slade T. The classification of anxiety disorders in ICD-10 and DSM-IV: a concordance analysis // *Psychopathology.* – 2002. – Vol. 35 (2–3). – Pp. 100–106. – <https://doi.org/10.1159/000065127PubMed>
11. Papadimitriou G.N., Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders // *Int Rev Psychiatry.* – 2005. – Vol. 17 (4). – Pp. 229–236. – <https://doi.org/10.1080/095402605001045Pu2b4dMe>
12. Rickels K., Schweizer E. The spectrum of generalised anxiety in clinical practice: the role of short-term, intermittent treatment // *Br J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 34. – Pp. 49–54.
13. Stein D.J., Ahokas A., Jarema M., Avedisova A.S., Vavrusova L., Chaban O., Gruget C., Olivier V., Picarel-Blanchot F., de Bodinat C. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2017. – Vol. 27 (5). – Pp. 526–537. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.007>
14. Stein D.J., Khoo J.P., Ahokas A., Jarema M., Van Ameringen M., Vavrusova L., Höschl C., Bauer M., Bitter I., Mosolov S.N., Olivier V., Matharan S., Picarel-Blanchot F., de Bodinat C. 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) versus escitalopram (10–20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Vol. 28 (8). – Pp. 970–979. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.006>
15. Norton P.J., Temple S.R., Pettit J.W. Suicidal ideation and anxiety disorders: elevated risk or artifact of comorbid depression? // *J Behav Ther Exp Psychiatry.* – 2008. – Vol. 39 (4). – Pp. 515–525. – <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.10.010>
16. Haby M.M., Donnelly M., Corry J., Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: A meta-regression of factors that may predict outcome // *Aust N.Z.J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 40. – Pp. 9–19.
17. Kessler R.C., Brandenburg N., Lane M. et al. Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from the National Comorbidity Survey Replication // *Psychol Med.* – 2005. – Vol. 35 (7). – Pp. 1073–1082. – <https://doi.org/10.1017/S003329150045783PbudMe>
18. Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder: Prevalence, burden, and cost to society // *Depress Anxiety.* – 2002. – Vol. 16 (4). – Pp. 162–171. – <https://doi.org/10.1002/da.10506PMueb>
19. Doyle A.C., Pollack M.H. Establishment of remission criteria for anxiety disorders // *J Clin Psychiatr.* – 2003. – Vol. 64, suppl. 15. – Pp. 40–45.
20. Baldwin D.S., Waldman S., Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 14. – Pp. 697–710. – <https://doi.org/10.1017/s1461145710001434>
21. Tyrer P., Baldwin D. Generalised anxiety disorder // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – Pp. 2156–2166. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)98665-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)98665-6)

REFERENCES

1. Wittchen H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15 (4). – Pp. 357–376. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.012>
2. Kong W., Deng H., Wan J., Zhou Y., Zhou Y., Song B., Wang X. Comparative remission rates and tolerability of drugs for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 580858. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580858>
3. Yu W., Singh S.S., Calhoun S., Zhang H., Zhao X., Yang F. Generalized anxiety disorder in urban China: Prevalence, awareness, and disease burden // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 234. – Pp. 89–96. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.012>
4. Etkin A., Prater K.E., Schatzberg A.F. et al. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2009. – Vol. 66 (12). – Pp. 1361–1372.
5. Nutt D., Argyropoulos S., Hood S., Potokar J. Generalized anxiety disorder: A comorbid disease // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16, suppl. 2. – Pp. S109–S118.
6. Roberge P., Normand-Lauziere F., Raymond I. et al. Generalized anxiety disorder in primary care: Mental health services use and treatment adequacy // *BMC Earm Pract.* – 2015. – Vol. 16. – Art. 146. – <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0358-y>
7. Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurology and Therapy.* – 2021. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
8. Stein D.J., Ahokas A., Márquez M.S., Höschl C., Oh S., Jarema M., Avedisova A.S., Albaran Cr., Olivier V. Agomelatine in generalized anxiety disorder: An active comparator and placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (4). – Pp. 362–368. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08433>
9. Jackson J.L., Houston J.S., Hanling S.R. et al. Clinical predictors of mental disorders among medical outpatients // *Arch Intern Med.* – 2001. – Vol. 161 (6). – Pp. 875–879. – <https://doi.org/10.1001/archint.161.6.875PMdheu>
10. Andrews G., Slade T. The classification of anxiety disorders in ICD-10 and DSM-IV: a concordance analysis // *Psychopathology.* – 2002. – Vol. 35 (2–3). – Pp. 100–106. – <https://doi.org/10.1159/000065127PubMed>
11. Papadimitriou G.N., Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders // *Int Rev Psychiatry.* – 2005. – Vol. 17 (4). – Pp. 229–236. – <https://doi.org/10.1080/095402605001045Pu2b4dMe>
12. Rickels K., Schweizer E. The spectrum of generalised anxiety in clinical practice: the role of short-term, intermittent treatment // *Br J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 34. – Pp. 49–54.
13. Stein D.J., Ahokas A., Jarema M., Avedisova A.S., Vavrusova L., Chaban O., Gruget C., Olivier V., Picarel-Blanchot F., de Bodinat C. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2017. – Vol. 27 (5). – Pp. 526–537. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.007>
14. Stein D.J., Khoo J.P., Ahokas A., Jarema M., Van Ameringen M., Vavrusova L., Höschl C., Bauer M., Bitter I., Mosolov S.N., Olivier V., Matharan S., Picarel-Blanchot F., de Bodinat C. 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) versus escitalopram (10–20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Vol. 28 (8). – Pp. 970–979. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.006>
15. Norton P.J., Temple S.R., Pettit J.W. Suicidal ideation and anxiety disorders: elevated risk or artifact of comorbid depression? // *J Behav Ther Exp Psychiatry.* – 2008. – Vol. 39 (4). – Pp. 515–525. – <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.10.010>
16. Haby M.M., Donnelly M., Corry J., Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: A meta-regression of factors that may predict outcome // *Aust N.Z.J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 40. – Pp. 9–19.
17. Kessler R.C., Brandenburg N., Lane M. et al. Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from the National Comorbidity Survey Replication // *Psychol Med.* – 2005. – Vol. 35 (7). – Pp. 1073–1082. – <https://doi.org/10.1017/S003329150045783PbudMe>
18. Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder: Prevalence, burden, and cost to society // *Depress Anxiety.* – 2002. – Vol. 16 (4). – Pp. 162–171. – <https://doi.org/10.1002/da.10506PMueb>
19. Doyle A.C., Pollack M.H. Establishment of remission criteria for anxiety disorders // *J Clin Psychiatr.* – 2003. – Vol. 64, suppl. 15. – Pp. 40–45.
20. Baldwin D.S., Waldman S., Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 14. – Pp. 697–710. – <https://doi.org/10.1017/s1461145710001434>
21. Tyrer P., Baldwin D. Generalised anxiety disorder // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – Pp. 2156–2166. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)98665-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)98665-6)

22. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 2. – С. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
23. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. Минздрав РФ. – М., 2021. – 101 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2 (дата обращения 12.07.2024).
24. Костюкова Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство: основы диагностики, терапии и специфические для России проблемы // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
25. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 2. – С. 24–28.
26. Gould R.A., Otto M.W., Pollack M.H., Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis // Behav Ther. – 1997. – Vol. 28. – Pp. 285–305. – [https://doi.org/10.1016/s0005-7894\(97\)80048-2](https://doi.org/10.1016/s0005-7894(97)80048-2)
27. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: Management. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG113> (accessed January 26, 2011).
28. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P., Liu Y., Cheng Z., Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31793-8)
29. Медведев В.Э., Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А., Паршакова Е.С. Генерализованное тревожное расстройство: анатомические и функциональные особенности головного мозга. Авиандр – новые возможности терапии // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2024. – № 2. – С. 14–20.
30. Buoli M., Caldiroli A., Caletti E. et al. New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder // Expert Opin Pharmacother. – 2013. – Vol. 14 (2). – Pp. 175–184.
31. Pollack M.H. Refractory generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 32–38.
32. Kapczinski F., Lima M.S., Souza J.S. et al. Antidepressants for generalized anxiety disorder // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – CD003592.
33. Montgomery S.A., Kennedy S.H., Burrows G.D. et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: A randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study // Int Clin Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 19. – Pp. 271–280.
34. Аведисова А.С., Захарова К.В., Марачев М.П. Эффективность препарата агомелатин (Вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства. Результаты наблюдательной программы «ДЖАЗ» // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2013. – № 6. – С. 14–22.
35. Мосолов С.Н. Хронобиологическая теория аффективных расстройств. – М.: АВАНПОРТ, 2014. – 352 с.
36. Петелин Д.С., Нийноя И.В., Сорокина О.В. и др. Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты наблюдательного исследования эффективности и переносимости агомелатина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13 (6). – С. 48–54. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-48-54>
37. Kennedy S.H., Avedisova A., Gimé nez-Montesinos N. et al. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25–50 mg) in patients with major depressive disorder // European Neuropsychopharmacology. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 553–563.
38. Гушанская Е.В., Фролова В.И., Медведев В.Э. Терапия тревожной депрессии (опыт применения Вальдоксана) // Журнал психиатрии и психофармакотерапии. – 2015. – № 1. – С. 17–21.
39. Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Vol. 118 (11). – С. 109–117. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201811811109>
40. Чернова Е.В., Кожечкина О.В., Тер-Израэлян А.Ю. и др. Эффективность и переносимость агомелатина (Вальдоксан) при терапии эндогенных депрессий в условиях дневного стационара // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2016. – № 10. – С. 43–46. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201610143-46>
41. Kennedy S.H., Avedisova A., Belaidi C. et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months // European Neuropsychopharmacology. – 2016. – Vol. 26, no. 2. – Pp. 378–389. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.09.006>
42. Медведев В.Э., Котова О.В., Палин А.В., Михеева О.В., Акарачкова Е.С. Агомелатин: фармакологический профиль, возможности применения, преимущества // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16 (4). – С. 103–110. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-103-110>
22. Neznanov N.G., Martynihin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapija trevoznyh rasstrojstv v Rossijskoj Federacii: rezul'taty oprosa vrachej-psihiatrov // Sovremennaja Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2017. – № 2. – S. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
23. Generalizovannoe trevoznoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Vzoslye. Jelektronnoe izdanie. Minzdrav RF. – M., 2021. – 101 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2 (data obrashhenija 12.07.2024).
24. Kostjukova E.G. Generalizovannoe trevoznoe rasstrojstvo: osnovy diagnostiki, terapii i specificheskie dlja Rossii problemy // Sovremennaja Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – S. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
25. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Algoritm biologicheskoj terapii generalizovannogo trevoznoho rasstrojstva // Sovremennaja Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2015. – № 2. – S. 24–28.
26. Gould R.A., Otto M.W., Pollack M.H., Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis // Behav Ther. – 1997. – Vol. 28. – Pp. 285–305. – [https://doi.org/10.1016/s0005-7894\(97\)80048-2](https://doi.org/10.1016/s0005-7894(97)80048-2)
27. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: Management. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG113> (accessed January 26, 2011).
28. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P., Liu Y., Cheng Z., Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31793-8)
29. Medvedev V.Je., Kotova O.V., Akarachkova E.S., Beljaev A.A., Parshakova E.S. Generalizovannoe trevoznoe rasstrojstvo: anatomicheskie i funkcionalnye osobennosti golovnoho mozga. Aviandr – novye vozmozhnosti terapii // Sovremennaja Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – S. 14–20.
30. Buoli M., Caldiroli A., Caletti E. et al. New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder // Expert Opin Pharmacother. – 2013. – Vol. 14 (2). – Pp. 175–184.
31. Pollack M.H. Refractory generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 32–38.
32. Kapczinski F., Lima M.S., Souza J.S. et al. Antidepressants for generalized anxiety disorder // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – CD003592.
33. Montgomery S.A., Kennedy S.H., Burrows G.D. et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: A randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study // Int Clin Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 19. – Pp. 271–280.
34. Avedisova A.S., Zaharova K.V., Marachev M.P. Jefferktivnost' preparata agomelatina (Val'doksan) pri lechenii pacientov s trevoznoj depressiej v ramkah bol'shogo depressivnoho rasstrojstva. Rezul'taty observacionnoj programmy «DZhAZ» // Psihiatrija i psihofarmakoterapija imeni P.B. Gannushkina. – 2013. – № 6. – S. 14–22.
35. Mosolov S.N. Hronobiologicheskaja teorija affektivnyh rasstrojstv. – M.: AVANPORT, 2014. – 352 s.
36. Petelin D.S., Nijnoja I.V., Sorokina O.V. i dr. Terapija smeshannogo trevoznoho i depressivnoho rasstrojstva: rezul'taty observacionnogo issledovanija jefferktivnosti i perenosimosti agomelatina // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2021. – T. 13 (6). – S. 48–54. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-48-54>
37. Kennedy S.H., Avedisova A., Gimé nez-Montesinos N. et al. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25–50 mg) in patients with major depressive disorder // European Neuropsychopharmacology. – 2014. – T. 24, № 4. – S. 553–563.
38. Gushanskaja E.V., Frolova V.I., Medvedev V.Je. Terapija trevoznoho depressii (opyt primeneniya Val'doksana) // Zhurnal psihiatrii i psihofarmakoterapii. – 2015. – № 1. – S. 17–21.
39. Medvedev V.Je. Jefferktivnost' i perenosimost' sovremennyh antidepressantov: rezul'taty setevykh metaanalizov i rossijskij opyt // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018. – Vol. 118 (11). – S. 109–117. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201811811109>
40. Chernova E.V., Kozhechkina O.V., Ter-Israeljan A.Ju. i dr. Jefferktivnost' i perenosimost' agomelatina (Val'doksan) pri terapii jendogennyh depressij v uslovija dnevnogo stacionara // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2016. – № 10. – S. 43–46. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201610143-46>
41. Kennedy S.H., Avedisova A., Belaidi C. et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months // European Neuropsychopharmacology. – 2016. – Vol. 26, no. 2. – Pp. 378–389. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.09.006>
42. Medvedev V.Je., Kotova O.V., Palin A.V., Miheeva O.V., Akarachkova E.S. Agomelatine: farmakologicheskij profil', vozmozhnosti primeneniya, preimushhestva // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2024. – T. 16 (4). – S. 103–110. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-103-110>

43. Stein D.J., Ahokasy A.A., de Bodinat Ch. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28 (5). – Pp. 561–566. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318184ff5b>
44. Stein D.J., Ahokas A., Albarran C., Olivier V., Allgulander C. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (7). – Pp. 1002–1008. – <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07493>
45. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F., Olivier V., van Ameringen M. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: A meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (3). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01583-9>
46. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P., Liu Y., Cheng Z., Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. Vol. 393 (10173). – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
47. Quilichini J.B., Revet A., Garcia P., Bouquié R., Hamard J., Yrondi A., Montastruc F. Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome: A real-world study using the WHO pharmacovigilance database // *J Affect Disord.* – 2022. – Vol. 297. – Pp. 189–193. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.041>
48. Хасанова А.К., Мосолов С.Н. Синдромом отмены приема антидепрессантов (алгоритм профилактики и коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – № 2. – С. 37–47. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.15.79.005>
49. Montejo A.L., Prieto N., de Alarcón R., Casado-Espada N., de la Iglesia J., Montejo L. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: A clinical approach // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8 (10). – Art. 1640. – <https://doi.org/10.3390/jcm8101640>
50. Салахова А.И., Ягубов М.И. Сексуальная дисфункция при применении антидепрессантов у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами (алгоритм ведения и коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 2. – С. 56–67. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>
43. Stein D.J., Ahokasy A.A., de Bodinat Ch. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28 (5). – Pp. 561–566. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318184ff5b>
44. Stein D.J., Ahokas A., Albarran C., Olivier V., Allgulander C. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (7). – Pp. 1002–1008. – <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07493>
45. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F., Olivier V., van Ameringen M. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: A meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (3). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01583-9>
46. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P., Liu Y., Cheng Z., Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. Vol. 393 (10173). – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
47. Quilichini J.B., Revet A., Garcia P., Bouquié R., Hamard J., Yrondi A., Montastruc F. Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome: A real-world study using the WHO pharmacovigilance database // *J Affect Disord.* – 2022. – Vol. 297. – Pp. 189–193. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.041>
48. Hasanova A.K., Mosolov S.N. Sindromom otmeny priema antidepressantov (algoritm profilaktiki i korrekcii) // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2023. – № 2. – С. 37–47. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.15.79.005>
49. Montejo A.L., Prieto N., de Alarcón R., Casado-Espada N., de la Iglesia J., Montejo L. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: A clinical approach // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8 (10). – Art. 1640. – <https://doi.org/10.3390/jcm8101640>
50. Salahova A.I., Jagubov M.I. Seksual'naja disfunkcija pri primenenii antidepressantov u pacientov s trevozhnymi i depressivnymi rasstrojstvami (algoritm vedenija i korrekcii) // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2024. – № 2. – С. 56–67. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>

Актуальные проблемы диагностики и терапии обсессивно-компульсивного расстройства

Д.С. Петелин¹, А.С. Аведисова^{2, 3}, Д.В. Иващенко⁴, В.Э. Медведев⁵, В.Д. Менделевич⁶, Ю.П. Сиволап⁵,
Г.М. Усов⁷

¹ ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Казань, Республика Татарстан, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) является широко встречающимся и недостаточно хорошо диагностируемым расстройством, которое оказывает существенное негативное влияние на функционирование и качество жизни пациентов. В отношении диагностики и терапии ОКР существует целый ряд спорных вопросов, которые до настоящего времени не находят полноценного решения. В предлагаемой публикации обсуждаются вопросы диагностических границ ОКР и расстройств ОКР-спектра, дифференциальный диагноз и современные представления о терапии ОКР, основанные на принципах доказательной медицины. Представлены данные о всех основных терапевтических подходах — психофармакотерапии, психотерапии, нелекарственных биологических методах терапии. Обосновано применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в качестве первой линии терапии ОКР. В завершение публикации обобщены основные ошибки и сложности, связанные с ведением пациентов, страдающих от обсессивно-компульсивного расстройства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обсессивно-компульсивное расстройство, обсессивно-компульсивный спектр, психофармакотерапия, психотерапия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, когнитивно-поведенческая терапия

КОНТАКТЫ: Петелин Дмитрий Сергеевич, petelinhom1@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2228-6316
Аведисова Алла Сергеевна, alla.avedisova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7940-3712
Иващенко Дмитрий Владимирович, dvi1991@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2295-7167
Медведев Владимир Эрнстович, medvedev_ve@pfur.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X
Менделевич Владимир Давыдович, mendelevich.vl@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8476-6083
Сиволап Юрий Павлович, yura-sivolap@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4494-149X
Усов Григорий Михайлович, usovgm@list.ru, ORCID: 0000-0002-7619-1179

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Петелин Д.С., Аведисова А.С., Иващенко Д.В., Медведев В.Э., Менделевич В.Д., Сиволап Ю.П., Усов Г.М. Актуальные проблемы диагностики и терапии обсессивно-компульсивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 67–75. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.82.91.007

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Actual Problems of Diagnosis and Therapy of Obsessive-Compulsive Disorder

D.S. Petelin¹, A.S. Avedisova^{2, 3}, D.V. Ivashchenko⁴, V.E. Medvedev⁵, V.D. Mendelevich⁶, Yu.P. Sivolap⁵, G.M. Usov⁷

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³ Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁵ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

⁶ Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

⁷ Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Omsk, Russia

SUMMARY

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a common and poorly diagnosed disorder that has a significant negative impact on the functioning and quality of life of the patients. There are a number of controversial issues regarding the diagnosis and treatment of OCD that have not yet been fully resolved. This publication discusses the diagnostic boundaries of OCD and OCD spectrum disorders, differential diagnosis, and modern approaches to OCD treatment based on the principles of evidence-based medicine. The data on all the main therapeutic approaches are presented – psychopharmacotherapy, psychotherapy, non-drug biological methods of therapy. The use of selective serotonin reuptake inhibitors as the first line of therapy for OCD is substantiated. In conclusion, the publication summarizes the main errors and difficulties associated with the management of patients suffering from obsessive-compulsive disorder.

KEYWORDS: obsessive-compulsive disorder, obsessive-compulsive spectrum, psychopharmacotherapy, psychotherapy, selective serotonin reuptake inhibitors, cognitive behavioral therapy

CONTACTS: Petelin Dmitry Sergeevich, petelinhome1@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2228-6316
Avedisova Alla Sergeevna, alla.avedisova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7940-3712
Ivashchenko Dmitriy Vladimirovich, dvi1991@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2295-7167
Medvedev Vladimir Ernstovich, medvedev_ve@pfur.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X
Mendelevich Vladimir Davidovich, mendelevich.vl@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8476-6083
Sivolap Yuri Pavlovich, yura-sivolap@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4494-149X
Usov Grigory Mikhailovich, usovgm@list.ru, ORCID: 0000-0002-7619-1179

CITATION: Petelin D.S., Avedisova A.S., Ivashchenko D.V., Medvedev V.E., Mendelevich V.D., Sivolap Yu.P., Usov G.M. Actual problems of diagnosis and therapy of obsessive-compulsive disorder // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2024. – No. 4. – Pp. 67–75. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.82.91.007 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) — часто встречающаяся форма психической патологии, характерными чертами которой является сочетание навязчивых повторяющихся мыслей, образов, идей или импульсов (обсессий), которые вызывают значимый эмоциональный дискомфорт, а также действий, направленных на уменьшение этого дистресса (компульсии) [1]. Обсессивно-компульсивное расстройство относится к числу широко распространенных психических расстройств, которые оказывают существенное негативное влияние на функционирование и трудоспособность пациентов, а также нуждаются в своевременной диагностике и терапии.

20 апреля 2024 г. в Москве состоялось заседание совета экспертов, посвященное обсуждению современных подходов к диагностике и лечению обсессивно-компульсивных, а также сходных расстройств. В рамках заседания были проанализированы первые итоги работы, проводимой с целью обновления клинических рекомендаций по лечению обсессивно-компульсивного расстройства, рассмотрены актуальные данные отечественной и зарубежной литературы. Экспертами был обсужден широкий круг вопросов, касающихся сложностей дифференциальной диагностики и принципов ведения пациентов с расстройствами обсессивно-компульсивного спектра. По итогам заседания были выделены основ-

ные проблемы и причины недостаточной эффективности терапии ОКР, которые отмечаются в рутинной клинической практике, а также сформированы предложения для повышения качества диагностики и лечения таких пациентов.

Эпидемиология

Согласно имеющимся эпидемиологическим данным исследований, выполненных преимущественно в западных странах и в США, распространенность ОКР среди населения на протяжении жизни составляет 2,3–2,5 %, а в течение 12 месяцев — 1,2 % [2, 3]. Для Российской Федерации реальные эпидемиологические данные о заболеваемости ОКР отсутствуют, а по статистике Минздрава, аналогичные показатели в России в несколько раз ниже мировых. Так, по данным А.А. Чуркина и соавторов, на 2008 г. общее зарегистрированное число пациентов с невротическими, связанными со стрессом и тревожными расстройствами составляет 0,37 % популяции, что позволяет оценивать распространенность ОКР не более чем в 0,1 % популяции [4]. Однако современные представления о примерно равной представленности ОКР в различных этносах и культурах позволяют предположить, что реальные российские эпидемиологические данные будут сопоставимы с западными [5]. Отсюда следует, что в реальной клинической практике на территории РФ отмечается тенденция

к недостаточной выявляемости ОКР [6]. Кроме того, существуют указания на тенденцию относить пациентов с ОКР к группе пациентов с расстройствами шизофренического спектра [7].

Типичное время дебюта ОКР составляет 18–29 лет, однако на практике возможно формирование ОКР в любом возрасте [8]. По данным М. Капо, количество пациентов с ОКР, начавших отмечать проявление обсессивно-компульсивной симптоматики еще в детском возрасте, может достигать до 50 % [9]. Традиционно считается, что ОКР несколько чаще наблюдается у лиц женского пола, однако в выборках клинических исследований соотношение между полами обычно близко к 1 : 1 [5]. В зависимости от половой принадлежности время дебюта ОКР также имеет свои особенности: мужчины заболевают достоверно раньше (по некоторым данным, до 25 % мужчин заболевают в возрасте до 10 лет), в то время как у женщин есть отчетливая тенденция к манифестации ОКР во время беременности и в послеродовом периоде.

Тенденция к хроническому течению и отсутствия адекватной диагностики и терапии у многих пациентов приводит к фактической нетрудоспособности и сопряженным с ней экономическим затратам. Так, по данным N. Kochar и соавторов, ОКР служит источником значительных бюджетных затрат на здравоохранение в Великобритании, что связано как с непосредственной инвалидизацией пациентов, так и с существенными затратами на психотерапию и психофармакотерапию, покрываемыми государственной страховкой [10].

Диагностические критерии ОКР

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), ОКР входит в рубрику невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств и имеет шифр F42. Согласно МКБ-10, предусматривается выделение следующих форм ОКР:

- F42.0 «ОКР с преимущественно навязчивыми мыслями или размышлениями»;
- F42.1 «ОКР с преимущественно компульсивными действиями (навязчивыми ритуалами)»;
- F42.2 «Смешанные навязчивые мысли и действия».

Вместе с тем следует упомянуть о важнейших нововведениях, появившихся в МКБ-11 и имеющих большое практическое значение [1, 11–13]. Во-первых, было проведено отчетливое отграничение ОКР от спектра тревожных расстройств. В пользу необходимости такого отграничения свидетельствует большой массив накопленных данных — феноменологических, клинических, нейробиологических и терапевтических. Особенно отчетливо эти различия проявляются в отношении подходов к терапии — несмотря на то что первой линией терапии ОКР являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), дозировки, длительность лечения и стратегии аугментации при ОКР достоверно отличаются от применяемых при тревожных расстройствах. Во-вторых, в МКБ-11 был выделен вариант ОКР, характеризующийся сниженной или отсутствующей критикой. Важным следствием этого является сужение границ расстройств бредового регистра и расширение воз-

можностей для диагностики ОКР. В-третьих, в МКБ-11 ОКР не только выступило в роли отдельного расстройства, но и послужило ядром для целого спектра расстройств так называемого обсессивно-компульсивного спектра [14]. Согласно МКБ-11, к обсессивно-компульсивному спектру относятся:

- дисморфическое расстройство, характеризующееся стойкой озабоченностью своим внешним видом, убежденностью в собственном уродстве и повторяющимися попытками замаскировать дефект внешности или скорректировать его хирургически;
- патологическая озабоченность собственным запахом, характеризующаяся убежденностью в том, что от тела исходит неприятный для окружающих запах, и попытками замаскировать его с помощью парфюма либо за счет избегания нахождения в замкнутом пространстве с другими людьми;
- ипохондрическое расстройство, характеризующееся навязчивыми страхами по поводу возможного наличия хронического или жизнеугрожающего заболевания и повторяющимися визитами к врачам или прохождением обследований;
- патологическое накопительство, характеризующееся накоплением ненужных вещей или мусора, приводящим к захламлению места жительства;
- патологические телесно-направленные повторяющиеся действия, характеризующиеся повторяющимися действиями, сопряженными с незначительным повреждением кожи, ее придатков или слизистых: выдергивание волос, кусание губ, раздирание кожи.

С научной и практической точки зрения, выделение спектра ОКР в отдельную категорию представляется большим шагом вперед, однако вплоть до настоящего времени предметом для дискуссий является возможность экстраполяции на указанные выше расстройства данных об эффективности и безопасности терапии, полученных на выборках пациентов с «чистыми» ОКР. Также неясно, возможно ли отнесение всех пациентов с дисморфическими, ипохондрическими и другими жалобами к обсессивно-компульсивному спектру [15, 16]. Обсуждаемые вопросы нуждаются в дальнейшем изучении для формирования обоснованных клинических рекомендаций.

Диагностика ОКР

Обсессивно-компульсивное расстройство относится к числу расстройств, своевременная диагностика которых затруднена, и в реальной клинической практике может пройти много лет от манифестации симптоматики до постановки правильного диагноза и корректных терапевтических назначений. По данным E. Hollander и соавторов, среднее время от появления симптомов до установления диагноза у пациентов с ОКР составляет от 10 до 17 лет, что может быть связано как с недостаточной осведомленностью о данном диагнозе, так и со значимой стигматизацией симптоматики самими пациентами [17]. В пользу последнего соображения также говорят данные D. Costa и соавторов, согласно которым треть пациентов с ОКР впервые обращаются за помощью в течение 2 лет после появления симптомов, вторая треть — в срок от 2 до 9 лет от формирования симптомов, а остальные пациенты — спустя 10 и более лет от начала появления

симптомов [18]. Однако даже квалифицированные психиатры склонны к неверной диагностике ОКР, частота которой в значительной степени зависит от характера obsessions. Так, M. Perez и соавторы показали, что наиболее часто неправильный диагноз ставится пациентам, которые жалуются на табуированные мысли (сексуального, агрессивного или религиозного характера) — до 50 % неверно установленных диагнозов, в то время как при навязчивостях загрязнений и порядка/симметрии частота диагностических ошибок сравнительно невысока — 11 и 6,9 % соответственно [19].

Для скрининга ОКР в том числе за пределами психиатрической сети предлагаются различные формы опросников, например в J. Fenske и соавторы рекомендовали следующий чек-лист:

- часто ли вы перемываете руки или тело целиком?
- часто ли вы перепроверяете различные свои действия?
- есть ли у вас мысли, которые беспокоят вас и от которых вы хотели бы избавиться, но не можете?
- нельзя ли сказать, что ваша повседневная активность занимает слишком много времени и вы не можете в срок сделать какие-либо обыденные вещи?
- вы обеспокоены тем, чтобы все вещи были на своем месте, и испытываете выраженное беспокойство из-за беспорядка?

При выявлении по меньшей мере одного положительного ответа на заданные вопросы рекомендуется переходить к детальной диагностике ОКР и клиническому подтверждению диагноза [20]. Диагностика ОКР, как и большинства других психических расстройств, до сих пор ориентирована на клинические подходы. Физикальные методы обследования используются, как правило, для подтверждения тяжести ОКР (например, повреждение рук при мизофобии), а также для оценки наличия самоповреждений. Лабораторные и инструментальные методы диагностики направлены как на исключение органических причин obsessively-compulsive симптоматики, так и на оценку безопасности лекарственной терапии.

Золотым стандартом диагностики ОКР и оценки тяжести данного расстройства является шкала Йеля — Брауна, которая содержит перечень всех основных obsessions и compulsions с возможностью оценивать их тяжесть [21].

Коморбидность ОКР с другими психическими расстройствами

Obsessively-compulsive расстройство обнаруживает тесные коморбидные связи с целым рядом психических расстройств, что, с одной стороны, определяет сложности диагностики и дифференциального диагноза, а с другой — затрудняет подбор терапии. Так, по обобщенным данным Ruscio [3] и Katzman [22], коморбидные тревожные расстройства выявляются у 42,7 % пациентов с ОКР, а аффективные расстройства — у 37,1 %. Кроме того, значимой проблемой является высокая частота злоупотребления различными психоактивными веществами, в том числе и в целях самолечения, что в некоторых случаях выявляется у 60 % всех пациентов [23].

Особо трудным для диагностики является вариант коморбидности между ОКР и биполярным аффективным расстройством (БАР). Представленность БАР при ОКР традиционно считалась относительно небольшой, однако согласно современным данным частота БАР может достигать 50 %, а ОКР может отмечаться примерно у 20 % всех пациентов с БАР [24, 25]. Тем не менее представленные данные заслуживают осторожной интерпретации с клинической точки зрения в связи с тем, что в современных исследованиях в качестве ОКР могут трактоваться типичные для аффективных фаз руминативные комплексы. Данный тезис находит подтверждения и в современных клинических исследованиях, обнаруживающих перемежающийся характер (intermittent course) симптоматики ОКР при БАР [26].

Высока степень коморбидности ОКР с расстройствами шизофренического спектра. В метаанализе Swets и соавторов было показано, что 12–14 % пациентов с шизофренией также в полной мере соответствуют критериям ОКР, в то время как расстройства ОКР спектра отмечаются у 30 % пациентов с шизофренией [27]. Несмотря на традиционное представление о том, что obsessively-compulsive симптоматика не является клиническим признаком шизофрении, современные данные свидетельствуют о более сложном характере взаимоотношений между шизофренической симптоматикой и ОКР [28]. Obsessively-compulsive расстройство и шизофрения могут иметь общие факторы риска, например, генетические, служить соответственно факторами риска возникновения друг друга и т. п. Кроме того, некоторые препараты для лечения шизофрении, в первую очередь клозапин, могут способствовать манифестации ОКР [29].

Дифференциальный диагноз ОКР с другими психическими расстройствами

Сложность клинической картины ОКР и высокая доля коморбидности с другими психическими расстройствами обосновывает необходимость тщательного дифференциально-диагностического поиска при выявлении симптомов, сходных с ОКР. В целом, согласно данным литературы, дифференциальный диагноз необходимо проводить при следующих состояниях [30–33]:

- тревожно-фобические расстройства, в первую очередь генерализованное тревожное расстройство (ГТР). В отличие от опасений при тревожных расстройствах, obsessions при ОКР имеют более нелепое или иррациональное содержание;
- расстройства аффективного спектра (монополярная депрессия, депрессивные фазы БАР). Руминативные симптомокомплексы, свойственные депрессиям, обычно конгруентны аффекту и отражают идеаторный комплекс депрессии — чувство безнадежности, вины. Обычно депрессивные руминации не сопровождаются компульсивным поведением и не воспринимаются как чуждые для пациента;
- тики. Для тиков характерно внезапное, повторяющееся неритмичное движение ограниченных

мышечных групп, которое носит бессознательный характер и в отличие от компульсий не является ответом на тягостные мысли или образы;

- ананкастное (обсессивно-компульсивное) расстройство личности. Обычно пациенты с ананкастным расстройством личности не испытывают значимого дискомфорта от свойственного им перфекционизма и повторного контроля, а также не склонны к стереотипному повторению ритуализированных действий;
- расстройства пищевого поведения. Для ОКР нехарактерно искажение образа собственного тела, а обсессии связаны не только с пищевым поведением и страхом набрать вес;
- импульсивные действия при расстройствах влечений. Ключевым критерием разграничения с расстройствами влечений — отсутствие непосредственного чувства удовольствия от совершения компульсивного действия. Компульсивное поведение сопряжено с положительными эмоциями исключительно в свете снижения тягостных переживаний, вызванных обсессиями;
- стереотипное поведение при расстройствах аутистического спектра. Для расстройств аутистического спектра нехарактерно наличие обсессий. В свою очередь, ритуализированное поведение при расстройствах аутистического спектра не направлено на снижение внутреннего напряжения;
- психотические состояния в рамках расстройств шизофренического спектра. Ключевую роль в дифференциальном диагнозе играет отсутствие других признаков психоза (галлюцинации, дезорганизованное мышление). Идеаторное содержание при ОКР ограничивается убежденностью в истинности имеющихся навязчивых опасений.

Терапия ОКР

Трициклический антидепрессант кломипрамин исторически был первым лекарственным препаратом, продемонстрировавшим достоверную эффективность при ОКР, однако в настоящее время ниша для его применения в существенной степени сузилась, что связано с достоверно худшей переносимостью по сравнению с СИОЗС и риском жизнеугрожающих побочных эффектов, таких как сердечные аритмии и провокация судорожной активности [34, 35]. Длительное время существовавшее представление о большей эффективности кломипрамина по сравнению с СИОЗС было опровергнуто в исследовании Mundo, где было показано, что некоторые СИОЗС, в первую очередь флувоксамин, имеют сопоставимую эффективность, однако переносятся лучше [36]. Тем не менее высокие дозы кломипрамина, в том числе вводимые внутривенно, до сих пор рассматриваются в качестве перспективной и наиболее доказанной терапии резистентного ОКР [37].

Согласно современным клиническим рекомендациям, первой линией терапии ОКР являются антидепрессанты из группы СИОЗС и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). По консенсусным данным, при легком или умеренно тяжелом течении ОКР следует выбирать какой-либо из представленных методов, в то время как комбинация КПТ и СИОЗС предпочтительна

для более тяжелых пациентов, а также для пациентов, не ответивших на терапию одним из обсуждаемых методов по отдельности [5]. В связи с отсутствием значимых различий эффективности между КПТ и СИОЗС выбор метода должен опираться на анамнестические данные и предпочтения пациента.

В число маркеров предпочтительного выбора КПТ на первичном этапе входят следующие:

- предпочтение пациента в отношении КПТ;
- отсутствие коморбидных психических расстройств, требующих медикаментозного лечения;
- применение СИОЗС имеет противопоказания (например, при наличии коморбидного БАР или беременности);
- детский возраст;
- предшествующий хороший ответ на КПТ.

Использование СИОЗС предпочтительно в следующих ситуациях:

- пациент предпочитает лекарственную терапию;
- выраженность симптоматики мешает адекватному проведению КПТ;
- у пациента есть коморбидные расстройства, для терапии которых желательна назначение антидепрессантов (например, депрессия);
- КПТ недоступна организационно или в связи со стоимостью;
- предшествующий хороший ответ на СИОЗС.

Выбор препаратов из класса СИОЗС в качестве первой линии психофармакотерапии ОКР связан с их оптимальным профилем эффективности и безопасности. В долгосрочной перспективе различные антидепрессанты из класса СИОЗС демонстрируют сопоставимую эффективность, но несколько отличаются друг от друга в плане переносимости [38]. В связи с этим выбор препарата для терапии ОКР должен ориентироваться не на преимущество в клиническом эффекте, а на профиль побочных эффектов и переносимости.

Общепризнанным фактом является необходимость использования для терапии ОКР более высоких доз СИОЗС по сравнению с таковыми при депрессиях и тревожных расстройствах [35, 39, 40]. В связи с этим у большинства пациентов рекомендована постепенная титрация дозировок СИОЗС к верхней границе. Также существуют ограниченные данные об эффективности супратерапевтических доз СИОЗС (например, до 40 мг эсциталопрама или 450 мг флувоксамина суточно) [41], однако данный подход используется ограниченно как из-за предварительного характера доказательств, так и в связи с очевидным нарушением требований инструкции к применению обсуждаемых препаратов. Такой же общепризнанной является необходимость длительной терапии СИОЗС (до шести месяцев для формирования вывода об эффективности препарата).

Несмотря на последний тезис, накапливаются данные о том, что ответ на терапию СИОЗС может развиваться раньше. Так, по данным метаанализа Issari и соавторов [42], уже спустя 2 недели после начала терапии группа СИОЗС достоверно отличалась от группы плацебо. Дополнительно наличие быстрого ответа показано в исследовании J. Braga и соавторов, которые сравнивали эффективность флувоксамина и сертралина при ОКР. Авторы убедительно показали, что помимо более высокой частоты ответа

при применении флувоксамина ранняя терапевтическая динамика является достоверным предиктором курсового ответа на терапию с чувствительностью 77 % и специфичностью 85,7 % [43]. В связи с этим может быть рекомендована более ранняя оценка наличия/отсутствия эффекта терапии.

Тем не менее в реальной клинической практике большинство пациентов принимают высокие дозы СИОЗС в течение длительного времени. По этой причине ключевую роль в успешной терапии играет приверженность лечению [44]. Согласно данным недавнего систематического обзора, побочные эффекты антидепрессантов служат основной причиной недостаточной приверженности пациентов терапии [45]. Тремя наиболее значимыми группами побочных эффектов, ассоциированных с приемом СИОЗС, являются гастроинтестинальный дискомфорт, провокация тревоги и инсомнии, а также сексуальная дисфункция (сниженное либидо, отложенный оргазм, реже — нарушение потенции у мужчин) [46, 47].

По данным А.С. Аведисовой, нарушения в области сексуальной сферы служат одним из наиболее важных предикторов отказа от приема психофармакотерапии [48]. В той или иной мере все СИОЗС вызывают сексуальную дисфункцию, однако риск между ними существенно различается. Так, в исследовании А. Serretti было показано, что реже всего сексуальную дисфункцию вызывает флувоксамин (лишь в 3,27 % случаев по сравнению с 3,44 % случаев эсциталопрама, 16,8 % пароксетина и 27,4 % сертралина) [49]. С учетом этих данных флувоксамин может быть рассмотрен в качестве первой линии для тех пациентов с ОКР, которым важно сохранение сексуальной функции.

Усиление/появление тревоги или инсомнии также относится к числу наиболее значимых побочных эффектов при применении СИОЗС. Они служат частой причиной отказа от терапии в первые дни применения СИОЗС, несмотря на относительно более легкую возможность купировать данные побочные эффекты с помощью гипнотиков, транквилизаторов или препаратов с седативным действием. Флувоксамин также обнаруживает преимущество в отношении развития данных нежелательных явлений в связи с тем, что в наименьшей степени среди всех СИОЗС активизирует выраженность тревоги в первые дни применения [50]. Более того, поскольку флувоксамин способен ингибировать распад мелатонина в печени, отмечается его высокая эффективность в коррекции диссомнических нарушений у пациентов с депрессивными расстройствами [51, 52].

По-видимому, именно с неспецифической активацией в первые дни терапии связано неоднократно описанное в литературе усиление суицидальных мыслей [53]. Отметим, что данный эффект является неспецифическим и само по себе длительное применение СИОЗС не приводит к повышению суицидального риска, что подтверждено в масштабных популяционных исследованиях [54].

Доступные в настоящее время стратегии повышения эффективности серотонинергических препаратов при терапевтически рефрактерных случаях ОКР направлены на две нейромедиаторные системы — дофаминергическую и глутаматергическую [35]. Соответственно этому назначают либо препараты антипсихотического

ряда, либо модуляторы глутаматергической системы (мемантин, ламотриджин и др.) [35].

Среди антипсихотиков в качестве добавления к СИОЗС наибольшее предпочтение отдают препаратам второго и третьего поколений, в первую очередь рисперидону и арипипразолу [35, 40], несколько реже используют типичные антипсихотики, такие как галоперидол или труклуоперазин. Хорошую эффективность также продемонстрировал недоступный в настоящее время нейролептик пимозид. Однако следует учитывать, что применение атипичных антипсихотиков с высоким отношением блокады 5-HT_{2A}/D₂ (в первую очередь, клозапина), согласно доступным данным, может приводить к усилению навязчивостей, что является аргументом против их назначения при ОКР [29].

Среди глутаматергических препаратов наибольшая доказательная база в отношении ОКР в настоящее время есть у мемантина. Его эффективность при сочетании с базисной терапией СИОЗС была показана в метаанализе [55].

По-видимому, использование указанных выше атипичных антипсихотиков и глутаматергических препаратов находится в приоритете у пациентов с коморбидными БАР и ОКР. Во всяком случае, доступные рандомизированные клинические исследования свидетельствуют в пользу эффективности и безопасности аугментирующей терапии СИОЗС такими препаратами, как мемантин, рисперидон, арипипразол и кветиапин [26].

Еще одной важной проблемой является терапия ОКР у лиц детского и подросткового возраста. Как уже было указано выше, одним из предпочтительных подходов для данной популяции является применение КПТ, однако при его недоступности или неэффективности необходима психофармакотерапия. Согласно действующим инструкциям, в возрасте до 18 лет возможно назначение двух препаратов из класса СИОЗС — сертралина (с 6 лет) и флувоксамина (с 8 лет). При применении СИОЗС у пациентов детского возраста следует учитывать риск активации бессонницы и усиления суицидальных мыслей, несколько более высокий, чем в общей популяции [56]. В то же время данные Т. Lagerberg демонстрируют, что среди пациентов в возрасте от 6 до 59 лет ($n = 538\ 577$), получавших лечение препаратами группы СИОЗС (в том числе флувоксамином и сертралином), не было отмечено корреляции между использованием антидепрессантов указанной группы и увеличением риска суицидального поведения [54].

При неэффективности лекарственной терапии, в том числе и комбинированной, существует ряд методов немедикаментозной биологической терапии, которые позволяют преодолеть резистентность. Среди них ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция [57, 58], глубокая мозговая стимуляция [59] и нейрохирургические вмешательства, например, передняя цингулотомия [60, 61].

Обобщая доступные научные данные, возможно выделить основные проблемы и причины недостаточной эффективности терапии ОКР, которые отмечают в рутинной клинической практике [5, 13, 62–64]:

- низкая приверженность пациентов лечению ОКР, на которую могут влиять переносимость и длительность терапии;

- несвоевременное назначение СИОЗС, являющихся препаратами терапии первой линии, что может повлечь за собой отсутствие желаемого клинического эффекта и ухудшение прогноза заболевания;
- использование малых и средних диапазонов терапевтических доз СИОЗС, что не является клинически оправданным;
- недостаточная длительность курса терапии СИОЗС (менее 6 месяцев), приводящая к ошибочному мнению о неэффективности терапии;
- необоснованно раннее завершение поддерживающей терапии ОКР (меньше 12–24 месяцев) после достижения клинического эффекта, что повышает риск возникновения рецидива заболевания;
- назначение кломипрамина до того, как показана неэффективность нескольких курсов разных СИОЗС (например, флувоксамина или сертралина);
- назначение антипсихотиков в высоких дозах в качестве монотерапии и/или без предшествующего курса СИОЗС;
- использование типичных антипсихотиков (за исключением пимозида или малых доз галоперидола);
- использование транквилизаторов в монотерапии или длительное время;
- лечение резистентных случаев ОКР только с помощью психофармакотерапии без использования КПТ;
- комбинирование двух и более препаратов с серотонинергическим действием;

- госпитализация пациента без признаков резистентности или угрозы для его жизни и здоровья;
- использование дополнительных препаратов с недоказанной эффективностью при ОКР.

Заключение

Обсессивно-компульсивное расстройство является достаточно широко распространенным хроническим психическим расстройством, дискуссии на тему диагностики, дифференциального диагноза и подходов к терапии которого продолжаются до сих пор. В то же время данные об актуальной распространенности ОКР в Российской Федерации, диагностических и терапевтических подходах, приверженности клиническим рекомендациям ограничены, что требует дополнительных исследований, в том числе с применением методов онлайн анкетирования.

Таким образом, выбор препарата для терапии ОКР должен ориентироваться не на преимущество в клиническом эффекте, а на профиль побочных эффектов и переносимость с учетом действующих клинических рекомендаций. В этом аспекте препарат флувоксамин имеет ряд клинических преимуществ (низкая вероятность развития сексуальной дисфункции, усиления тревоги в начале терапии и возникновения жизнеугрожающих побочных эффектов), что позволяет рассматривать его в качестве препарата для терапии первой линии ОКР у пациентов с 8 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития. Статистическая классификация // МКБ-11. – М.: КДУ: Университетская книга, 2021. – 432 с. – <https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0143>
2. Kessler R.C. Psychiatric epidemiology: selected recent advances and future directions // Bulletin of the World Health Organization. – 2000. – Vol. 78 (4). – Pp. 464–474.
3. Ruscio A.M., Stein D.J., Chiu W.T., Kessler R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication // Molecular Psychiatry. – 2010. – Vol. 15 (1). – Pp. 53–63. – <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>
4. Чуркин А.А., Творогова Н.А. Распространенность психических расстройств в Российской Федерации в 2008 г. // Российский психиатрический журнал. – 2009. – № 4. – С. 35–40. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-psihicheskikh-rasstroystv-v-rossiyskoy-federatsii-v-2008-g> (дата обращения 04.09.2024).
5. Stein D.J., Costa D.L.C., Lochner C. et al. Obsessive-compulsive disorder // Nature reviews. Disease primers. – 2019. – Vol. 5 (1). – Art. 52. – <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>
6. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей психиатров // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 2. – С. 2–15. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
7. Менделевич В.Д., Каток А.А., Бейбалаева Т.З., Капралов А.А., Абакаров Р.Р. Диссоциация, «ОКР наоборот» и несостоявшаяся шизофрения. Случай Алсу Б. // Неврологический вестник. – 2023. – Т. LV, № 4. – С. 35–49. – <https://doi.org/10.17816/nb624043>
8. Osland S., Arnold P.D., Pringsheim T. The prevalence of diagnosed obsessive compulsive disorder and associated comorbidities: A population-based Canadian study. Psychiatry research. – 2018. – Vol. 268. – Pp. 137–142. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.018>
9. Karno M., Golding J. Obsessive-compulsive disorder. In: Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic catchment area study. L.N. Robins and D.A. Regier (eds). – New York: Free Press, 1990. – Pp. 204–219.
10. Kochar N., Ip S., Vardanega V. et al. A cost-of-illness analysis of the economic burden of obsessive-compulsive disorder in the United Kingdom // Comprehensive Psychiatry. – 2023. – Vol. 127. – Art. 152422. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2023.152422>
11. Менделевич В.Д. МКБ-11 (психиатрический раздел): кто лучше диагностирует – тот лучше лечит? // Неврологический вестник. – 2022. – Т. LIV, № 3. – С. 5–10. – <https://doi.org/10.17816/nb108994>
12. Сиволоп Ю.П., Портнова А.А. МКБ-11: рутинный диагностический инструмент без сиюминутной классической психопатологии прошлого // Неврологический вестник. – 2022. – Т. LIV, № 3. – С. 96–101. – <https://doi.org/10.17816/nb109313>
13. Петелин Д.С., Гамирова А.Н., Сорокина О.Ю. и др. Диагностика и терапия расстройств обсессивно-компульсивного спектра в общей медицинской и неврологической практике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – № 15 (2). – С. 98–105. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-98-105>

REFERENCES

1. Glava 06. Psihicheskie i povedencheskie rasstrojstva i narusenija nejropsihicheskogo razvitija. Statisticheskaja klassifikacija // MKB-11. – M.: KDU: Universitetskaja kniga, 2021. – 432 s. – <https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0143>
2. Kessler R.C. Psychiatric epidemiology: selected recent advances and future directions // Bulletin of the World Health Organization. – 2000. – Vol. 78 (4). – Pp. 464–474.
3. Ruscio A.M., Stein D.J., Chiu W.T., Kessler R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication // Molecular Psychiatry. – 2010. – Vol. 15 (1). – Pp. 53–63. – <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>
4. Churkin A.A., Tvorogova N.A. Rasprostranennost' psihicheskikh rasstrojstv v Rossijskoj Federacii v 2008 g. // Rossijskij psihiatricheskij zhurnal. – 2009. – № 4. – С. 35–40. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-psihicheskikh-rasstroystv-v-rossiyskoy-federatsii-v-2008-g> (data obrashhenija 04.09.2024).
5. Stein D.J., Costa D.L.C., Lochner C. et al. Obsessive-compulsive disorder // Nature reviews. Disease primers. – 2019. – Vol. 5 (1). – Art. 52. – <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>
6. Neznanov N.G., Martynihin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapija trevoznykh rasstrojstv v Rossijskoj Federacii: rezul'taty oprosa vrachej psihiatrov // Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2017. – № 2. – С. 2–15. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
7. Mendelevich V.D., Katok A.A., Bejbalaeva T.Z., Kapralov A.A., Abakarov R.R. Dissociacija, «OKR naoborot» i nesostojavshajasja shizofrenija. Sluchaj Alsu B. // Nevrologicheskij vestnik. – 2023. – T. LV, № 4. – С. 35–49. – <https://doi.org/10.17816/nb624043>
8. Osland S., Arnold P.D., Pringsheim T. The prevalence of diagnosed obsessive compulsive disorder and associated comorbidities: A population-based Canadian study. Psychiatry research. – 2018. – Vol. 268. – Pp. 137–142. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.018>
9. Karno M., Golding J. Obsessive-compulsive disorder. In: Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic catchment area study. L.N. Robins and D.A. Regier (eds). – New York: Free Press, 1990. – Pp. 204–219.
10. Kochar N., Ip S., Vardanega V. et al. A cost-of-illness analysis of the economic burden of obsessive-compulsive disorder in the United Kingdom // Comprehensive Psychiatry. – 2023. – Vol. 127. – Art. 152422. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2023.152422>
11. Mendelevich V.D. MKB-11 (psihiatricheskij razdel): kto luchshe diagnostiruet – tot luchshe lechit? // Nevrologicheskij vestnik. – 2022. – T. LIV, № 3. – С. 5–10. – <https://doi.org/10.17816/nb108994>
12. Sivolap Ju.P., Portnova A.A. MKB-11: rutinnij diagnosticheskij instrument bez sijanija klassicheskoj psihopatologii proshlogo // Nevrologicheskij vestnik. – 2022. – T. LIV, № 3. – С. 96–101. – <https://doi.org/10.17816/nb109313>
13. Petelin D.S., Gamirova A.N., Sorokina O.Ju. i dr. Diagnostika i terapija rasstrojstv obsessivno-kompul'sivnogo spektra v obshhemedicinskoj i nevrologicheskij praktike // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2023. – № 15 (2). – С. 98–105. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-98-105>

14. Менделевич В.Д., Габутдинов К.А., Руженкова В.В. Хординг (патологическое накопительство): новый диагноз против традиционной интерпретации. Случай Артема Л. // *Неврологический вестник*. – 2023. – Т. LV, № 1. – С. 65–78. – <https://doi.org/10.17816/nb262939>
15. Медведев В.Э. Диморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 49–55. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-49-55>
16. Медведев В.Э. Диморфическое расстройство: гетерогенные факторы риска и клинико-динамические характеристики // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2021. – № 2. – С. 29–36.
17. Hollander E., Kwon J.H., Stein D.J. et al. Obsessive-compulsive and spectrum disorders: overview and quality of life issues // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57 (8). – Pp. 3–6.
18. Costa D.L. da C., de Campos A.P., Pereira C.A. de B. et al. Latency to treatment seeking in patients with obsessive-compulsive disorder: Results from a large multicenter clinical sample // *Psychiatry Research*. – 2022. – Vol. 312. – Art. 114567. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114567>
19. Perez M.I., Limon D.L., Candelari A.E. et al. Obsessive-compulsive disorder misdiagnosis among mental healthcare providers in Latin America // *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. – 2022. – Vol. 32. – Art. 100693. – <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2021.100693>
20. Fenske J.N., Petersen K. Obsessive-compulsive disorder: Diagnosis and management // *American family physician*. – 2015. – Vol. 92 (10). – Pp. 896–903.
21. Goodman W.K. et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. II. Validity // *Archives of General Psychiatry*. – 1989. – Vol. 46 (11). – Pp. 1012–1016. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110054008>
22. Katzman M.A., Bleau P., the Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders // *BMC Psychiatry*. – 2014. – Vol. 14 (1). – Art. S1. – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>
23. Virtanen S., Kuja-Halkola, R., Sidorchuk, A. et al. Association of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive symptoms with substance misuse in 2 longitudinal cohorts in Sweden // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5 (6). – e2214779. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14779>
24. Domingues-Castro M.S. et al. Bipolar disorder comorbidity in patients with obsessive-compulsive disorder: Prevalence and predictors // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 256. – Pp. 324–330. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.018>
25. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostukova E.G. et al. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 155. – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.029>
26. de Filippis R., Aguglia A., Costanza A. et al. Obsessive-compulsive disorder as an epiphenomenon of comorbid bipolar disorder? An updated systematic review // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – Vol. 13 (5). – Art. 1230. – <https://doi.org/10.3390/jcm13051230>
27. Swets M., Dekker J., van Emmerik-van Oortmerssen K., Smid G.E., Smit F., de Haan L. et al. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates // *Schizophrenia Research*. – 2014. – Vol. 152. – Pp. 458–468. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.033>
28. Sharma L.P., Reddy Y.C.J. Obsessive-compulsive disorder comorbid with schizophrenia and bipolar disorder // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 61(1). – Pp. S140–S148. – https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry.527_18
29. Андриенко Е.В., Мосолова Е.С. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клоzapина (алгоритм коррекции) // *Современная терапия психических расстройств*. – 2023. – № 3. – С. 22–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
30. Rasmussen S.A., Eisen J.L. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1992. – Vol. 53. – Pp. 4–10.
31. Мосолов С.Н. Обсессивно-компульсивное расстройство (диагностика, клиника, терапия): монография. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 56 с.
32. Paula-Pérez I. Differential diagnosis between obsessive compulsive disorder and restrictive and repetitive behavioural patterns, activities and interests in autism spectrum disorders // *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*. – 2013. – Vol. 6 (4). – Pp. 178–186. – <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.07.005>
33. Сиволоп Ю.П. Паническое расстройство: клинические феномены и возможности терапии // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117 (4). – С. 112–116.
34. Piccinelli M., Pini S., Bellantuono C., Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review // *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*. – 1995. – Vol. 166 (4). – Pp. 424–443. – <https://doi.org/10.1192/bjp.166.4.424>
35. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders // *The World Journal of Biological Psychiatry: the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 79–117. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>
36. Mundo E., Rouillon F., Figuera M.L., Stigler M. Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine // *Human psychopharmacology*. – 2001. – Vol. 16 (6). – Pp. 461–468. – <https://doi.org/10.1002/hup.317>
37. Karamah W.K., Khani M. Intravenous Clomipramine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder [published correction appears in *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19 (10). – pwy031. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw031>] // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 19 (2). – pvy084. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw084>
14. Mendelevich V.D., Gabutdinov K.A., Ruzhenkova V.V. Hording (patologicheskoe nakopitel'stvo): novyj diagnoz protiv tradicionnoj interpretacii. Sluchaj Artojoma L. // *Nevrologicheskij vestnik*. – 2023. – T. LV, № 1. – S. 65–78. – <https://doi.org/10.17816/nb262939>
15. Medvedev V.Je. Dismorficheskoe rasstrojstvo: klinicheskaja i nozologicheskaja geterogenost' // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2016. – T. 8, № 1. – S. 49–55. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-49-55>
16. Medvedev V.Je. Dismorficheskoe rasstrojstvo: geterogennye faktory riska i kliniko-dinamicheskie karakteristiki // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. – 2021. – № 2. – S. 29–36.
17. Hollander E., Kwon J.H., Stein D.J. et al. Obsessive-compulsive and spectrum disorders: overview and quality of life issues // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57 (8). – Pp. 3–6.
18. Costa D.L. da C., de Campos A.P., Pereira C.A. de B. et al. Latency to treatment seeking in patients with obsessive-compulsive disorder: Results from a large multicenter clinical sample // *Psychiatry Research*. – 2022. – Vol. 312. – Art. 114567. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114567>
19. Perez M.I., Limon D.L., Candelari A.E. et al. Obsessive-compulsive disorder misdiagnosis among mental healthcare providers in Latin America // *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. – 2022. – Vol. 32. – Art. 100693. – <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2021.100693>
20. Fenske J.N., Petersen K. Obsessive-compulsive disorder: Diagnosis and management // *American family physician*. – 2015. – Vol. 92 (10). – Pp. 896–903.
21. Goodman W.K. et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. II. Validity // *Archives of General Psychiatry*. – 1989. – Vol. 46 (11). – Pp. 1012–1016. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110054008>
22. Katzman M.A., Bleau P., the Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders // *BMC Psychiatry*. – 2014. – Vol. 14 (1). – Art. S1. – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>
23. Virtanen S., Kuja-Halkola, R., Sidorchuk, A. et al. Association of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive symptoms with substance misuse in 2 longitudinal cohorts in Sweden // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5 (6). – e2214779. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14779>
24. Domingues-Castro M.S. et al. Bipolar disorder comorbidity in patients with obsessive-compulsive disorder: Prevalence and predictors // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 256. – Pp. 324–330. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.018>
25. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostukova E.G. et al. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 155. – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.029>
26. de Filippis R., Aguglia A., Costanza A. et al. Obsessive-compulsive disorder as an epiphenomenon of comorbid bipolar disorder? An updated systematic review // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – Vol. 13 (5). – Art. 1230. – <https://doi.org/10.3390/jcm13051230>
27. Swets M., Dekker J., van Emmerik-van Oortmerssen K., Smid G.E., Smit F., de Haan L. et al. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates // *Schizophrenia Research*. – 2014. – Vol. 152. – Pp. 458–468. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.033>
28. Sharma L.P., Reddy Y.C.J. Obsessive-compulsive disorder comorbid with schizophrenia and bipolar disorder // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 61(1). – Pp. S140–S148. – https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry.527_18
29. Andrienko E.V., Mosolova E.S. Obsessivno-kompul'sivnaja simptomatika, inducirovannaja primeneniem klozapina (algoritm korrekcii) // *Sovremennaja Terapija Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2023. – № 3. – S. 22–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
30. Rasmussen S.A., Eisen J.L. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1992. – Vol. 53. – Pp. 4–10.
31. Mosolov S.N. Obsessivno-kompul'sivnoe rasstrojstvo (diagnostika, klinika, terapija): monografija. – M.: BINOM. Laboratorija znaniy, 2005. – 56 s.
32. Paula-Pérez I. Differential diagnosis between obsessive compulsive disorder and restrictive and repetitive behavioural patterns, activities and interests in autism spectrum disorders // *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*. – 2013. – Vol. 6 (4). – Pp. 178–186. – <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.07.005>
33. Sivolap Ju.P. Panicheskoe rasstrojstvo: klinicheskije fenomeny i vozmozhnosti terapii // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2017. – T. 117 (4). – S. 112–116.
34. Piccinelli M., Pini S., Bellantuono C., Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review // *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*. – 1995. – Vol. 166 (4). – Pp. 424–443. – <https://doi.org/10.1192/bjp.166.4.424>
35. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders // *The World Journal of Biological Psychiatry: the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 79–117. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>
36. Mundo E., Rouillon F., Figuera M.L., Stigler M. Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine // *Human psychopharmacology*. – 2001. – Vol. 16 (6). – Pp. 461–468. – <https://doi.org/10.1002/hup.317>
37. Karamah W.K., Khani M. Intravenous Clomipramine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder [published correction appears in *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19 (10). – pwy031. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw031>] // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 19 (2). – pvy084. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw084>

38. Bloch M.H., McGuire J., Landeros-Weisenberger A., Leckman J.F., Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15 (8). – Pp. 850–855. – <https://doi.org/10.1038/mp.2009.50>
39. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for obsessive-compulsive disorder, 2007. – Available at: <https://psychia-tryonline.org/guideline> (accessed October 4, 2024).
40. Российское общество психиатров. Клинические рекомендации. Обсессивно-компульсивное расстройство, 2019. – URL: <https://psychiatr.ru/download/4318?view=1&name=%D0%9A%D0%A0+%D0%9E%D0%9A%D0%A0.pdf> (accessed October 4, 2024).
41. Ninan P.T., Koran L.M., Kiev A. et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67 (1). – Pp. 15–22. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0103>
42. Issari Y. et al. Early onset of response with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (5). – Pp. e605–e611.
43. Brar J., Sidana A., Chauhan N., Bajaj M.K. Effect of sertraline and fluvoxamine on quality of life in patients with obsessive-compulsive disorder: A 12-week interventional study // *Industrial Psychiatry Journal*. – 2022. – Vol. 31 (1). – Pp. 26–30. – https://doi.org/10.4103/ijpi.ijpi_133_21
44. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Проблемы клинической оценки переносимости терапии психотропными препаратами // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 17–20.
45. Niarchou E., Roberts L.H., Naughton B.D. What is the impact of antidepressant side effects on medication adherence among adult patients diagnosed with depressive disorder: A systematic review // *Journal of Psychopharmacology*. – 2024. – Vol. 38 (2). – Pp. 127–136. – <https://doi.org/10.1177/02698811231224171>
46. Edinoff A.N., Akuly H.A., Hanna T.A. et al. Selective Serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review // *Neurology International*. – 2021. – Vol. 13 (3). – Pp. 387–401. – <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
47. Салахова А.И., Ягубов М.И. Сексуальная дисфункция при применении антидепрессантов у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами (алгоритм ведения и коррекции) // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 2. – С. 56–67. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>
48. Аведисова А.С. Побочные эффекты антидепрессантов, нарушающие сексуальные функции // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 322–329.
49. Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 29 (3). – Pp. 259–266. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a5233f>
50. Kasper S., Heiden A. Do SSRIs differ in their antidepressant efficacy // *Human psychopharmacology*. – 1996. – Vol. 10 (3). – Pp. S163–S172. – <https://doi.org/10.1002/hup.470100905>
51. Sunami E., Usuda K., Nishiyama Y., Otori T., Katsura K., Katayama Y. A Preliminary study of Fluvoxamine Maleate on depressive state and Serum Melatonin levels in patients after cerebral infarction // *Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 51 (10). – Pp. 1187–1193. – <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.6699>
52. Hao Y., et al. The Effect of fluvoxamine on sleep architecture of depressed patients with insomnia: An 8-week, open-label, baseline-controlled study // *Nature and Science of Sleep*. – 2019. – Vol. 11. – Pp. 291–300. – <https://doi.org/10.2147/NSS.S220947>
53. Pompili M., Serafini G., Innamorati M. et al. Antidepressants and suicide risk: A comprehensive overview // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2010. – Vol. 3 (9). – Pp. 2861–2883. – <https://doi.org/10.3390/ph3092861>
54. Lagerberg T., Fazel S., Sjölander A. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidal behaviour: a population-based cohort study // *Neuropsychopharmacology*. – 2022. – Vol. 47. – Pp. 817–823. – <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01179-z>
55. Modarresi A., Chaibakhsh S., Koulaeinejad N., Koupaei S.R. A systematic review and meta-analysis: Memantine augmentation in moderate to severe obsessive-compulsive disorder // *Psychiatry research*. – 2019. – Vol. 282. – Art. 112602. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112602>
56. Dwyer J.B., Bloch M.H. Antidepressants for pediatric patients // *Current Psychiatry*. – 2019. – Vol. 18 (9). – Pp. 26–42F.
57. Цукарзи Э.Э. Современные методы стимуляции мозга: достижения и перспективы применения // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 93–99.
58. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Масленников Н.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии / под ред. С.Н. Мосолова. – Иваново: Неурсофт, 2023. – 576 с.
59. Mar-Barrutia L., Real E., Segalás C. et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review of worldwide experience after 20 years // *World Journal of Psychiatry*. – 2021. – Vol. 11 (9). – Pp. 659–680. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i9.659>
60. Kim C.H., Chang J.W., Koo M.S. et al. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 107 (4). – Pp. 283–290. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00087.x>
61. Galkin M.V., Zaitsev O.S., Golanov A.V. et al. Gamma Knife capsulotomy for correction of obsessive-compulsive symptoms in a patient with schizophrenia: Case report // *Progress in Brain Research*. – 2022. – Vol. 272 (1). – Pp. 23–31. – <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2022.03.012>
62. Eddy K.T., Dutra L., Bradley R., Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder // *Clinical Psychology Review*. – 2004. – Vol. 24 (8). – Pp. 1011–1030. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.08.004>
63. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии обсессивно-компульсивного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 1. – С. 41–44.
64. Усов Г.М. Фармакотерапия обсессивно-компульсивного расстройства: фокус на флувоксамин (обзор литературы) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2020. – № 4. – С. 7–13.
38. Bloch M.H., McGuire J., Landeros-Weisenberger A., Leckman J.F., Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15 (8). – Pp. 850–855. – <https://doi.org/10.1038/mp.2009.50>
39. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for obsessive-compulsive disorder, 2007. – Available at: <https://psychia-tryonline.org/guideline> (accessed October 4, 2024).
40. Rossijskoe obshchestvo psixiatrov. Klinicheskie rekomendacii. Obsessivno-kompul'sivnoe rasstrojstvo, 2019. – URL: <https://psychiatr.ru/download/4318?view=1&name=%D0%9A%D0%A0+%D0%9E%D0%9A%D0%A0.pdf> (accessed October 4, 2024).
41. Ninan P.T., Koran L.M., Kiev A. et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67 (1). – Pp. 15–22. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0103>
42. Issari Y. et al. Early onset of response with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (5). – Pp. e605–e611.
43. Brar J., Sidana A., Chauhan N., Bajaj M.K. Effect of sertraline and fluvoxamine on quality of life in patients with obsessive-compulsive disorder: A 12-week interventional study // *Industrial Psychiatry Journal*. – 2022. – Vol. 31 (1). – Pp. 26–30. – https://doi.org/10.4103/ijpi.ijpi_133_21
44. Avedisova A.S., Ahapkin R.V. Problemy klinicheskoy ocenki perenosimosti terapii psixotropnymi preparatami // *Psixiatrija i psixofarmakoterapija*. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 17–20.
45. Niarchou E., Roberts L.H., Naughton B.D. What is the impact of antidepressant side effects on medication adherence among adult patients diagnosed with depressive disorder: A systematic review // *Journal of Psychopharmacology*. – 2024. – Vol. 38 (2). – Pp. 127–136. – <https://doi.org/10.1177/02698811231224171>
46. Edinoff A.N., Akuly H.A., Hanna T.A. et al. Selective Serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review // *Neurology International*. – 2021. – Vol. 13 (3). – Pp. 387–401. – <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
47. Salahova A.I., Jagubov M.I. Seksual'naja disfunkcija pri primenenii antidepressantov u pacientov s trevozhnymi i depressivnymi rasstrojstvami [algorithm vedenija i korekcii] // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2024. – № 2. – С. 56–67. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>
48. Avedisova A.S. Pobochnye jeffekty antidepressantov, narushajushhie seksual'nye funkcii // *Psixiatrija i psixofarmakoterapija*. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 322–329.
49. Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 29 (3). – Pp. 259–266. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a5233f>
50. Kasper S., Heiden A. Do SSRIs differ in their antidepressant efficacy // *Human psychopharmacology*. – 1996. – Vol. 10 (3). – Pp. S163–S172. – <https://doi.org/10.1002/hup.470100905>
51. Sunami E., Usuda K., Nishiyama Y., Otori T., Katsura K., Katayama Y. A Preliminary study of Fluvoxamine Maleate on depressive state and Serum Melatonin levels in patients after cerebral infarction // *Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 51 (10). – Pp. 1187–1193. – <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.6699>
52. Hao Y., et al. The Effect of fluvoxamine on sleep architecture of depressed patients with insomnia: An 8-week, open-label, baseline-controlled study // *Nature and Science of Sleep*. – 2019. – Vol. 11. – Pp. 291–300. – <https://doi.org/10.2147/NSS.S220947>
53. Pompili M., Serafini G., Innamorati M. et al. Antidepressants and suicide risk: A comprehensive overview // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2010. – Vol. 3 (9). – Pp. 2861–2883. – <https://doi.org/10.3390/ph3092861>
54. Lagerberg T., Fazel S., Sjölander A. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidal behaviour: a population-based cohort study // *Neuropsychopharmacology*. – 2022. – Vol. 47. – Pp. 817–823. – <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01179-z>
55. Modarresi A., Chaibakhsh S., Koulaeinejad N., Koupaei S.R. A systematic review and meta-analysis: Memantine augmentation in moderate to severe obsessive-compulsive disorder // *Psychiatry research*. – 2019. – Vol. 282. – Art. 112602. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112602>
56. Dwyer J.B., Bloch M.H. Antidepressants for pediatric patients // *Current Psychiatry*. – 2019. – Vol. 18 (9). – Pp. 26–42F.
57. Cukarzi Je.Je. Sovremennye metody stimuljacii mozga: dostizhenija i perspektivy primenienija // *Social'naja i klinicheskaja psixiatrija*. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 93–99.
58. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Maslenikov N.V. Primenenie transkranial'noj magnitnoj stimuljacii v psixiatrii / pod red. S.N. Mosolova. – Ivanovo: Neirosoft, 2023. – 576 s.
59. Mar-Barrutia L., Real E., Segalás C. et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review of worldwide experience after 20 years // *World Journal of Psychiatry*. – 2021. – Vol. 11 (9). – Pp. 659–680. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i9.659>
60. Kim C.H., Chang J.W., Koo M.S. et al. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 107 (4). – Pp. 283–290. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00087.x>
61. Galkin M.V., Zaitsev O.S., Golanov A.V. et al. Gamma Knife capsulotomy for correction of obsessive-compulsive symptoms in a patient with schizophrenia: Case report // *Progress in Brain Research*. – 2022. – Vol. 272 (1). – Pp. 23–31. – <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2022.03.012>
62. Eddy K.T., Dutra L., Bradley R., Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder // *Clinical Psychology Review*. – 2004. – Vol. 24 (8). – Pp. 1011–1030. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.08.004>
63. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Algoritm biologicheskoy terapii obsessivno-kompul'sivnogo rasstrojstva // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2013. – № 1. – С. 41–44.
64. Usov G.M. Farmakoterapija obsessivno-kompul'sivnogo rasstrojstva: fokus na fluvoksamin (obzor literatury) // *Psixiatrija i psixofarmakoterapija*. – 2020. – № 4. – С. 7–13.

Диагностика и терапия поздних дискинезий

Современная терапия психических расстройств. —
2024. — № 4. — С. 77–84.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.60.92.008

Д.В. Первая

Клиника психиатрии и психотерапии «Майндсет», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Поздние дискинезии (ПД) являются обременяющим фактором в жизни пациентов, поскольку в большинстве случаев они необратимы. Распространенность ПД составляет 25,3 %, причем у пациентов, принимающих антипсихотики второго поколения, показатели ниже по сравнению с пациентами, принимающими антипсихотики первого поколения. С появлением новых препаратов из группы ингибиторов везикулярного транспортера моноаминов типа 2 (ВТМ-2) возникла возможность корректировать данный синдром. Представителем этой группы является тетрабеназин — единственный препарат группы, доступный в России. В статье представлен обзор опыта диагностики и профилактики ПД и проведен анализ терапии ПД на основании четырех исследований, из которых два рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), одно ретроспективное исследование и один систематический обзор с метаанализом. Публикации были собраны в июле 2024 г. из баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Поиск источников литературы осуществлялся по комбинации ключевых слов: тетрабеназин, ингибиторы везикулярного транспортера моноаминов типа 2, ВТМ-2, лечение поздних дискинезий, лечение тардивных дискинезий; *tetrabenazine, vesicular monoamine transporter 2 inhibitors, VMAT-2, treatment of tardive dyskinesias, treatment of tardive syndrome; tardive dyskinesias + tetrabenazine*. Поиск осуществлялся на английском и русском языках с использованием синонимов ключевых слов, а также с применением сети MeSH для PubMed. При первичном отборе было найдено 72 исследования. Было выявлено, что одним из важнейших этапов терапии ПД является предупреждение данного синдрома с помощью корректировки модифицируемых факторов риска. На третьей линии терапии может быть использован тетрабеназин дополнительно к основной терапии. Исследования, посвященные изучению тетрабеназина, малочисленны. По данным двух РКИ, при приеме тетрабеназина наблюдалась редукция симптоматики ПД; по результатам ретроспективного исследования на небольшой выборке пациентов также было выявлено улучшение по шкале CGI. Все проведенные исследования имели значительные методологические ограничения и высокую вероятность систематической ошибки. Относительно остальных вариантов лечения также не было найдено доказательной базы. В обзоре приведена информация о диагностике и классификации ПД. По результатам данного исследования сделаны следующие выводы: профилактика ПД должна предшествовать каждому случаю назначения антипсихотиков, существует алгоритм терапии ПД, в котором тетрабеназин является препаратом третьей линии терапии и может быть использован в качестве дополнения для коррекции ПД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тетрабеназин, ингибиторы везикулярного транспортера моноаминов типа 2, ВТМ-2, лечение поздних дискинезий, лечение тардивных дискинезий

КОНТАКТЫ: Первая Диана Владимировна, diana.pervaya@gmail.com, ORCID: 0009-0005-2787-1070

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Первая Д.В. Диагностика и терапия поздних дискинезий // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 77–84. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.60.92.008

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosics and Therapy of Tardive Dyskinesias (Syndrome)

D.V. Pervaya

Mindset Clinic of Psychiatry and Psychotherapy, Moscow, Russia

SUMMARY

Tardive dyskinesias (TD) are a burden in the lives of the patients, because they are, in most cases, irreversible. The prevalence of TD is 25.3 % with lower rates observed in patients taking second-generation antipsychotics than in those taking first-generation antipsychotics. The emergence of new drugs from the class of vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT-2) inhibitors has created an opportunity to manage this syndrome. A representative of this class is tetrabenazine, the only drug from this group available in Russia. This article presents an overview of the experience of diagnostics and prophylactics of TD and an analysis of the therapy of this syndrome based on four studies, including two randomized control trials (RCTs), one retrospective study, and one systematic review with meta-analysis. The publications were collected in July 2024 from the databases: PubMed, Web of Science and Google Scholar. Literature sources were searched using a combination of keywords: *tetrabenazine, vesicular monoamine transporter 2 inhibitors, VMAT-2, treatment of tardive dyskinesias, treatment of tardive syndrome, tardive dyskinesias + tetrabenazine*. The search was conducted in English and Russian using keyword synonyms, as well as the MeSH for PubMed. Initially, 72 studies were found. It was revealed that one of the most important stages of TD therapy is the prevention of this syndrome by adjusting modifiable risk factors. Tetrabenazine can be used in addition to the main therapy as the third-line agent. Studies examining tetrabenazine are scarce. According to the two RCTs, tetrabenazine intake was associated with a reduction in TD symptoms, and a retrospective study on a small sample of patients also showed improvement by the CGI scale. All the studies conducted had significant methodological limitations and a high likelihood of systematic bias. No evidence base was found for other treatment options. The review includes information on the diagnosis and classification of TD. Based on this study, the following conclusions were made: TD prevention should be carried out prior to each case of antipsychotic prescription; there is an algorithm for the treatment of TD, in which tetrabenazine is the third-line agent and can be used as an additional therapy for TD management.

KEYWORDS: tetrabenazine, vesicular monoamine transporter 2 inhibitors, VMAT-2, treatment of tardive dyskinesias, treatment of tardive syndrome; tardive dyskinesias + tetrabenazine

CONTACTS: Pervaya Diana Vladimirovna, diana.pervaya@gmail.com, ORCID: 0009-0005-2787-1070

CITATION: Pervaya D.V. Diagnostics and therapy of tardive dyskinesias (syndrome) // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 77–84. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.60.92.008 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

Введение

Изучение поздних дискинезий (ПД) началось вместе с появлением антипсихотической терапии. Первым, кто описал данный симптомокомплекс как отдельный феномен, в 1950-х годах, был М. Schonecker [1], который выявил причинно-следственную связь между применением хлорпромазина и возникновением ПД в виде орофациальных произвольных движений. Данный феномен изучали многие исследователи, в том числе J. Sigwald [2]. J. Wertheimer [3] в 1963 г. описал серию случаев, где привел первую классификацию ПД, в которой самым распространенным проявлением была орофациальная дискинезия. Сам термин ПД был впервые предложен А. Faurbye и S. Haddenbrock в 1964 г. [4]. По их определению, данный синдром характеризовался следующими основными признаками: 1) присутствием произвольных движений; 2) возникновением после долгого лечения антипсихотиками, часто после их отмены; 3) персистированием симптоматики в течение многих месяцев-лет [5]. G.E. Crane [6] в своем обзоре серии случаев 1968 г. также выделил несколько похожих объединяющих признаков, таких как хореоформные, миоклонические и своеобразные ритмические движения, высокая частота возникновения в орофациальной области, позднее возникновение при приеме психофармакотерапии и даже после ее отмены, длительное персистирование симптоматики, а также плохой ответ на любую терапию. Следующий пик интереса к ПД приходится на 1990 г., когда ученые пытались выяснить патофизиологические основы, а также риски возникновения ПД после приема антипсихотиков второго поколения (АВП).

Внимание к изучению ПД вновь усилилось в последние годы в связи с появлением на рынке ингибиторов везикулярного транспортера моноаминов типа 2, а также с развитием концепции психозов дофаминовой гиперчувствительности, которые часто наблюдаются вместе с ПД и имеют близкий патогенез [7, 8]. Говоря о психозах гиперчувствительности, стоит упомянуть, что первые исследования на эту тему приходились на 1980-е годы, когда G. Chouinard [9] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании первым предположил одинаковый механизм происхождения психозов гиперчувствительности и ПД. Он обнаружил, что при повышении дозировки в обоих случаях уменьшаются проявления данных феноменов, тогда как при снижении дозировки проявления увеличиваются и происходит снижение пролактина в крови; при этом L-допа, а также препараты из группы амфетаминового ряда могут ухудшать симптоматику. Позже было обнаружено, что такая зависимость связана с процессом апрегуляции и увеличением плотности и чувствительности дофаминовых рецепторов на постсинаптических нейронах (D^2 High — рецепторы с высоким аффинитетом) при применении как типичных, так и атипичных антипсихотиков, приводя к дальнейшему усилению дофаминергической передачи. Соответственно, при резкой отмене антипсихотической терапии могут

возникать психозы гиперчувствительности совместно с проявлениями ПД [7].

Согласно DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition — Руководство по диагностике и статистике психических расстройств, пятое издание), ПД определяются как произвольные атетонидные или хореоформные движения, преимущественно включающие область языка, нижней части лица и челюсти, конечностей (но иногда с задействованием глоточных, диафрагмальных или туловищных мышц), и связаны с длительным применением антипсихотической терапии (как минимум в течение нескольких месяцев) [10]. Поздние дискинезии могут возникать на фоне приема разнообразных групп препаратов: типичных нейролептиков (галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, трифлуоперазин, перфеназин), атипичных антипсихотиков (рисперидон, палиперидон, оланзапин, арипипразол, кветиапин, зипрасидон, луразидон, клозапин), противорвотных средств (метоклопрамид, дроперидол), нормотимиков (соли лития), антидепрессантов (амитриптилин, кломипрамин, флуоксетин, сертралин, циталопрам, дулоксетин, тразодон), блокаторов кальциевых каналов (циннаризин) [5, 11].

Несмотря на то что обычно тардивные побочные симптомы возникают после длительного приема данных средств в течение нескольких месяцев или лет, в редких случаях они могут возникать после непродолжительного приема (несколько часов-дней) и манифестировать с ранних дискинезий [4]. Считается, что ПД должны присутствовать на протяжении минимум одного месяца после отмены терапии, тогда как ранние дискинезии обычно разрешаются в течение месяца [4]. Существуют также дискинезии, возникающие после отмены дофаминблокирующих средств и длящиеся не более 4–8 недель, и спонтанные дискинезии у пациентов, не принимавших ранее дофаминблокирующую терапию, — клинически они практически неотличимы от ПД [10]. Спонтанные дискинезии встречаются у 9 % пациентов с первым психотическим эпизодом, не принимавших ранее антипсихотическую терапию [8].

По данным метаанализа 41 исследования, включающего 11 493 пациента, распространенность ПД составляла 25,3 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 22,7–28,1 %) [12]. У пациентов, принимающих АВП, показатели были значительно ниже (20,7 %; 95%-ный ДИ: 16,6–25,4 %), чем у пациентов, принимающих антипсихотики первого поколения (АПП) (30 %; 95%-ный ДИ: 26,4–33,8 %; $p = 0,002$). Однако значение данного показателя широко варьируется: от 8,5 до 75,3 % в зависимости от изучаемой популяции и региона [12]. На значение распространенности могут влиять условия оценки синдрома (строго контролируемые исследования или рутинная практика) [13], а также трудности при оценке состояния (пациент может не осознавать факт наличия у себя симптомов ПД, симптомы могут не выявляться на данный момент или могут маскироваться антипсихотической терапией) либо на фоне отмены антипсихотической терапии может присутствовать обратимая дискинезия [14, 15].

В большинстве случаев ПД — необратимое явление. Это обременяющий фактор в жизни пациентов, который влияет на многие аспекты повседневной деятельности: от физических (трудности говорения, хождения) до социальных и профессиональных, в результате чего ухудшается качество жизни пациентов, могут возникать психологические проблемы и развиваться депрессия [14, 16]. Характер симптомов ПД способствует стигматизации пациентов, что, в свою очередь, ведет к психологическим и социальным проблемам, а также к несоблюдению лекарственного режима [14].

Существует гипотеза о том, что ПД является фармакогенетическим заболеванием. В основе данной гипотезы лежат две теории: метаболизм препаратов, вызывающих ПД, и индивидуальные полиморфизмы генов дофаминовых рецепторов [11]. В частности, были выявлены различия в гене цитохрома *CYP2D6*, которые влияют на метаболизм антипсихотиков, а также установлено, что вариации генов дофаминовых рецепторов подтипов 2 и 3 вовлечены в патогенез ПД [11]. Помимо этого в возникновении ПД, по-видимому, участвует подтип 2A серотониновых рецепторов, мутации в гене *VMAT-2*, гене *MnSOD* и гене *HSPG2* [11].

Диагностика и классификация поздних дискинезий

В МКБ-10 (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра) ПД кодируются под шифром G24.0 «Дистонии, вызванные лекарственными средствами», где 4-я цифра из главы XX обозначает лекарство, вызвавшее данное состояние [17]. В МКБ-11 ПД классифицированы как 8A01.16 «Хорея, вызванная приемом лекарственных препаратов» [18]. При этом в обоих разделах как в МКБ-10, так и в МКБ-11 не указаны четкие критерии данного состояния. В DSM-V ПД, поздняя дистония и поздняя акатизия вынесены в разные разделы. Поздняя дискинезия кодируется шифром 333.85 и для нее даются четкие критерии, в том числе временной (должна длиться на протяжении нескольких недель), а также учитывается возможность возникновения дискинезий отмены, которые могут развиваться после непродолжительного применения антипсихотиков или изменения доз и длиться не более 8 недель [10]. Поскольку ПД является диагнозом исключения, для его установки следует исключить другие состояния, которые могут лежать в основе данной симптоматики [19].

Группа тардивных экстрапирамидных синдромов вследствие применения антипсихотических дофаминоблокирующих препаратов включает в себя «классические» ПД (тардивные стереотипии), поздние дистонии, позднюю акатизию, тардивный миоклонус, поздний тремор, поздние тики, хореиподобные нарушения, аномалии походки, паркинсонизм, тардивные окулогирные нарушения, тардивные сенсорные синдромы, а также острый синдром отмены [4].

Типичным проявлением *тардивных стереотипий* служит орофациальная дискинезия, включающая в себя произвольные насильственные жевательные и причмокивающие движения, открывание рта и высывание языка. Верхние конечности могут быть также задействованы — например, постукивание пальцами («пальцы пианиста»), но обычно в совокупности с орофациальной дискинезией. Характерным признаком является прекращение этих действий при отвлечении внимания. Помимо этого могут выявляться стереотипные толчковые движения тазом («копулятивная дискинезия»), дисрегуляция дыхания — респираторная дискинезия, «синдром кролика», при котором появляются жевательные движения, напоминающие жевательные движения кролика.

Поздняя дистония представляет собой ретроколлиз (спастическую кривошею), опистотонус, разгибание рук в локтях, ротацию в плечах и сгибание кистей. *Поздняя акатизия* выражается в чувстве внутреннего беспокойства и нервозности, приводящем к неспособности спокойно сидеть на месте или стоять. Ее подразделяют на фокальную и генерализованную. При фокальной поздней акатизии пациент будет чувствовать дискомфорт локализовано в одной области, в то время как при генерализованной поздней акатизии чувство дискомфорта будет затрагивать все тело; это чувство будет облегчаться бесцельными произвольными стереотипными движениями (раскачивание, хождение на месте, перекрещивание ног). Заметим, что поздняя акатизия очень трудно поддается лечению.

Тардивный миоклонус — быстрое произвольное сокращение мышц в виде толчкообразного сокращения, обычно возникающее в верхних конечностях. *Поздний тремор* может быть двигательным и вокальным. *Тардивная хорея* определяется как произвольные, резкие, быстрые, короткие, неустойчивые, нерегулярные движения, перетекающие из одной части тела в другую. *Аномалии походки* могут выражаться в размахивании руками, характеризоваться вычурными движениями корпуса, манерной походкой, а также «утиной» или «танцующей» походкой.

При *тардивном паркинсонизме* в отличие от идиопатического не будет выявляться снижения плотности дофаминовых транспортеров при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, однако феноменологически существуют трудности в их дифференциации, так как оба состояния клинически будут проявляться одинаково: тремором покоя, ригидностью и брадикинезией. *Тардивные окулогирные нарушения* не являются окулогирными кризами, поскольку могут быть не полностью ротационными, а также не проявляться как кризовые состояния. Однако они также клинически выражаются в спастических движениях глаз с отклонением наверх, которые могут длиться в течение нескольких минут-часов. При *тардивных сенсорных симптомах* пациенты могут испытывать различные ощущения, такие как боль, парестезии, желание двигаться. Боль либо дискомфортные ощущения обычно локализируются в области рта или гениталий и описываются как

жгучие, пронзающие. При *остром синдроме отмены* симптомы дискинезии возникают после резкой отмены дофаминоблокирующих средств и длятся непродолжительное время в течение нескольких суток, но не более 4 недель. В отличие от классической ПД чаще затрагиваются такие области тела, как шея, туловище и конечности.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению шизофрении Американской психиатрической ассоциации (АПА), пациенты должны быть обследованы в начале и по ходу лечения на предмет наличия двигательных нарушений (в том числе ПД), вызванных приемом антипсихотической терапии, с помощью клинического интервью либо структурированной шкалы AIMS (см. ниже) [20]. Клиническое обследование на предмет наличия ПД должно проводиться на каждом приеме. Обследование с помощью структурированных шкал, в свою очередь, должно проводиться как минимум каждые 6 месяцев при наличии высокого риска развития ПД и как минимум каждые 12 месяцев в остальных случаях, а также если данные симптомы были выявлены впервые или если на момент приема у пациента произошло ухудшение симптоматики ПД [20].

Структурированная шкала оценки аномальных непроизвольных движений (AIMS — Abnormal Involuntary Movement Scale) (<https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2019-10/%28AIMS%29%20Abnormal%20Involuntary%20Movement%20Scale.pdf>) разработана для количественной оценки тяжести симптоматики ПД, но не предназначена для их диагностики [21]. Шкала AIMS состоит из 12 параметров оценки, которые включают в себя оценку ороральной области, верхних конечностей, нижних конечностей и туловища. Первые семь пунктов дают количественную оценку, пункт 8 оценивает общую тяжесть симптоматики, пункты 9–12 являются дополнительными. Однако сам общий балл пунктов 1–7 не является линейным показателем: так, общая сумма может складываться из единичных баллов по каждому пункту либо из максимальных баллов по нескольким пунктам, и это будут две разные клинические картины, поскольку в первом случае выраженность симптоматики будет минимальная по сравнению со вторым.

N.R. Schooler и J.M. Kane [22] помимо диагностических критериев (продолжительное применение антипсихотиков, отсутствие других состояний, которые могли вызвать непроизвольные движения), предложили оценивать степень тяжести ПД: легкую — наличие двух баллов по шкале AIMS и присутствие наблюдаемой симптоматики как минимум в двух разных областях тела, и среднюю степень тяжести — наличие трех баллов и присутствие наблюдаемой симптоматики как минимум в одной части тела. Если выполняются данные критерии, то диагноз ПД вероетен.

Недавно была разработана первая стандартизированная шкала (Impact-TD — Impact-Tardive Dyskinesia scale) (<https://www.austedohcp.com/globalassets/austedohcp/impact-td-scale.pdf>) для оценки влияния симптомов ПД на различные сферы

повседневной жизни и функционирования пациентов, с помощью которой могут быть оценены динамика симптомов заболевания и ответ на фармакотерапию [16]. Она включает в себя такие категории, как социальное функционирование, психологические/психиатрические проблемы, физические (например, трудности в говорении, использовании предметов для письма), проблемы в профессии/обучении/отдыхе (например, трудоустройство, трудности в социальных взаимодействиях). Данная шкала может послужить инструментом, используемым в повседневной практике для оценки качества жизни пациентов с ПД. В России данные шкалы не валидированы, однако их можно использовать в качестве дополнительного ресурса для обследования пациентов.

Целью данного нарративного обзора является анализ литературы, посвященной *лечению и профилактике* ПД.

Материалы и методы

Публикации были собраны в июле 2024 г. из баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Поиск источников литературы осуществлялся по ключевым словам: *тетрабеназин, ингибиторы везикулярного транспортера моноаминов типа 2, VM-2, лечение поздних дискинезий, лечение тардивных дискинезий; tetrabenazine, vesicular monoamine transporter 2 inhibitors, VMAT-2, treatment of tardive dyskinesias, treatment of tardive syndrome; tardive dyskinesias + tetrabenazine*. Поиск осуществлялся на английском и русском языках с использованием синонимов ключевых слов, а также с использованием сети MeSH для PubMed. При первичном отборе было найдено 72 исследования. После чего в обзор были включены и проанализировано 2 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), 1 ретроспективное исследование, 1 метаанализ.

Результаты

В связи с трудной управляемостью данного состояния, а также по причине значительного ухудшения качества жизни пациентов вследствие уже возникшей ПД в первую очередь стоит придерживаться некоторых правил профилактики их развития, которые включают в себя работу с модифицируемыми факторами риска [23–26]. При появлении симптомов ПД можно следовать общему алгоритму терапии ПД [13], в котором описаны несколько этапов. Прежде всего следует осуществить отмену (при возможности) либо чаще постепенное снижение дозы антипсихотика [27]. При отсутствии эффекта или обострении психотической симптоматики следует заменить текущую терапию клозапином или кветиапином, а при отсутствии динамики — присоединить тетрабеназин. Далее, в отсутствие нужного ответа, предлагаются менее исследованные методы лечения, такие как присоединение амантадина или клозапама, использование галоперидола в низких дозировках либо как крайний выбор — глубокая стимуляция мозга [13].

Таблица. Факторы риска поздних дискинезий (адаптировано из M. Solmi et al., O. Patterson-Lomba et al. [24, 25])**Table.** Risk factors of tardive dyskinesia (adapted from M. Solmi et al., O. Patterson-Lomba et al. [24, 25])

Немодифицируемые факторы риска		Модифицируемые факторы риска	
Ассоциированные с пациентом	Ассоциированные с заболеванием	Ассоциированные с коморбидными расстройствами	Ассоциированные с лечением
Пожилой возраст	Аффективные расстройства	Курение	АПП > АВП
Женский пол	Когнитивные дисфункции при аффективных расстройствах	Злоупотребление алкоголем / зависимость	Острые двигательные синдромы (острые дистонические реакции, паркинсонизм, акатизия)
Африканская раса	Длительное течение заболевания	Злоупотребление другими ПАВ / зависимость	Высокие дозы антипсихотиков
Полиморфизмы генов, связанные с метаболизмом дофамина, «упаковкой» нейротрансмиттера в везикулы и рецепторной функцией	Негативные симптомы шизофрении	Диабет, ВИЧ-инфекции	Высокие концентрации антипсихотиков в плазме крови
Полиморфизмы цитохрома P450/ медленный метаболизм антипсихотиков	Шизофрения	Двигательные расстройства (паркинсонизм, миоклонус, тремор, брадикинезия)	Прерывистое лечение антипсихотиками
	Нарушения интеллекта и повреждения головного мозга	—	Лечение антихолинергическими препаратами
	—	—	Экстрапирамидные симптомы в анамнезе

Примечания. АПП — антипсихотики первого поколения; АВП — антипсихотики второго поколения; ПАВ — психоактивные вещества.

Профилактика поздних дискинезий

Известно множество факторов риска возникновения ПД, они могут быть разделены на два класса: немодифицируемые и модифицируемые (см. таблицу).

В отношении модифицируемых факторов риска должны быть предприняты следующие действия: дофамин-блокирующие агенты следует использовать по возможности на протяжении минимального периода времени; нужно учитывать, что АВП предпочтительнее АПП [23–25]; рекомендуется применять минимально возможные дозировки; в случае возникновения паркинсонизма и острой дистонии лучше использовать антипсихотики, которые вызывают минимальные двигательные побочные эффекты (острые дискинезии, возникающие в ответ на применение дофамин-блокирующей терапии, являются предикторами развития ПД [26]); употребление ПАВ, а также табакокурение по возможности должны быть прекращены; следует определить вероятные лекарственные взаимодействия и провести анализы печеночных ферментов; лечение диабета должно быть оптимизировано; следует избегать лекарственных препаратов, изменяющих липидный обмен; должны быть протестированы почечные функции; нужно избегать применения антихолинергических средств, которые могут маскировать двигательные симптомы; не следует допускать прерывистого использования антипсихотиков [25]. В отношении аффективных расстройств как фактора риска ПД данные противоречивы: в метаанализе M. Solmi [25]

аффективные расстройства были связаны с большим риском возникновения ПД, однако, по данным ретроспективного исследования O. Patterson-Lomba [24], аффективные расстройства снижали этот риск.

Таким образом, выявление пациентов с высоким риском возникновения ПД и коррекция модифицируемых факторов являются приоритетными задачами в профилактике ПД [14, 25].

Терапия поздних дискинезий

В результате проведенного поиска литературных источников в обзор были включены: 2 РКИ, 1 ретроспективное исследование, 1 систематический обзор с метаанализом. Учитывая, что исследования, посвященные терапии ПД, немногочисленны, в особенности обладающие высоким уровнем доказательности, помимо результатов РКИ в обзор были включены также систематический обзор и метаанализ. Несмотря на то что дизайны включенных исследований отличались, общее число пациентов составило 498 человек.

Согласно клиническим рекомендациям АПА, препаратами первого выбора у пациентов с умеренной либо тяжелой степенью симптомов ПД являются ингибиторы везикулярного транспортера моноаминов типа 2 [20]. Представители этой группы препаратов — валбеназин, деутетрабеназин и тетрабеназин. Более подробно в данной статье рассмотрен только тетрабеназин, поскольку это единственный препарат группы, зарегистрированный в РФ для лечения ПД.

В рандомизированном клиническом исследовании W.G. Ondo и соавторов [28] было выявлено, что

ПД не редуцировались после отмены препарата, вызвавшего ее, однако симптоматика уменьшилась на 54,2 % через 20 недель приема тетрабеназина ($N = 20$, средняя дозировка $58 \pm 22,8$ мг/сут) согласно оценке независимыми рецензентами по видеозаписям по шкале AIMS (с $17,9 \pm 4,4$ до $8,2 \pm 5,3$, $p < 0,001$). J. Janovic и соавторов [29] в РКИ с плацебо-контролем ($N = 4$) также обнаружили снижение выраженности симптоматики согласно шкале гиперкинезов у пациентов, принимавших тетрабеназин в дозе 200 мг/сут.

В ретроспективном исследовании [30] была показана эффективность тетрабеназина ($76,2 \pm 22,5$ мг/сут) на небольшой выборке пациентов (у 10 из 17 пациентов было выявлено улучшение по шкале общего клинического впечатления — CGI).

Все проведенные исследования имели значительные методологические ограничения и высокую вероятность систематической ошибки.

Помимо применения ингибиторов ВТМ-2 предпринимаются попытки использования других средств, таких как витамин Е, витамин В6 и его метаболит, бензодиазепинов, агонистов GABA-рецепторов, холиномиметической и холинолитической терапии, амантадина, резерпина, альфа-метилдопы и глубокой стимуляции мозга [31]. Однако исследования данных методов лечения единичны, выполнены в малых выборках пациентов и имеют малую доказательность.

Обсуждение

Ингибиторы ВТМ-2 уменьшают выброс дофамина в синаптическую щель за счет блокирования везикулярного транспортера моноаминов типа 2, в результате чего происходит уменьшение стимуляции дофаминовых рецепторов на постсинаптической мембране в нигростриарных путях [32]. Представитель данной группы, тетрабеназин, состоит из двух энантиомеров, альфа- и бетатетрабеназина; его биодоступность не зависит от приема пищи. Метаболизм препарата происходит с помощью цитохрома CYP2D6 и 75 % его выводится с мочой и около 16 % с калом. Период полувыведения составляет 5 ч, что требует трехкратного приема в день [33]. При этом в течение дня могут наблюдаться колебания концентрации препарата в крови, что приводит к возникновению офф-таргетных побочных эффектов. Самые распространенные из них — это седация и паркинсонизм [28, 30], а в редких случаях может также возникать острая акатизия [30]. Согласно ограниченному данным, помимо вышеуказан-

ных побочных эффектов тетрабеназин может способствовать развитию депрессий (в 6,8 % случаев) и возникновению суицидальности [34], в связи с чем следует проводить периодический мониторинг у пациентов в отношении этих симптомов.

Помимо терапевтической активности в отношении ПД в связи с подавлением ингибиторами ВТМ-2 феномена апрегуляции и предотвращением развития гиперчувствительности дофаминовых рецепторов были выдвинуты предположения относительно возможного усиления антипсихотической активности, что было бы некоторым продвижением в отношении лечения психозов. Однако в недавнем метаанализе А. Connolly с учетом ограничений в исследовании не было получено убедительных результатов относительно такого действия [35].

Согласно проанализированным данным, можно рекомендовать применение тетрабеназина для уменьшения выраженности симптоматики ПД. Вместе с тем необходимо отметить существенные ограничения включенных в настоящий обзор исследований. В связи с этим для более полного понимания эффективности и безопасности тетрабеназина требуются более качественные и масштабные РКИ.

Заключение

В данном обзоре были рассмотрены диагностика, профилактика и терапия ПД, что позволяет сделать следующие предварительные выводы.

На этапе назначения антипсихотической терапии, обладающей дофаминоблокирующими свойствами, врач должен быть осведомлен о рисках развития ПД, распознавании симптоматики и ее профилактической коррекции с помощью управления модифицируемыми рисками.

Диагностика ПД в первую очередь осуществляется с помощью клинической оценки, а также оценки анамнестических сведений. Как вспомогательные инструменты можно применять структурированную шкалу (AIMS), а также шкалу для оценки качества жизни пациентов с ПД (Impact-TD). При обнаружении симптоматики ПД следует отменить/снизить дофаминоблокирующую терапию либо заменить ее кветиапином или клозапином. При неэффективности данных действий следует начать терапию ингибиторами ВТМ-2.

В РФ из этой группы препаратов для лечения ПД зарегистрирован только тетрабеназин, который можно рекомендовать для дополнительной коррекции симптомов ПД в психоневрологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- Schonecker M. Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen // *Nervenarzt*. – 1957. – Vol. 28 (12). – Pp. 550–553.
- Sigwald J., Bouttier D., Raymondeaud C. Quatre cas de dyskinesie facio-bucco-linguo-masticatrice a evolution prolongee secondaire a un traitement par les neuroleptiques // *Rev Neurol*. – 1959. – Vol. 100. – Pp. 751–755.
- Wertheimer J. Syndromes extra-pyramidaux permanents consecutifs à l'administration prolongée de neuroleptiques: dissertation. – Université de Lausanne, Faculté de médecine, 1963.
- Savitt D., Jankovic J. Tardive syndromes // *Journal of the neurological sciences*. – 2018. – Vol. 389. – Pp. 35–42. – <https://doi.org/doi:10.1016/j.jns.2018.02.005>
- Salem H. et al. Antipsychotic-induced Tardive dyskinesia: from biological basis to clinical management // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2017. – Vol. 17 (9). – Pp. 883–894. – <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1361322>
- Crane G.E. Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature // *American Journal of Psychiatry*. – 1968. – Vol. 124 (8). – Pp. 40–48. – <https://doi.org/10.1176/ajp.124.85.40>
- Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 4. – С. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.47.21794>
- Baminiwatta A., Correll C.U. Historical developments, hotspots, and trends in tardive dyskinesia research: a scientometric analysis of 54 years of publications // *Frontiers in Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1194222>
- Chouinard G., Jones, D. B., Lawrence A. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis // *Tardive Dyskinesia and Related Involuntary Movement Disorders*. John Wright PSG of Boston, Massachusetts. – 1978. – Pp. 109–115.
- DSM-5 [Electronic resource]. URL: https://archive.org/stream/DSM5Eng/DSM5%20eng_djvu.txt (accessed October 12, 2024).
- Frei K. Tardive dyskinesia: Who gets it and why // *Parkinsonism and Related Disorders*. – Vol. 59. – Pp. 151–154. – <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.017>
- Carbon M., Hsieh C.H., Kane J. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78 (3). – Art. 20738. – <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10832>
- Потанин С.С., Антонович Б.А., Сайфулина А.М. Алгоритм биологической терапии поздней дискинезии // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 4. – С. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.24.99.005>
- Jain R., Correll C.U. Tardive Dyskinesia: Recognition, Patient Assessment, and Differential Diagnosis: (Academic Highlights) // *J Clin Psychiatry*. – 2018. – Vol. 79 (2). – Pp. 16–23. – <https://doi.org/10.4088/JCP.nu17034ah1c>
- Widschwendter C.G., Hofer A. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia: Update on epidemiology and management // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 32 (3). – Pp. 179–184. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000491>
- Jackson R. et al. Impact-Tardive Dyskinesia (Impact-TD) Scale: A Clinical Tool to Assess the Impact of Tardive Dyskinesia // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2022. – Vol. 84 (1). – P. 22cs14563. – <https://doi.org/10.4088/JCP.22cs14563>
- ICD-10 [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (accessed October 12, 2024).
- ICD-11 [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/en> (accessed October 12, 2024).
- Citrome L., Dufresne R., Dyrud J.M. Tardive Dyskinesia: Minimizing Risk and Improving Outcomes in Schizophrenia and Other Disorders // *The American Journal Of Managed Care*. – 2007. – P. 1–12.
- Keepers G.A. et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (9). – Pp. 868–872. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Lane R., Glazer W., Hansen T. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1985. – Vol. 173 (6). – Pp. 353–357. – <https://doi.org/10.1097/00005053-198506000-00005>
- Schooler N.R., Kane J.M. Research diagnoses for tardive dyskinesia // *Archives of General Psychiatry*. – Vol. 39 (4). – 1982. – Pp. 486–487. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290040080014>
- Carbon M. et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (3). – Pp. 330–340. – <https://doi.org/10.1002/wps.20579>
- Patterson-Lomba O., Ayyagari R., Carroll B. Risk assessment and prediction of TD incidence in psychiatric patients taking concomitant antipsychotics: A retrospective data analysis // *BMC Neurology*. – 2019. – Vol. 19 (1). – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1385-4>
- Solmi M. et al. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2018. – Vol. 389. – Pp. 21–27.

REFERENCES

- Schonecker M. Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen // *Nervenarzt*. – 1957. – Vol. 28 (12). – Pp. 550–553.
- Sigwald J., Bouttier D., Raymondeaud C. Quatre cas de dyskinesie facio-bucco-linguo-masticatrice a evolution prolongee secondaire a un traitement par les neuroleptiques // *Rev Neurol*. – 1959. – Vol. 100. – Pp. 751–755.
- Wertheimer J. Syndromes extra-pyramidaux permanents consecutifs à l'administration prolongée de neuroleptiques: dissertation. – Université de Lausanne, Faculté de médecine, 1963.
- Savitt D., Jankovic J. Tardive syndromes // *Journal of the neurological sciences*. – 2018. – Vol. 389. – Pp. 35–42. – <https://doi.org/doi:10.1016/j.jns.2018.02.005>
- Salem H. et al. Antipsychotic-induced Tardive dyskinesia: from biological basis to clinical management // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2017. – Vol. 17 (9). – Pp. 883–894. – <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1361322>
- Crane G.E. Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature // *American Journal of Psychiatry*. – 1968. – Vol. 124 (8). – Pp. 40–48. – <https://doi.org/10.1176/ajp.124.85.40>
- Mosolov S.N. Psihozy dofaminovoj giperchuvstvitel'nosti na sovremennom jetape antipsihoticheskoy farmakoterapii shizofrenii: chto nuzhno znat' praktikujushemu vrachu // *Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2018. – № 4. – S. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.47.21794>
- Baminiwatta A., Correll C.U. Historical developments, hotspots, and trends in tardive dyskinesia research: a scientometric analysis of 54 years of publications // *Frontiers in Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1194222>
- Chouinard G., Jones, D. B., Lawrence A. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis // *Tardive Dyskinesia and Related Involuntary Movement Disorders*. John Wright PSG of Boston, Massachusetts. – 1978. – Pp. 109–115.
- DSM-5 [Electronic resource]. URL: https://archive.org/stream/DSM5Eng/DSM5%20eng_djvu.txt (accessed October 12, 2024).
- Frei K. Tardive dyskinesia: Who gets it and why // *Parkinsonism and Related Disorders*. – Vol. 59. – Pp. 151–154. – <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.017>
- Carbon M., Hsieh C.H., Kane J. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78 (3). – Art. 20738. – <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10832>
- Potaniin S.S., Antonovich B.A., Sajfulina A.M. Algoritm biologicheskoy terapii pozdnej diskinezii // *Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2021. – № 4. – S. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.24.99.005>
- Jain R., Correll C.U. Tardive Dyskinesia: Recognition, Patient Assessment, and Differential Diagnosis: (Academic Highlights) // *J Clin Psychiatry*. – 2018. – Vol. 79 (2). – Pp. 16–23. – <https://doi.org/10.4088/JCP.nu17034ah1c>
- Widschwendter C.G., Hofer A. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia: Update on epidemiology and management // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 32 (3). – Pp. 179–184. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000491>
- Jackson R. et al. Impact-Tardive Dyskinesia (Impact-TD) Scale: A Clinical Tool to Assess the Impact of Tardive Dyskinesia // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2022. – Vol. 84 (1). – P. 22cs14563. – <https://doi.org/10.4088/JCP.22cs14563>
- ICD-10 [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (accessed October 12, 2024).
- ICD-11 [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/en> (accessed October 12, 2024).
- Citrome L., Dufresne R., Dyrud J.M. Tardive Dyskinesia: Minimizing Risk and Improving Outcomes in Schizophrenia and Other Disorders // *The American Journal Of Managed Care*. – 2007. – P. 1–12.
- Keepers G.A. et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (9). – Pp. 868–872. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Lane R., Glazer W., Hansen T. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1985. – Vol. 173 (6). – Pp. 353–357. – <https://doi.org/10.1097/00005053-198506000-00005>
- Schooler N.R., Kane J.M. Research diagnoses for tardive dyskinesia // *Archives of General Psychiatry*. – Vol. 39 (4). – 1982. – Pp. 486–487. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290040080014>
- Carbon M. et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (3). – Pp. 330–340. – <https://doi.org/10.1002/wps.20579>
- Patterson-Lomba O., Ayyagari R., Carroll B. Risk assessment and prediction of TD incidence in psychiatric patients taking concomitant antipsychotics: A retrospective data analysis // *BMC Neurology*. – 2019. – Vol. 19 (1). – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1385-4>
- Solmi M. et al. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2018. – Vol. 389. – Pp. 21–27.

26. Strassnig M., Rosenfeld A., Harvey P.D. Tardive dyskinesia: Motor system impairments, cognition and everyday functioning // *CNS Spectrums*. – 2018. – Vol. 23 (6). – Pp. 370–377. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000542>
27. Jackson R. et al. Assessment of the impact of tardive dyskinesia in clinical practice: consensus panel recommendations // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 1589–1597. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S310605>
28. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: Assessment by randomized videotape protocol // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (8). – P. 1279–1281. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.8.1279>
29. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: A double-blind crossover study // *Annals of Neurology*. – 1982. – Vol. 11 (1). – Pp. 41–47. – <https://doi.org/10.1002/ana.410110108>
30. Paleacu D., et al. Tetrabenazine treatment in movement disorders // *Clinical Neuropharmacology*. – 2004. – Vol. 27 (5). – Pp. 230–233. – <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000136892.24629.96>
31. Ricciardi L. et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 64 (6). – Pp. 388–399. – <https://doi.org/10.1177/0706743719828968>
32. Bernstein A.I., Stout K.A., Miller G.W. The vesicular monoamine transporter 2: An underexplored pharmacological target // *Neurochemistry International*. – 2014. – Vol. 73. – Pp. 89–97. – <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.12.003>
33. Correll C.U., Carbon M. A new class of VMAT-2 inhibitors for tardive dyskinesia // *The Lancet Psychiatry*. – Vol. 4 (8). – Pp. 574–575. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30279-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30279-1)
34. Solmi M., et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2018. – Vol. 12. – Pp. 1215–1238. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S133205>
35. Connolly A. et al. Meta-analysis and systematic review of vesicular monoamine transporter (VMAT-2) inhibitors in schizophrenia and psychosis // *Psychopharmacology*. – 2024. – Vol. 241 (2). – Pp. 225–241. – <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06488-3>
26. Strassnig M., Rosenfeld A., Harvey P.D. Tardive dyskinesia: Motor system impairments, cognition and everyday functioning // *CNS Spectrums*. – 2018. – Vol. 23 (6). – Pp. 370–377. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000542>
27. Jackson R. et al. Assessment of the impact of tardive dyskinesia in clinical practice: consensus panel recommendations // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 1589–1597. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S310605>
28. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: Assessment by randomized videotape protocol // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (8). – P. 1279–1281. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.8.1279>
29. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: A double-blind crossover study // *Annals of Neurology*. – 1982. – Vol. 11 (1). – Pp. 41–47. – <https://doi.org/10.1002/ana.410110108>
30. Paleacu D., et al. Tetrabenazine treatment in movement disorders // *Clinical Neuropharmacology*. – 2004. – Vol. 27 (5). – Pp. 230–233. – <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000136892.24629.96>
31. Ricciardi L. et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 64 (6). – Pp. 388–399. – <https://doi.org/10.1177/0706743719828968>
32. Bernstein A.I., Stout K.A., Miller G.W. The vesicular monoamine transporter 2: An underexplored pharmacological target // *Neurochemistry International*. – 2014. – Vol. 73. – Pp. 89–97. – <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.12.003>
33. Correll C.U., Carbon M. A new class of VMAT-2 inhibitors for tardive dyskinesia // *The Lancet Psychiatry*. – Vol. 4 (8). – Pp. 574–575. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30279-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30279-1)
34. Solmi M., et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2018. – Vol. 12. – Pp. 1215–1238. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S133205>
35. Connolly A. et al. Meta-analysis and systematic review of vesicular monoamine transporter (VMAT-2) inhibitors in schizophrenia and psychosis // *Psychopharmacology*. – 2024. – Vol. 241 (2). – Pp. 225–241. – <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06488-3>