

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2/2023

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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 №

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

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINICAL PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOTHERAPY

Динамика некоторых
гематологических
и биохимических показателей
крови при коронавирусной
инфекции у пациентов
с параноидной шизофренией

Шубин Д.Ю., Кечемайкина М.И.,
Кирюхина С.В., Лабунский Д.А. 2

Эффективность
нейрометаболической терапии
при додементных когнитивных
расстройствах у родственников
1-й степени родства пациентов
с болезнью Альцгеймера:
трехлетнее проспективное
исследование

Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф.,
Гаврилова С.И. 10

Features of the Dynamics
of Some Hematological
and Biochemical Blood
Parameters during Coronavirus
Infection in Patients with Mental
Disorders

Shubin D.Yu., Kechemaykina M.I.,
Kiryukhina S.V., Labunsky D.A. 2

Efficacy of Neurometabolic
Therapy in Pre-Dementia
Cognitive Impairment
in 1st-degree Relatives
of Patients with Alzheimers
Disease: A Three-Year
Prospective Study

Selezneva N.D., Roshchina I.F.,
Gavrilova S.I. 10

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

NEW MEDICINES

Антипсихотик третьего
поколения карипразин как
перспективный препарат
для терапии депрессивных
расстройств

Насырова Р.Ф. 21

Third-Generation Antipsychotic
Cariprazine as a Promising Drug
for the Treatment of Depressive
Disorders

Nasyrova R.F. 21

Открытые вопросы
психотической депрессии

Петрова Н.Н., Маркин А.В. 31

Open Questions of Psychotic
Depression

Petrova N.N., Markin A.V. 31

ПРАКТИКА

PRACTICE

Синдром отмены приема
антидепрессантов (алгоритм
профилактики и коррекции)

Хасанова А.К., Мосолов С.Н. 37

Antidepressant Withdrawal
Syndrome (Algorithm for the
Prevention and Management)

Khasanova A.K., Mosolov S.N. 37

Синдром удлинённого
интервала QT при применении
антипсихотических
и антидепрессивных препаратов

Малин Д.И., Рывкин П.В.,
Булатова Д.Р. 48

QT Prolongation Syndrome with
Antipsychotic and Antidepressant
Drugs

Malin D.I., Ryvkin P.V.,
Bulatova D.R. 48

Динамика некоторых гематологических и биохимических показателей крови при коронавирусной инфекции у пациентов с параноидной шизофренией

Д.Ю. Шубин, М.И. Кечемайкина, С.В. Кирюхина, Д.А. Лабунский

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»,
Саранск, Республика Мордовия, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Риск заболевания COVID-19 при шизофрении выше по сравнению с риском в общей популяции. Вопрос взаимосвязи психических расстройств и новой коронавирусной инфекции, подходов к диагностике и лечению до сих пор остается актуальным.

Цель работы – оценка гематологических и биохимических показателей крови в динамике у больных COVID-19 и параноидной шизофренией.

Материалы и методы. Для выявления влияния SARS-CoV-2 на течение параноидной шизофрении были взяты лабораторные показатели крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), глюкоза, С-реактивный белок (СРБ), креатинин) исследуемых из четырех групп: 50 больных COVID-19, 30 – параноидной шизофренией, 50 – сочетанием этих заболеваний, 40 здоровых доноров. Забор крови у пациентов проводился в 1-й и 20-й дни заболевания. Среди исследуемых были выбраны больные легкой формой COVID-19 во время острой фазы заболевания, которые не нуждались в кислородной терапии и госпитализации в реанимационное отделение.

Результаты. У пациентов с параноидной шизофренией в сочетании с новой коронавирусной инфекцией установлено повышение значений показателей СОЭ (13,7 мм/ч), АСТ (33,51 ед/л), АЛТ (46,34 ед/л), ГГТ (68,11 ед/л), креатинина (69,45 мкмоль/л) и СРБ (21,16 мг/л) относительно здоровых доноров ($p < 0,05$). Но по сравнению с больными только COVID-19 уровни СОЭ и СРБ в группе с коморбидной патологией были ниже, а по сравнению с больными параноидной шизофренией – выше. В динамике на 20-й день наблюдалось снижение показателей СРБ (5,26 мг/л) и ГГТ (32,22 ед/л) по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют наличие воспалительного компонента в патогенезе параноидной шизофрении. При заболевании пациентов с шизофренией коронавирусной инфекцией лабораторные изменения крови свидетельствуют об усилении реакции воспаления, но по сравнению с больными исключительно COVID-19 она выражена в меньшей степени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, параноидная шизофрения, воспаление, лейкоциты, С-реактивный белок

КОНТАКТ: Кечемайкина Маргарита Игоревна, mar.kechemaykina@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9649-3457

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Шубин Д.Ю., Кечемайкина М.И., Кирюхина С.В., Лабунский Д.А. Динамика некоторых гематологических и биохимических показателей крови при коронавирусной инфекции у пациентов с параноидной шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 2–9. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.47.96.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the Dynamics of Some Hematological and Biochemical Blood Parameters during Coronavirus Infection in Patients with Mental Disorders

D.Yu. Shubin, M.I. Kechemaykina, S.V. Kiryukhina, D.A. Labunsky

National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russia

SUMMARY

Relevance. The risk of COVID-19 in schizophrenia is higher compared to the general population. The question of the relationship between mental disorders and a new coronavirus infection, approaches to diagnosis and treatment is still relevant.

The **aim** of the work was to evaluate the dynamics of hematological and biochemical blood parameters in patients with COVID-19 and paranoid schizophrenia in order to study the influence of these diseases on each other.

Materials and methods. To identify the effect of SARS-CoV-2 on the course of paranoid schizophrenia, laboratory blood counts were taken (hemoglobin, leukocytes, platelets, erythrocyte sedimentation rate (ESR), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT), glucose, C-reactive protein (CRP), creatinine) from 4 groups of patients: 50 with COVID-19, 30 with paranoid schizophrenia, 50 with a combination of these diseases, 40 healthy donors. Blood sampling from these patients was carried out on the 1st and 20th days of the disease. Among the study subjects, individuals with mild symptoms of COVID-19 during the acute phase of the disease were selected, who did not require oxygen therapy and hospitalization in the intensive care unit.

Results. In patients with paranoid schizophrenia in combination with a new coronavirus infection, an increase in the values of ESR (13.7 mm/h), AST (33.51 U/L), ALT (46.34 U/L), GGT (68.11 U/L), creatinine (69.45 $\mu\text{mol/l}$) and CRP (21.16 mg/l) relative to healthy donors ($p < 0.05$). But compared with patients with only COVID-19, the levels of ESR and CRP in the group with comorbid pathology were lower, and compared with patients with paranoid schizophrenia, they were higher. In the dynamics on the 20th day, there was a decrease in CRP (5.26 mg/l) and GGT (32.22 U/l) compared with baseline values ($p < 0.05$).

Conclusion. The results obtained demonstrate the presence of an inflammatory component in the pathogenesis of paranoid schizophrenia. Patients with coronavirus infection and schizophrenia showed increased response to inflammation. But compared to patients with exclusively COVID-19, it is not so pronounced.

KEY WORDS: COVID-19; paranoid schizophrenia; inflammation; leukocytes; C-reactive protein

CONTACTS: Kechemaykina Margarita Igorevna, mar.kechemaykina@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9649-3457

CITATION: Shubin D.Yu., Kechemaykina M.I., Kiryukhina S.V., Labunsky D.A. Features of the Dynamics of Some Hematological and Biochemical Blood Parameters during Coronavirus Infection in Patients with Mental Disorders // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 2. – Pp. 2–9. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.47.96.001 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Шизофрения – это одно из наиболее распространенных и сложных для лечения психических расстройств, которому подвержено 0,7 % мирового населения [1]. Заболевание затрагивает различные возрастные группы, возникая как в раннем подростковом периоде, так и во взрослом, и сохраняясь на протяжении всей жизни пациента. В связи с этим шизофрения является одной из ведущих причин инвалидности в мире [2, 3]. Заболевание характеризуется наличием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, аффективной) и негативной (абулия, ангедония, эмоциональная холодность, социальная отгороженность) симптоматики, которая может приводить к развитию стойкого дефицитарного синдрома и выделяет данную патологию среди других болезней [4–6]. Одной из современных и перспективных гипотез развития шизофрении является нейровоспалительная, согласно которой в патогенезе заболевания значительная роль отводится инициирующим воспалительным ответом провоспалительным цитокинам [7–10]. В центральной нервной системе (ЦНС) они участвуют в процессах нейрогенеза. К ним можно отнести IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), IFN- γ . Нарушение метаболизма этих цитокинов и их дисбаланс, в том числе связанные с инфекцией, могут повлиять на развитие мозга в эмбриональном и неонатальном периодах, вызывая

изменения в процессе церебральной нейротрансмиссии [8, 11, 12]. Таким образом, изменения при шизофрении происходят в основном на уровне нейромедиаторов, а в показателях периферической крови они минимальны [13]. Наиболее значимым биохимическим маркером для параноидной шизофрении является С-реактивный белок (СРБ), который указывает на воспалительную природу возникающих расстройств [13, 14]. Кроме того, при использовании специальных тест-систем в сыворотке крови определяются изменения цитокинового профиля и содержания кортизола [15].

Актуальной проблемой остается новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Исследования зарубежных ученых показали, что вирус SARS-CoV-2 имеет две субъединицы S1 и S2. Первая отвечает за его прикрепление к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) хозяина, а вторая – за слияние мембран [16]. Изменение привычного образа жизни, а также негативный эмоциональный спектр на фоне пандемии влияют на психическое здоровье населения [17–20]. Пациенты с шизофренией могут быть более подвержены инфекции из-за многих факторов: когнитивные нарушения, неосведомленность о риске заражения, неспособность адекватно воспринимать информацию об эпидемиологическом контроле за распространением вируса [21–24].

Имеются данные об усилении негативной симптоматики у лиц, страдающих шизофренией в условиях пандемии [25]. Кроме того, существуют гипотезы о прямом негативном воздействии вируса SARS-CoV-2 на головной мозг, а именно на астроциты, что может приводить к дисфункции и даже гибели нейронов [26, 27]. Периферические воспалительные маркеры при COVID-19 варьируются в зависимости от тяжести течения заболевания. У большинства пациентов уровень лейкоцитов соответствует нормальному значению, но изменяется функциональная активность отдельных классов (лимфоциты, нейтрофилы). По мере прогрессирования COVID-19 присоединяются тромбоцитопения, лимфопения, нейтрофилез, гипофибриногенемия, повышается уровень D-димера, СРБ, ферритина, прокальцитонина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), как показатели гипервоспаления [28, 29]. При тяжелом течении для коронавирусной инфекции характерно явление цитокинового шторма, но дисбаланс в системе цитокинов может наблюдаться уже на начальных этапах заболевания [29, 30].

Клиническая картина COVID-19 у больных шизофренией, как правило, более тяжелая, что связано с несвоевременным обращением за медицинской помощью вследствие бредовой трактовки самочувствия, когнитивных нарушений, трудностей распознавания соматических расстройств [31], а также наличием в 70 % случаев сопутствующих респираторных, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний [32]. Имеются данные об увеличении риска летального исхода при COVID-19 в 2,7 раза у молодых пациентов с шизофренией в сочетании с ожирением и хронической обструктивной болезнью легких [33, 34].

В настоящее время исследований, посвященных изучению лабораторных показателей крови у пациентов с COVID-19 и параноидной шизофренией, недостаточно, чем определяется актуальность работы. С одной стороны, можно предполагать взаимное потенцирование воспалительного ответа при наличии у больных коморбидной патологии в виде коронавирусной инфекции и параноидной шизофрении [15, 35]. С другой – ввиду некоторой иммунорезистентности у больных шизофренией реакция на попадание в организм вируса может быть abortивной [36].

Цель исследования – сравнительная оценка гематологических (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)) и биохимических (АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), глюкоза, СРБ, креатинин) показателей крови у пациентов с COVID-19, параноидной шизофренией и сочетанием COVID-19 и параноидной шизофрении в разные сроки лечения.

Материал и методы исследования. Для выявления лабораторных критериев, определяющих течение коморбидной психической и инфекционной патологии, были исследованы показатели крови четырех групп пациентов. Первую группу составили 50 человек с новой коронавирусной инфекцией без выявленных психических расстройств, для их лечения использовали стандартную схему в соответствии с временными методическими рекоменда-

ми по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 16 (18.08.2022) [29]. Вторая группа включала 30 пациентов с параноидной шизофренией, лечение которых проводилось согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ «Шизофрения» [4]. В третью группу были включены 50 пациентов с параноидной шизофренией, заболевших COVID-19 и проходивших лечение в ГБУЗ РМ «Республиканский наркологический диспансер» или ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5». В качестве контроля использовали кровь 40 здоровых доноров (четвертая группа) ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская станция переливания крови».

Все исследования пациентов с параноидной шизофренией проводили в соответствии со статьей 11 Закона Российской Федерации от 02.07.1992 № 3185-1 (редакция от 30.12.2021) «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Пациенты всех групп дали информированное письменное добровольное согласие на медицинское вмешательство и использование материалов обследования и лечения в медицинских целях и их публикацию. Им была представлена в доступной для них форме информация о характере заболевания, целях, методах, включая альтернативные, и продолжительности рекомендуемого исследования и лечения, а также о возможном риске, побочных эффектах и ожидаемых результатах. О предоставленной информации была сделана запись в медицинской документации. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (протокол № 12 от 16.05.2019).

Были использованы следующие критерии включения в исследование. Для первой и третьей групп – подтвержденный диагноз «Коронавирусная инфекция COVID-19», код МКБ-10 U07.1. Среди исследуемых были выбраны лица с легким проявлением симптомов во время острой фазы заболевания, которые не нуждались в кислородной терапии и госпитализации в реанимационное отделение. Для второй и третьей групп – наличие диагноза «Параноидная шизофрения» по МКБ-10 (F20.0). Критериями исключения из исследования были острые заболевания и обострения хронических заболеваний внутренних органов, тяжелая сопутствующая соматическая патология, онкологические заболевания, аллергические реакции и индивидуальная непереносимость препаратов, используемых для лечения, возраст до 18 лет, участие в других клинических исследованиях за последние 3 месяца.

Были определены гематологические (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ) и биохимические (АСТ, АЛТ, ГГТ, глюкоза, СРБ, креатинин) показатели крови общепринятыми методами [37, 38]. В первой, второй и третьей группах забор крови осуществлялся в 1-й и 20-й день нахождения больных в стационаре. Кровь здоровых доноров забиралась однократно. Все группы были сопоставимы по основным кинико-демографическим показателям (пол и возраст) (табл. 1).

Полученную информацию анализировали с помощью стандартного пакета программ Excel (Microsoft,

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики групп**Table 1.** The main clinical and demographic characteristics of the groups

№ п/п	Группа	Количество исследуемых	Пол		Средний возраст (лет)
			Мужской	Женский	
1	COVID-19	50	25	25	34±3,8
2	Параноидная шизофрения	30	17	13	29±6,4
3	COVID-19 + параноидная шизофрения	50	26	24	32±5,9
4	Здоровые доноры	40	20	20	33,2±4,7

2010), Statistica 10.0 (StatSoft inc., США, 2010). Выборки проверяли на нормальность распределения признаков с помощью критерия Шапиро – Уилка. Определяли основные статистические характеристики: среднее, ошибка среднего. При нормальном распределении признаков достоверность различий в группах с независимыми выборками рассчитывали с помощью *t*-критерия Стьюдента (показатели p_1 – p_3 , табл. 2) в случае равенства дисперсий, его модификации – в случае их различия. Парный *t*-критерий Стьюдента использовали для определения статистической значимости различий парных измерений (по-

казатель p_4 в табл. 2). Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты. Полученные данные о лабораторных показателях крови представлены в табл. 2. Проведенные исследования показали, что у пациентов с COVID-19 в 1-й день наблюдения СОЭ и СРБ превышали показатели здоровых доноров и нормативные значения, при этом на 20-й день терапии уровень СРБ достоверно снижился относительно 1-го дня наблюдения, но не достигал показателей нормы, СОЭ оставалась повышенной на всем протяжении лечения.

Таблица 2. Лабораторные показатели крови пациентов на разных сроках лечения**Table 2.** Laboratory blood parameters of patients at different stages of treatment

№ п/п	Лабораторные показатели	День исследования	COVID-19 (n = 50)	Параноидная шизофрения (n = 30)	COVID-19 + параноидная шизофрения (n = 50)	Здоровые доноры (n = 40)
1	Гемоглобин, г/л	1-й	137,44±10,18	121,23±18,12	126,78±12,09	132,18±16,19
		20-й	121,28±16,11	127,13±18,35	137,16±11,98	–
2	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1-й	8,02±1,61	6,52±2,12	8,95±2,02	5,21±1,92
		20-й	7,01±2,26	5,95±1,35	6,07±2,43	–
3	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	1-й	233,7±12,49	312,8±24,12* ^a	184,2±16,82* ^{a,b}	249,9±24,07
		20-й	193,5±24,07 ^c	314,9±28,28* ^a	185,88±15,73* ^{a,b}	–
4	СОЭ, мм/ч	1-й	25,41±5,48*	6,18±2,19 ^e	13,7±3,94* ^{a,b}	7,54±3,25
		20-й	19,26±4,07*	5,32±2,91 ^a	17,44±2,19* ^{a,b}	–
5	АСТ, ед/л	1-й	32,64±11,81*	21,29±4,18	33,51±5,88* ^b	16,23±2,62
		20-й	30,12±10,11*	27,93±4,41*	41,36±5,25* ^b	–
6	АЛТ, ед/л	1-й	31,32±8,48*	24,19±2,31*	46,34±4,61* ^{a,b}	14,94±3,56
		20-й	28,16±8,14*	27,94±6,82*	26,6±5,83* ^c	–
7	ГГТ, ед/л	1-й	36,9±3,74*	24,3±4,52 ^b	68,11±7,79* ^{a,b}	15,7±3,26
		20-й	29,7±5,11*	29,5±3,71*	32,22±5,77* ^c	–
8	Глюкоза, ммоль/л	1-й	5,89±1,27	4,01±0,36	5,17±0,52	4,48±1,22
		20-й	5,62±0,34	5,26±0,82	4,78±0,38	–
9	СРБ, мг/л	1-й	33,35±11,8*	11,08±4,02* ^a	21,16±5,48*	0,09±0,02
		20-й	8,12±2,4* ^c	2,12±0,14* ^{a,c}	5,26±2,15* ^{b,c}	–
10	Креатинин, мкмоль/л	1-й	99,38±5,54*	65,97±7,35* ^a	69,45±3,03* ^a	51,15±4,62
		20-й	82,15±6,94* ^c	72,86±8,51*	75,75±11,85*	–

* Достоверные различия в сравнении с группой здоровых доноров, $p_1 < 0,05$.

^a Достоверные различия в сравнении с группой пациентов с COVID-19 в соответствующий день наблюдения, $p_2 < 0,05$.

^b Достоверные различия в сравнении с группой пациентов с параноидной шизофренией в соответствующий день наблюдения, $p_3 < 0,05$.

^c Достоверные различия 20-го дня с первым днем в каждой исследуемой группе соответственно, $p_4 < 0,05$.

В первой группе относительно здоровых доноров в 1-й день наблюдения выявлено повышение АСТ в 2,01 раза, АЛТ – в 2,09 раза, ГГТ – в 2,35 раза, креатинина – в 1,94 раза ($p < 0,05$). При этом, несмотря на достоверное увеличение указанных параметров гомеостаза периферической крови, уровни АСТ и АЛТ оставались в пределах физиологической нормы, показатели ГГТ и креатинина у мужчин также не превышали нормативных значений, в то время как у женщин ГГТ и креатинин были выше верхней границы нормы. Значения СОЭ и СРБ также повышались: в 3,37 и 370,55 раза соответственно.

У пациентов с параноидной шизофренией в первый день наблюдения отмечено достоверное повышение относительно здоровых доноров количества тромбоцитов в 1,25 раза, плазменных концентраций АЛТ – в 1,61 раза, СРБ – в 131,11 раза, креатинина – в 1,28 раза ($p < 0,05$). Тем не менее все показатели были в норме, за исключением уровня СРБ.

В группе больных с параноидной шизофренией, коморбидной с COVID-19, были зафиксированы изменения следующих показателей относительно здоровых доноров: снижение тромбоцитов в 1,36 раза, увеличение СОЭ в 1,81 раза, АСТ – в 2,07 раза, АЛТ – в 3,1 раза, ГГТ – в 4,34 раза, креатинина – в 1,36 раза ($p < 0,05$). В то же время количество тромбоцитов, АСТ, креатинина соответствовало норме. Скорость оседания эритроцитов у мужчин была повышена, у женщин не превышала нормативных значений. Также наблюдалось повышение уровня СРБ как у мужчин, так и у женщин.

При сравнении результатов анализа крови больных параноидной шизофренией с COVID-19 и психически здоровых лиц с COVID-19 были выявлены достоверные различия в следующих показателях: уровень тромбоцитов был ниже в 1,27 раза в первые сутки наблюдения и в 1,04 раза на 20-е сутки ($p < 0,05$), приближаясь к нижней границе нормы.

Уровень СОЭ в третьей группе по сравнению с первой также был ниже как в первый день, так и на 20-е сутки наблюдения: в 1,86 и 1,11 раза соответственно ($p < 0,05$). Тем не менее показатели СОЭ превышали референсные значения в обеих группах. Уровень ГГТ в первые сутки был выше в 1,85 раза у пациентов с коморбидной патологией ($p < 0,05$).

При сравнении второй и третьей групп выявлено, что уровень тромбоцитов у пациентов с COVID-19 и шизофренией значительно отличался от уровня в группе больных без инфекции. Как на первые, так и на 20-е сутки наблюдения количество тромбоцитов было ниже в 1,69 раза ($p < 0,05$).

Значение СОЭ было выше в 1-й и 20-й дни исследования: в 2,22 раза и 3,28 раза соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов с параноидной шизофренией, где показатель находился в пределах нормы. Это, по-видимому, можно объяснить присоединением коронавирусной инфекции.

Показатели АСТ, АЛТ, ГГТ и СРБ в третьей группе превышали таковые во второй группе. АСТ была выше в 1,57 раза на 1-е сутки и в 1,48 раза на 20-е сутки ($p < 0,05$). Изменения АЛТ были достоверны лишь в первый день: выше в 1,92 раза ($p < 0,05$). Уровень ГГТ на 1-е сутки в третьей группе был выше в 2,8 раза

($p < 0,05$). Это может быть связано с тем, что как сама инфекционная патология, так и медикаментозная терапия оказывают токсическое влияние на печень. Значение СРБ имело достоверные изменения только на 20-е сутки: в третьей группе показатель был выше в 2,48 раза ($p < 0,05$).

Об эффективности проводимой терапии можно судить по изменениям показателей крови в динамике состояния на 20-е сутки наблюдения. Достоверные изменения были выявлены в группе пациентов с COVID-19: тромбоциты снизились в 1,21 раза, СРБ – в 4,11 раза, креатинин – в 1,21 раза. В группе больных параноидной шизофренией было отмечено достоверное снижение уровня СРБ – в 5,23 раза. В группе пациентов параноидной шизофренией с COVID-19 наблюдалось достоверное снижение уровня АЛТ в 1,74 раза, ГГТ – в 2,11 раза, СРБ – в 4,02 раза.

Обсуждение результатов. В группе больных COVID-19 зафиксированные достоверные изменения лабораторных показателей относительно здоровых доноров соответствуют многим проведенным исследованиям и укладываются в картину системной воспалительной реакции в ответ на инфекцию [28, 30]. Показатели, отражающие наличие интоксикации, снижались на 20-й день лечения, что свидетельствует о положительной динамике состояния пациентов с COVID-19. Уровни лейкоцитов, АСТ, АЛТ, ГГТ, креатинина были выше, чем у здоровых доноров, но соответствовали референсным значениям. Это обусловлено напряжением всех систем организма в ответ на присутствие в нем инфекционного агента [29].

У пациентов из второй группы показатели тромбоцитов, АЛТ, креатинина превышали уровень этих показателей у здоровых доноров, но их значения соответствовали норме. Это может быть связано с токсичностью используемых в терапии шизофрении препаратов, в частности, антипсихотиков [39]. Значение СРБ значительно превышало норму в 1-й день исследования, что может быть связано с воспалительным компонентом патогенеза и активностью самого шизофренического процесса [8, 15]. Данный воспалительный механизм, возможно, обусловлен описанной ранее активацией цитокинов, в частности, интерлейкина-1, интерлейкина-16 и фактора роста некроза опухоли (TNF-alpha), которые могут приводить к повреждению гематоэнцефалического барьера и проникновению компонентов периферических иммунных клеток в паренхиму мозга, вызывая нейровоспаление [8, 12, 40]. К 20-му дню уровень СРБ у наших пациентов снижался, отражая эффективность проводимого лечения.

В третьей группе фиксировалось повышение лейкоцитов, СОЭ, АСТ, АЛТ, ГГТ креатинина, СРБ по сравнению со здоровыми донорами, что, возможно, связано с общностью механизмов интерлейкинового воспаления, присущих шизофрении и COVID-19 [12, 30, 41]. Однако по сравнению с первой группой показатели СОЭ и СРБ были ниже, а по сравнению со второй – выше. То есть лабораторные изменения, отражающие наличие воспаления в организме, у лиц с коморбидной патологией были менее выражены, чем у пациентов с COVID-19 без психических нарушений, но были выше, чем у больных только

с шизофренией. Есть сведения об антивирусных свойствах некоторых антипсихотических препаратов (хлорпромазина, трифлуоперазина), используемых при лечении шизофрении [41, 42]. Можно предположить, что суммирование противовоспалительного эффекта противовирусных препаратов, применяемых для лечения COVID-19, и некоторых антипсихотических средств способствует снижению показателей СОЭ и СРБ в группах пациентов с коморбидной психической и вирусной патологией по сравнению с группой психически здоровых лиц с коронавирусной инфекцией.

Уровни АСТ, АЛТ, ГГТ в третьей группе были выше относительно второй группы. Это может быть связано с большей лекарственной нагрузкой на пациента и потенцированием побочных эффектов антивирусных и психотропных средств [22], а также с более выраженной гепатотоксичностью [39, 43].

Заключение

В ходе проведенного исследования было установлено, что средние значения основных показателей крови, отвечающих за воспаление (лейкоциты, СОЭ, СРБ), у пациентов с параноидной шизофренией, заболевших новой коронавирусной инфекцией, повышены. Рекомендуемая стандартная терапия приводила к их снижению к 20-му дню лечения. На сегодняшний день неясно, какое имен-

но влияние новая коронавирусная инфекция оказывает на течение параноидной шизофрении и наоборот. Но исходя из лабораторной картины крови, можно думать о менее выраженном ответе организма на воспаление у лиц с обоими заболеваниями относительно больных только COVID-19. Возможно, это связано с исходными иммунологическими нарушениями, имеющимися у пациентов с параноидной шизофренией. Но чтобы подробнее изучить взаимодействие патогенетических звеньев шизофренического процесса и коронавирусной инфекции, требуются дальнейшие более дифференцированные исследования биомаркеров иммунно-воспалительной реакции, в частности, изучение лейкоцитарного звена с определением соотношения различных его фракций. В полной мере оценить взаимное влияние механизмов COVID-19 и параноидной шизофрении, последствия их взаимодействия для определения дальнейшей тактики лечения позволило бы определение корреляции между клиническими симптомами этих двух заболеваний с лабораторными показателями крови, биомаркерные и нейропсихиатрические исследования.

Пациенты с шизофренией, по-видимому, более уязвимы к новой коронавирусной инфекции ввиду характера нейровоспалительного процесса и нуждаются в более тщательном наблюдении и контроле за состоянием здоровья как со стороны родственников, так и со стороны медицинского персонала.

ЛИТЕРАТУРА

- McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality // *Epidemiologic Reviews*. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 67–76. – <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- GBD 2016 Disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390 (10100). – Pp. 1211–1259. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388 (10039). – P. 86–97. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Клинические рекомендации. Шизофрения / Российское общество психиатров. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2 (дата обращения 22.11.2021).
- Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2020. – № 1. – С. 2.
- Подсваткин В.Г., Кирихина С.В., Лабунский Д.А., Дормидонтова Т.В., Дормидонтов М.Ю., Говш Е.В. Социально опасное поведение психически больных // XLVIII Огаревские чтения: матер. науч. конф.: в 3 ч. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2020. – Ч. 2. – С. 517–522.
- Kahn R.S., Sommer I.E. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia // *Molecular Psychiatry*. – 2015. – Vol. 20. – Pp. 84–97. – <https://doi.org/10.1038/mp.2014.66>
- Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 4. – С. 2–8.
- Мельников А.П. Нарушения системы Th1- и Th2-цитокинов при параноидной шизофрении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2008. – 24 с.
- Клюшник Т.П., Смилевич А.Б., Зозуля С.А., Воронова Е.И. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели) // *Психиатрия*. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 6–15. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15>
- Воронов А.И. Новый взгляд на патогенез и лечение шизофрении // *Академический журнал западной Сибири*. – 2018. – Т.14. – № 3 (74). – С. 64–71.
- Говорин Н.В., Озорнина Н.В., Озорнин А.С. Изменения уровня некоторых цитокинов сыворотки крови у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при психофармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 20–24.

REFERENCES

- McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality // *Epidemiologic Reviews*. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 67–76. – <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- GBD 2016 Disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390 (10100). – Pp. 1211–1259. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388 (10039). – P. 86–97. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Klinicheskie rekomendatsii. Shizofreniya / Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2 (data obrashcheniya 22.11.2021).
- Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Razvitiye kontseptsii, klassifikatsiya i klinicheskaya differentsiatsiya negativnykh simptomov pri shizofrenii // *Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2020. – № 1. – S. 2.
- Podsevatkin V.G., Kiryukhina S.V., Labunskii D.A., Dormidontova T.V., Dormidontov M.Yu., Govsh E.V. Sotsial'no opasnoe povedenie psichicheskii bol'nykh // XLVIII Ogarevskie chteniya: mater. nauch. konf.: v 3 ch. – Saransk: lzd-vo Mordov. un-ta, 2020. – Ch. 2. – S. 517–522.
- Kahn R.S., Sommer I.E. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia // *Molecular Psychiatry*. – 2015. – Vol. 20. – Pp. 84–97. – <https://doi.org/10.1038/mp.2014.66>
- Kostyukova A.B., Mosolov S.N. Neirovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevticheskie podkhody // *Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2013. – № 4. – S. 2–8.
- Mel'nikov A.P. Narusheniya sistemy Th1- i Th2-tsitokinov pri paranoidnoi shizofrenii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Tomsk, 2008. – 24 s.
- Klyushnik T.P., Smulevich A.B., Zozulya S.A., Voronova E.I. Neurobiologiya shizofrenii i kliniko-psikhopatologicheskie korrelyaty (k postroeniyu kliniko-biologicheskoi modeli) // *Psikhiatriya*. – 2021. – T. 19, № 1. – S. 6–15. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15>
- Voronov A.I. Novyi vzglyad na patogenez i lechenie shizofrenii // *Akademicheskii zhurnal zapadnoi Sibiri*. – 2018. – T.14. – № 3 (74). – S. 64–71.
- Govorin N.V., Ozornina N.V., Ozornin A.S. Izmeneniya urovnya nekotorykh tsitokinov syvorotki krovi u bol'nykh s pervym psichoticheskim epizodom shizofrenii pri psikhofarmakoterapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2011. – T. 21, № 1. – S. 20–24.

13. Fond G, Lançon C, Auquier P, Boyer L. C-reactive protein as a peripheral biomarker in schizophrenia. An updated systematic review // *Frontiers in Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9 (392). – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00392>
14. Lai Ch., Scarr E., Udawela M. et al. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics // *World Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 6 (1). – Pp. 102–117. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.102>
15. Ушаков В.Л., Малашенкова И.К., Крынский С.А. и др. Базовая когнитивная архитектура, системное воспаление и иммунная дисфункция при шизофрении // *Современные технологии в медицине*. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 32–40.
16. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10224). – Pp. 565–574. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
17. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120, № 5. – С. 7–15. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051156>
18. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10227). – Pp. 912–920. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
19. McCracken L.M., Badinlou F., Buhman M., Brocki K.C. Psychological impact of COVID-19 in the Swedish population: Depression, anxiety, and insomnia and their associations to risk and vulnerability factors // *European Psychiatry*. – 2020. – Vol. 63 (1). – Pp. 1–9. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.81>
20. Wang C., Pan R., Wan X. et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17 (5). – Art. 1729. – <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>
21. Мосолов С.Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19 // *Современная терапия психических расстройств*. – 2020. – № 2. – С. 26–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.53.59536>
22. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Цуккарзи Э.Э., Костюкова Е.Г. Особенности психофармакотерапии пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // *Современная терапия психических расстройств*. – 2020. – № 2. – С. 34–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.18.69.001>
23. Kozloff N., Mulsant B.H., Stergiopoulos V., Voineskos A. The COVID-19 global pandemic: Implications for people with schizophrenia and related disorders // *Schizophrenia Bulletin*. – 2020. – Vol. 46 (4). – Pp. 752–757. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa051>
24. Maguire P.A., Reay R.E., Looi J.C. Nothing to sneeze at – uptake of protective measures against an influenza pandemic by people with schizophrenia: willingness and perceived barriers // *Australasian Psychiatry*. – 2019. – Vol. 27 (2). – Pp. 171–178. – <https://doi.org/10.1177/1039856218815748>
25. Veneziani G., Campedelli V., Fiorentino G. et al. The negative and positive symptoms in people suffering from schizophrenia during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Psychology Hub*. – 2023. – No. 1. – Pp. 87–94. – <https://doi.org/10.13133/2724-2943/17986>
26. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 3. – С. 2–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
27. Crunfli F., Carregari V.C., Veras F.P. et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2022. – Vol. 119 (35). – P. 1–12. – <https://doi.org/10.1073/pnas.2200960119>
28. Мамедова С.М., Бугаева А.В., Лидокхова О.В., Гребенникова И.В. Изменения лабораторных показателей крови при COVID-19 // *Тенденции развития науки и образования*. – 2022. – № 83-2. – С. 68–71.
29. МЗ РФ «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». – 2022. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%AO_COVID-19_V16.pdf (дата обращения 22.11.2021).
30. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2020. – Vol. 108 (1). – Pp. 17–41. – <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVRO520-272R>
31. Stubbs B., Thompson T., Acaster S. et al. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies // *Pain*. – 2015. – Vol. 156 (11). – Pp. 2121–2131.
32. Петрова Н.Н. Здоровье пациентов с серьезными психическими заболеваниями в период COVID-19: фокус на шизофрению // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 1. – С. 8–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.87.48.002>
33. Nemani K., Li C., Olsson M. et al. Association of psychiatric disorders with mortality among patients with COVID-19 // *JAMA Psychiatry*. – 2021. – Vol. 78 (4). – Pp. 380–386. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4442>
34. Miller V. Health disparities in patients with schizophrenia and COVID-19 // *Psychiatric Times*. – 2020. – URL: <https://www.psychiatrictimes.com/view/health-disparities-patients-schizophrenia-covid19>
35. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л. и др. Взаимосвязи между особенностями иммунитета и клиническими параметрами приступообразной параноидной шизофрении // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2019. – No. 9–1 (34). – Pp. 19–27.
13. Fond G, Lançon C, Auquier P, Boyer L. C-reactive protein as a peripheral biomarker in schizophrenia. An updated systematic review // *Frontiers in Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9 (392). – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00392>
14. Lai Ch., Scarr E., Udawela M. et al. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics // *World Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 6 (1). – Pp. 102–117. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.102>
15. Ushakov V.L., Malashenkova I.K., Krynski S.A. et al. Bazovaya kognitivnaya arkhitektura, sistemnoe vospalenie i immunnaya disfunktsiya pri shizofrenii // *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. – 2019. – T. 11, № 3. – S. 32–40.
16. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10224). – Pp. 565–574. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
17. Mosolov S.N. Problemy psikhicheskogo zdorov'ya v usloviyakh pandemii COVID-19 // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. – 2020. – T. 120, № 5. – S. 7–15. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051156>
18. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10227). – Pp. 912–920. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
19. McCracken L.M., Badinlou F., Buhman M., Brocki K.C. Psychological impact of COVID-19 in the Swedish population: Depression, anxiety, and insomnia and their associations to risk and vulnerability factors // *European Psychiatry*. – 2020. – Vol. 63 (1). – Pp. 1–9. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.81>
20. Wang C., Pan R., Wan X. et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17 (5). – Art. 1729. – <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>
21. Mosolov S.N. Aktual'nye zadachi psikhiiatricheskoi sluzhby v svyazi s pandemiei COVID-19 // *Sovremennaa Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2020. – № 2. – S. 26–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.53.59536>
22. Mosolov S.N., Malin D.I., Tsukarzi E.E., Kostyukova E.G. Osobennosti psikhofarmakoterapii patsientov s koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) // *Sovremennaa Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2020. – № 2. – S. 34–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.18.69.001>
23. Kozloff N., Mulsant B.H., Stergiopoulos V., Voineskos A. The COVID-19 global pandemic: Implications for people with schizophrenia and related disorders // *Schizophrenia Bulletin*. – 2020. – Vol. 46 (4). – Pp. 752–757. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa051>
24. Maguire P.A., Reay R.E., Looi J.C. Nothing to sneeze at – uptake of protective measures against an influenza pandemic by people with schizophrenia: willingness and perceived barriers // *Australasian Psychiatry*. – 2019. – Vol. 27 (2). – Pp. 171–178. – <https://doi.org/10.1177/1039856218815748>
25. Veneziani G., Campedelli V., Fiorentino G. et al. The negative and positive symptoms in people suffering from schizophrenia during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Psychology Hub*. – 2023. – No. 1. – Pp. 87–94. – <https://doi.org/10.13133/2724-2943/17986>
26. Mosolov S.N. Dlitel'nye psikhicheskie narusheniya posle perenesennoi ostroi koronavirusnoi infektsii SARS-CoV-2 // *Sovremennaa Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2021. – № 3. – S. 2–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
27. Crunfli F., Carregari V.C., Veras F.P. et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2022. – Vol. 119 (35). – P. 1–12. – <https://doi.org/10.1073/pnas.2200960119>
28. Mamedova S.M., Bugaeva A.V., Lidokhova O.V., Grebennikova I.V. Izmneniya laboratornykh pokazatelei krovi pri COVID-19 // *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. – 2022. – № 83-2. – S. 68–71.
29. MZ RF «Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (SOVID-19)». – 2022. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%AO_COVID-19_V16.pdf (data obrashcheniya 22.11.2021).
30. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2020. – Vol. 108 (1). – Pp. 17–41. – <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVRO520-272R>
31. Stubbs B., Thompson T., Acaster S. et al. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies // *Pain*. – 2015. – Vol. 156 (11). – Pp. 2121–2131.
32. Petrova N.N. Zdorov'e patsientov s ser'eznymi psikhicheskimi zabolevaniyami v period COVID-19: fokus na shizofrenii // *Sovremennaa Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2021. – № 1. – S. 8–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.87.48.002>
33. Nemani K., Li C., Olsson M. et al. Association of psychiatric disorders with mortality among patients with COVID-19 // *JAMA Psychiatry*. – 2021. – Vol. 78 (4). – Pp. 380–386. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4442>
34. Miller V. Health disparities in patients with schizophrenia and COVID-19 // *Psychiatric Times*. – 2020. – URL: <https://www.psychiatrictimes.com/view/health-disparities-patients-schizophrenia-covid19>
35. Mikhailova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L. et al. Vzaimosvyazi mezhdru osobennostyami immuniteta i klinicheskimi parametrami pristupoobraznoi paranoidnoi shizofrenii // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2019. – No. 9–1 (34). – Pp. 19–27.

36. Лобачева О.А. Клиникоиммунологические закономерности адаптации больных шизофренией: дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2011. – 47 с.
37. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
38. Соловова А.С., Подсеваткин В.Г., Кирюхина С.В. Лабораторные методы диагностики аффективных расстройств // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2021. – № 7–2 (75). – С. 72–77.
39. Хлынова О.В., Смирнова Е.Н., Комаровская Н.Л. Частные вопросы гепатотоксичности психотропных препаратов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 156 (8). – С. 125–131. – <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-125-131>
40. Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders // Nature Reviews Neurology. – 2018. – Vol. 14 (3). – Pp. 133–150. – <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.188>
41. Шмуклер А.Б. Психоневрологические расстройства у пациентов с новой коронавирусной инфекцией как мультидисциплинарная проблема // Социальная и клиническая психиатрия. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 65–73.
42. Girgis R.R., Lieberman J.A. Anti-viral properties of antipsychotic medications in the time of COVID-19 // Psychiatry Research. – 2021. – Vol. 295 (113626). – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113626>
43. Малин Д.И., Рывкин П.В. Безопасность применения психотропных средств при осложнениях COVID-19 // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 15–22. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.63.59.003>
36. Lobacheva O.A. Klinikoimmunologicheskie zakonomernosti adaptatsii bol'nykh shizofreniei: dis. ... dokt. med. nauk. – Tomsk, 2011. – 47 s.
37. Men'shikov V.V., Delektorskaya L.N., Zolotnitskaya R.P. i dr. Laboratornye metody issledovaniya v klinike: spravochnik / pod red. V. V. Men'shikova. – M.: Meditsina, 1987. – 368 s.
38. Solovova A.S., Podsevatkin V.G., Kiryukhina S.V. Laboratornye metody diagnostiki affektivnykh rasstroistv // Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire. – 2021. – № 7–2 (75). – S. 72–77.
39. Khlynova O.V., Smirnova E.N., Komarovskaya N.L. Chastnye voprosy gepatotoksichnosti psikhotropnykh preparatov // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2018. – № 156 (8). – S. 125–131. – <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-125-131>
40. Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders // Nature Reviews Neurology. – 2018. – Vol. 14 (3). – Pp. 133–150. – <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.188>
41. Shmukler A.B. Psikhonevrologicheskie rasstroistva u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei kak mul'tidistsiplinarnaya problema // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. – 2021. – T. 31, № 1. – S. 65–73.
42. Girgis R.R., Lieberman J.A. Anti-viral properties of antipsychotic medications in the time of COVID-19 // Psychiatry Research. – 2021. – Vol. 295 (113626). – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113626>
43. Malin D.I., Ryvkin P.V. Bezopasnost' primeneniya psikhotropnykh sredstv pri oslozhneniyakh COVID-19 // Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv. – 2021. – № 1. – S. 15–22. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.63.59.003>

Эффективность нейрометаболической терапии при додементных когнитивных расстройствах у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: трехлетнее проспективное исследование

Н.Д. Селезнева, И.Ф. Рощина, С.И. Гаврилова

ФГНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – сравнительная оценка влияния долговременных эффектов повторных курсов нейрометаболической терапии (холина альфосцератом, цитиколином и актовегином) на показатели когнитивного функционирования при минимальной когнитивной дисфункции (МКД) и мягком когнитивном снижении (МКС) у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА).

Участники исследования. В когорту включено 198 родственников 1-й степени родства пациентов с БА, из них с МКД 134 чел. (67,7 %) и с МКС 64 чел. (32,3 %) (Mild cognitive impairment, ICD-11 rubric 6D71).

Методы исследования: открытое сравнительное исследование эффективности трехмесячной пероральной терапии холина альфосцератом, цитиколином или актовегином, применявшейся повторными курсами каждые 1,5 года (всего 3 курса) в группах родственников с МКД и МКС. Для психометрической оценки использовались следующие шкалы и тесты: субшкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression-Improvement – CGI-I); краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination – MMSE); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA); тест произвольного запоминания десяти слов; Бостонский тест называния (Boston naming test – BNT); субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, substest 6); тест рисования часов (Clock Drawing Test – CDT); тест запоминания пяти геометрических фигур; тест Бентона (Benton Visual Retention Test – BVRT); субтест «звуковые» и «категориальные» ассоциации (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency – DRS) и тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test).

Всего проведено 6 визитов, во время которых осуществлялась оценка когнитивного функционирования: до начала 1-го курса терапии и после его окончания (0-й день и 3 мес.), до начала и после окончания 2-го курса (18 и 21 мес.) и до начала и после окончания 3-го курса (36 и 39 мес.).

Результаты. По субшкале CGI-I при МКД по сравнению с МКС к концу всех курсов терапии наблюдалось втрое более частое выраженное и умеренное улучшение (соответственно 88,1 и 28,1 %), и ни в одном случае не отмечено ухудшения состояния. При МКД и при МКС установлено значимое улучшение по большинству шкал и тестов (по 12 из 13) исходных среднегрупповых оценок после каждого курса разных видов терапии ($p < 0,05$). Исключением явился тест рисования часов при МКД, исходные оценки по которому значимо не изменялись после каждого курса терапии, что обусловлено высокой, приближенной к максимальной, исходной оценкой. По сравнению с МКС при МКД по двум шкалам и семи тестам (из 13) к окончанию каждого курса терапии установлено значимое большее увеличение среднегрупповых оценок по сравнению с исходными оценками.

Заключение. Повторные курсы нейрометаболической терапии (с периодичностью 1,5 года) позволяют предупредить нарастание когнитивного дефицита и замедлить развитие деменции у родственников 1-й степени родства больных БА с клинически диагностированными додементными когнитивными расстройствами и стать основой для внедрения метода нейрометаболической терапии (с применением одного или разных исследованных препаратов) в программу профилактики деменции, обусловленной БА, у лиц с высоким риском по этому заболеванию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера, синдром мягкого когнитивного снижения, минимальная когнитивная дисфункция, родственники 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера, терапия, холин альфосцерат, цитиколин, актовегин

КОНТАКТ: Селезнева Наталья Дмитриевна, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность нейрометаболической терапии при додементных когнитивных расстройствах у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: трехлетнее проспективное исследование // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 10–19. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.20.37.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of Neurometabolic Therapy in Pre-Dementia Cognitive Impairment in 1st-degree Relatives of Patients with Alzheimers Disease: A Three-Year Prospective Study

N.D. Selezneva, I.F. Roshchina, S.I. Gavrilova

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

SUMMARY

The aim of the study was to compare the effect of long-term effects of repeated courses of neurometabolic therapy (choline alfoscerate, citicoline, and actovegin) on cognitive performance in patients with minimal cognitive dysfunction (MCI) and mild cognitive decline (MCD) in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease (AD).

Study participants. The cohort included 198 first-degree relatives of AD patients, 134 of them with MCD (67.7 %) and with MCI 64 people (32.3 %) (Mild cognitive impairment ICD-11 rubric 6D71).

Methods: a prospective open comparative study of the effectiveness of three-month oral therapy with choline alfoscerate, citicoline or actovegin, used in repeated courses every 1.5 years (3 courses in total) in groups of relatives with MCD and MCI.

The following scales and tests were used for psychometric assessment: Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) subscale; Mini-Mental State Examination (MMSE); Montreal Cognitive Assessment (MoCA); test of arbitrary memorization of 10 words; Boston naming test (BNT); subtest 6 of the Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, subtest 6; Clock Drawing Test (CDT); memorization test of 5 geometric shapes; Benton Visual Retention Test (BVRT); subtest "sound" and "categorical" associations (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency – DRS) and H. Munsterberg Test.

A total of 6 visits were carried out during which cognitive functioning was assessed: before the start of the 1st course of therapy and after its completion (day 0 and 3 months), before and after the end of the 2nd course (18 and 21 months), and before and after the end of the 3rd course (36 and 39 months).

Results. According to the CGI-I subscale, in MCD compared with MCI, by the end of all courses of therapy, a three times more frequent pronounced and moderate improvement was observed (88.1 and 28.1 %, respectively), and in no case was there a deterioration in the condition. In MCD and MCI, there was a significant improvement in most scales and tests (12 out of 13) of the initial mean group scores after each course of different types of therapy ($p < 0.05$). The exception was the clock drawing test in MCD, the baseline scores for which did not change significantly after each treatment session, due to the high baseline score close to the maximum. Compared with the MCI, with MCD on 2 scales and 7 tests (out of 13), by the end of each course of therapy, a significant increase in the mean group scores was found compared to the baseline scores.

Conclusion. Repeated courses of neurometabolic therapy (with a frequency of 1.5 years) can prevent the growth of cognitive deficit and slow down the development of dementia in first-degree relatives of AD patients with clinically diagnosed pre-dementia cognitive disorders and become the basis for the introduction of a method of neurometabolic therapy (using one or different investigational drugs) into a program for the prevention of dementia due to AD in individuals at high risk for this disease.

KEY WORDS: Alzheimer's disease, mild cognitive decline syndrome, minimal cognitive dysfunction, first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease, therapy, choline alfoscerate, citicoline, actovegin.

CONTACTS: Selezneva Natalia Dmitrievna, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280

CITATION: Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Efficacy of neurometabolic therapy in pre-dementia cognitive impairment in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: a three-year prospective study // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 2. – Pp. 10–19. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.20.37.002 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Актуальность разработки мер профилактики деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера (БА), становится особенно значимой в связи с прогнозом экспертов Международной альцгеймеровской ассоциации, свидетельствующим о трехкратном увеличении численности популяции больных БА к 2050 г. от 55 млн чел. до 139 млн чел. (Alzheimer's Disease International, World Alzheimer Report 2021), т. е. о ее увеличении на 84 млн чел. по сравнению с 2021 г.

В связи с этим поиск методов превентивной лекарственной терапии деменции, обусловленной БА, приобретает особую значимость, и в первую очередь это касается родственников 1-й степени родства пациентов с БА, имеющих наиболее высокий риск развития БА. По данным Г.И. Коровайцевой и соавт. (2001) [1], риск развития БА зависит, в том числе, от носительства ϵ_4 -аллеля гена ApoE: в выборках евро-

пейцев, белых американцев и этнических русских из российской популяции, не имеющих признаков деменции, частота носителей ϵ_4 -аллеля составляет 10–15 %, тогда как в аналогичных группах пациентов с БА ϵ_4 -аллель встречается в 30–50 %.

Формированию деменции, удовлетворяющей критериям деменции при БА, предшествуют два инициальных этапа: начальный, характеризующийся минимальной когнитивной дисфункцией (МКД) [2], и последующий – синдром мягкого когнитивного снижения (МКС) [3].

В ряде отечественных исследований установлена возможность медикаментозной профилактики прогрессирования когнитивной дефицитарности на додементном этапе БА [4–6]. Известен ряд препаратов, обладающих нейрометаболической активностью, способной оказывать позитивное воздействие на нейропатологические процессы, участвующие в сложном патогенезе нейродегенеративных процессов вообще и БА в особенности.

Одним из них является *холина альфосцерат* – полусинтетический дериват лецитина, обладающий нейропротективным мультимодальным действием. Увеличивая синтез и высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, он стимулирует синаптическую передачу; улучшая функциональное состояние клеточных мембран, увеличивает фосфолипидный и глицеролипидный синтез; повышает массу тела рибосом и митохондрий, а также положительно влияет на процессы фосфорилирования и состояние цитоскелета нейронов [7–9].

К нейрометаболической группе препаратов относится также *цитиколин*, предшественник фосфатидилхолина (лецитина), являющийся основным структурным компонентом нейрональных мембран. Механизм его действия состоит в защите клеток от повреждения путем ослабления накопления свободных радикалов в участках повреждения нейронов, в нормализации функциональной активности нейронов вследствие восстановления нейрональных мембран и функции поврежденных ацетилхолинэргических (AChE) нейронов. Фармакологические эффекты цитиколина изучались в многочисленных экспериментальных исследованиях, проводившихся *in vivo* и *in vitro* в отечественных исследованиях [10] и в различных странах мира на протяжении более 20 лет [11]. В исследовании, проведенном С.И. Гавриловой и соавт. (2011) [12], в группе пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа (аМКС) установлен значимый терапевтический ответ на применение курсовой терапии цитиколином на когнитивную дисфункцию.

Нейрометаболическим препаратом также является *актовегин*, обладающий высокой биологической активностью. В состав его входят органические низкомолекулярные соединения (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды), промежуточные продукты углеводного и жирового обмена (олигосахариды и гликолипиды), электролиты (калий, натрий, фосфор, магний, кальций, медь) и микроэлементы. Препарат повышает энергетический статус нейронов, увеличивая образование аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), потребление и утилизацию кислорода и глюкозы; повышает концентрацию аминокислот (глутамата,

аспартата, ГАМК); обладает антиоксидантным действием; улучшает микроциркуляцию; осуществляет активность, подобную эндогенным факторам роста, стимулируя образование полисинаптических связей между нейронами в пораженных участках мозга [13]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано положительное влияние препарата на улучшение при МКС когнитивных и социальных функций – памяти, концентрации внимания, поведения, способности к совместной деятельности, инициативности у пациентов с синдромом МКС [14].

Цель исследования – оценка влияния долговременных эффектов повторных курсов нейрометаболической терапии с применением холина альфосцерата, цитиколина или актовегина на показатели когнитивного функционирования при МКД и МКС у родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

Участники исследования. Когорта для проведения исследования формировалась из числа родственников 1-й степени родства пациентов с подтвержденным диагнозом БА, которые на протяжении длительного времени (2008–2022) наблюдались в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ.

Диагноз БА у пробандов соответствовал диагностическим критериями ICD-11 (деменция вследствие болезни Альцгеймера с ранним началом – рубрика 6D80.0 и деменция вследствие болезни Альцгеймера с поздним началом – рубрика 6D80.1).

В когорту клинко-проспективного наблюдения было включено 198 человек с объективно подтвержденными при клинко-нейропсихологическом обследовании признаками МКД (134 чел., 67,7 %) и с МКС (64 чел., 32,3 %) (табл. 1).

Средний возраст в группе МКД был ниже, чем в группе МКС, – соответственно $51,5 \pm 10,7$ и $67,5 \pm 9,9$ лет. Число женщин более чем вдвое превышало число мужчин в группе МКД и больше чем втрое – в группе МКС. В обеих группах детей пациентов с БА было значимо больше, чем братьев и сестер.

Группы формировались с учетом генетического фактора (наличие ApoE4(+)) генотипа) с целью исключения влияния фактора риска по БА – носительства ϵ_4 -аллеля на вероятность прогрессирования

Таблица 1. Возрастной, половой, родственной и генетической (ApoE-генотип) состав в группах МКД и МКС (приведено число пациентов, в скобках указана процентная доля пациентов в группе)

Table 1. Age, sex, related and genetic (ApoE genotype) composition in the MCD and MCI groups (the number of patients is given, the percentage of patients in the group is indicated in brackets)

Признак	Когорта в целом, n = 198	Группа МКД, n = 134	Группа МКС, n = 64
Средний возраст (лет)	56,5±12,8	51,5±10,7	67,5±9,9
Пол:			
– мужчины	58 (29,3 %)	43 (31,1 %)	15 (23,4 %)
– женщины	140 (70,7 %)	91 (67,9%)	49 (76,6 %)
Родство:			
– дети	173 (87,4 %)	127 (94,8 %)	46 (71,9 %)
– братья, сестры	25 (12,6 %)	7 (5,2 %)	18 (28,1 %)
ApoE-генотип:			
– ApoE4(+)	100 (50,5 %)	65 (48,5 %)	35 (54,7 %)
– ApoE4(-)	98 (49,5 %)	69 (51,5 %)	29 (45,3 %)

когнитивного дефицита и развития БА (см. табл. 1). Значимые различия между группами МКД и МКС по носительству АроЕ4(+) и АроЕ4(-) отсутствуют.

Критерии МКД включали субъективные жалобы на мнестические нарушения, касающиеся событий текущего времени и новой (особенно цифровой) информации, а также легких трудностей в усвоении мануальных навыков и пространственных взаимоотношений. При нейропсихологическом обследовании у них обнаруживались минимальные трудности в оптико-пространственной деятельности, зрительной и слухоречевой памяти, кинетической и пространственной организации праксиса, а также легких нарушений произвольной регуляции деятельности; социальная и повседневная активность таких лиц оставалась полностью сохраненной [15].

Диагностические критерии МКС (Mild cognitive impairment, рубрика ICD-11 6D71) основаны на согласии международной исследовательской группы R. Petersen и соавт., 1999 [3], т. е. на основании предъявляемых пациентом и подтверждаемых объективным информантом жалоб на снижение памяти и/или легкие когнитивные нарушения, наличие которых подтверждается с помощью нейропсихологического тестирования. Выраженность когнитивного снижения должна соответствовать оценке более 24 баллов по шкале MMSE [16], оценке менее 1 по шкале тяжести деменции (Clinical Dementia Rating – CDR) [17] и 1–3-й стадии по шкале общего ухудшения (Global Deterioration Scale – GDS) [18] при сохранении повседневной активности пациентов (возможно только легкое ухудшение в наиболее сложных видах повседневной или социальной активности); диагноз деменции еще не может быть поставлен.

Исследование является фрагментом темы «Медикаментозная профилактика когнитивной недостаточности и развития деменции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера», выполняемой в Федеральном государственном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» в отделе гериатрической психиатрии.

Этические аспекты

У всех родственников пациентов с БА получено информированное согласие на участие в исследовании. Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинской декларации 1964 г. и ее пересмотренному варианту 1975–2013 гг. и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 496 от 22.01.2019).

Методы. Для оценки динамики показателей когнитивного функционирования применялись психометрический, нейропсихологический и статистический методы.

Генотипирование АроЕ-аллелей проводили по описанной ранее Г.И. Коровайцевой и соавт. (2001) методике с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1]. Молекулярно-генетические исследования осуществляли с целью определения изоформ АроЕ-гена, поскольку установлено негативное влияние на эффективность терапии носительства генотипа АроЕ4(+) [19–21].

Исключение иных причин когнитивных нарушений проводили методом нейроинтраскопического исследования головного мозга (МРТ).

Для **психометрической оценки** использовали следующие шкалы и тесты: субшкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression-Improvement – CGI-I) [22]; краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination – MMSE) [16]; Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [23]; тест произвольного запоминания десяти слов [24]; Бостонский тест называния (Boston naming test – BNT) [25]; субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, subtest 6) [26]; тест рисования часов (Clock Drawing Test – CDT) [27]; тест запоминания пяти геометрических фигур [28]; тест Бентона (Benton Visual Retention Test – BVRT) [29]; субтест «звуковые» и «категориальные» ассоциации (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency – DRS) [30] и тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test) [31].

Нейропсихологическое обследование было основано на результатах выполнения «Экспресс-методики оценки мнестико-интеллектуальной сферы в пожилом возрасте» с количественной и качественной оценкой когнитивных функций [32].

Безопасность препарата оценивали по шкале оценки побочного действия UKU (O. Lingjaerde et al., 1987) [33].

Статистический анализ данных проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы Stat Soft Inc. (США). Группы сравнивали с использованием непараметрических критериев – U-критерия Манна – Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Дизайн исследования: трехлетнее открытое проспективное сравнительное изучение эффективности курсовой нейрометаболической терапии при МКД и МКС.

Методика терапии. Все включенные в исследование родственники наблюдались в течение трех лет и трех месяцев (39 мес.), за этот период каждый из них получил по 3 курса пероральной терапии одним из нейрометаболических препаратов: холина альфосцератом (30 чел.), цитиколином (48 чел.) или актовегином (120 чел.) с периодичностью в 1,5 года. Длительность лечебных курсов – 3 месяца. Суточная доза холина альфосцерата составляла 1200 мг (по 400 мг 3 раза/сут), цитиколина – 1000 мг 1 раз/сут, актовегина – 600 мг (по 200 мг 3 раза/сут).

Соотношение разных лечебных курсов в группах МКД и МКС значимо не различалось. В группе МКД и МКС курсовую терапию холина альфосцератом получили соответственно 21 чел. (15,7 %) и 9 чел. (14,1 %); цитиколином – 37 чел. (27,6 %) и 11 чел. (17,2 %); актовегином – 76 чел. (56,7 %) и 44 чел. (68,7 %).

Метод оценки. В терапевтических группах сравнивали показатели когнитивного функционирования до начала курса терапии (0-й день) с показателями после окончания каждого лечебного курса – 1-го (3 мес.), 2-го (21 мес.) и 3-го (39 мес.).

Результаты

В группе МКД по субшкале CGI-I отмечалось увеличение числа лиц с выраженным и умеренным улучшением после каждого курса терапии: после 1-го курса терапии оно составило 64,2 %, после 2-го – 79,1 %, после 3-го – 88,1 %. Число лиц с минимальным улучшением после каждого курса уменьшалось (соответственно 34,3, 20,9 и 11,9 %). В 1,5 % случаев состояние после 1-го курса осталось без изменений. Ни в одном случае состояние не ухудшилось (табл. 2).

В группе МКС по субшкале CGI-I выраженное улучшение (3,1 %) отмечено только к окончанию 3-го курса терапии; частота умеренного улучшения к окончанию 39 мес. осталась на уровне, достигнутом к окончанию 1-го курса (25,0 %); частота минимального улучшения уменьшилась с 65,6 % после 1-го курса до 48,5 % после 3-го курса; с 9,4 до 23,4 % увеличилась частота лиц с отсутствием изменений (см. табл. 2).

Сравнительная оценка по когнитивным шкалам и тестам в группах МКД и МКС

Как при МКД, так и при МКС практически по всем когнитивным шкалам и тестам исходные среднегрупповые оценки значительно улучшались после каждого курса терапии (табл. 3, 4). Исключение составил тест рисования часов при МКД, исходная оценка по которому приближалась к максимальной.

При МКД наибольшее увеличение исходных оценок по большинству шкал и тестов отмечалось после 1-го курса терапии (см. табл. 3). После 2-го курса и 3-го курсов среднегрупповые оценки увеличивались в диапазоне 0,1–1,0 балла по сравнению с предыдущим курсом. Исключением явился тест произвольного запоминания десяти слов, оценка по которому после 2-го курса снизилась на 0,4 балла по сравнению с 1-м курсом, оставаясь при этом на значимом уровне при сравнении с 1-м курсом. По шкале Маттиса после 2-го и 3-го курсов диапазон увеличения оценок как по звуковым, так и по категориальным ассоциациям был более выраженным – в диапазоне 0,9–2,0 баллов.

При МКС, так же как при МКД, наибольшее увеличение исходных оценок по большинству шкал и тестов

отмечалось после 1-го курса терапии (0,5–3,0 балла) (см. табл. 4). И так же как при МКД, после 2-го и 3-го курсов среднегрупповые оценки увеличивались в меньшем диапазоне (0,1–1,0 балла) по сравнению с предыдущим курсом.

Результаты *нейропсихологической оценки* в группе МКД по «Экспресс-методике исследования когнитивных функций» показали значимое улучшение по всем десяти параметрам когнитивной сферы и общему баллу после каждого курса всех видов терапии. В группе МКС к окончанию 1-го курса терапии наблюдалось значимое улучшение произвольного внимания, конструктивной деятельности, зрительной памяти, динамического праксиса. При этом улучшались показатели слухоречевой памяти (непосредственного запоминания и отсроченного воспроизведения) и нейродинамического обеспечения психической активности, которые не достигали уровня значимости. По окончании 2-го и 3-го курсов терапии наблюдались стабильные результаты (достигнутые к окончанию 1-го курса терапии) без значимого ухудшения по всем исследуемым параметрам.

Сравнительная характеристика терапевтического ответа в группах МКД и МКС (по величине улучшения исходных оценок к 39 мес. наблюдения)

Установлено значимое большее увеличение среднегрупповых исходных оценок к окончанию трех курсов терапии при МКД по сравнению с МКС по шкалам MMSE и MoCA, по Бостонскому тесту называния, повторению цифр в прямом порядке, тесту рисования часов, тестам Бентона, Маттиса (звуковые и категориальные ассоциации) и тесту Мюнстерберга.

Значимых различий между группами МКД и МКС по величине улучшения исходных оценок к окончанию наблюдения по тестам произвольного запоминания и отсроченного воспроизведения десяти слов, повторению цифр в обратном порядке и тесту запоминания пяти фигур не установлено.

На рис. 1–3 показаны различия между МКД и МКС в степени улучшения исходных (0-й день)

Таблица 2. Сравнительная динамика по субшкале CGI-I к окончанию 1-го, 2-го, и 3-го курсов терапии при МКД и МКС (приведено число пациентов, в скобках указана процентная доля пациентов в группе)

Table 2. Comparative dynamics on the CGI-I subscale by the end of 1, 2 and 3 courses of therapy in MCD and MCI (the number of patients is given, the percentage of patients in the group is indicated in brackets)

Субшкала общего клинического впечатления (CGI-I)	Время оценки					
	Группа МКД, n = 134			Группа МКС, n = 64		
	1-й курс (1st course)	2-й курс (2nd course)	3-й курс (3rd course)	1-й курс (1st course)	2-й курс (2nd course)	3-й курс (3rd course)
Выраженное улучшение	21 (15,7)	40 (29,8)	71 (53,0)	0	0	2 (3,1)
Умеренное улучшение	65 (48,5)	66 (49,3)	47 (35,1)	16 (25,0)	12 (18,7)	16 (25,0)
Минимальное улучшение	46 (34,3)	28 (20,9)	16 (11,9)	42 (65,6)	43 (67,2)	31 (48,5)
Отсутствие изменений	2 (1,5)	0	0	6 (9,4)	9 (14,1)	15 (23,4)

Таблица 3. Динамика средне-групповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение всего периода наблюдения в группе МКД (134 человека)**Table 3.** Dynamics of average group total indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in patients with MCD

Шкалы и тесты	Время оценки						
	0-й день M±SD	1-й курс M±SD	p	2-й курс M±SD	p	3-й курс M±SD	p
MMSE	27,3±1,2	29,3±0,8	*	29,5±0,7	*	29,6±0,6	*
MoCA	26,5±1,7	28,2±1,4	*	28,6±1,6	*	29,1±1,3	*
Произвольное запоминание десяти слов	6,6±1,0	7,5±1,0	*	7,1±1,1	*	7,9±1,1	*
Отсроченное воспроизведение десяти слов	5,8±1,2	6,5±1,4	*	6,6±1,4	*	6,9±1,5	*
Бостонский тест называния	48,7±3,2	51,5±2,6	*	52,3±2,5	*	53,1±2,2	*
Субтест 6 Теста Векслера: – повторение цифр в прямом порядке	6,5±1,0	7,3±1,1	*	7,6±1,0	*	7,8±1,1	*
– повторение цифр в обратном порядке	5,1±1,4	5,6±1,6	*	5,7±1,5	*	5,9±1,7	*
Тест рисования часов	9,8±0,7	9,9±0,4	–	9,9±0,5	–	9,9±0,3	–
Тест запоминания пяти фигур	3,3±1,0	4,1±0,8	*	4,2±0,8	*	4,3±0,8	*
Тест Бентона	10,9±1,5	12,6±1,4	*	12,8±1,8	*	13,3±1,4	*
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации	17,5±4,8	21,1±5,0	*	22,1±5,5	*	24,0±5,0	*
– категориальные ассоциации	20,3±4,7	22,9±5,1	*	24,1±5,4	*	26,1±5,4	*
Тест г. Мюнстерберга	18,9±3,5	21,6±3,2	*	22,1±3,4	*	23,1±2,8	*

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).* Differences are statistically significant ($p < 0.05$).**Таблица 4.** Динамика средне-групповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение всего периода наблюдения в группе МКС**Table 4.** Dynamics of average group total indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in patients with MCI

Шкалы и тесты	Время оценки						
	0-й день M±SD	1-й курс M±SD	p	2-й курс M±SD	p	3-й курс M±SD	p
MMSE	26,6±0,8	27,4±1,0	*	27,5±1,0	*	27,6±1,2	*
MoCA	23,3±2,0	24,5±1,9	*	24,6±2,2	*	25,2±2,4	*
Произвольное запоминание десяти слов	5,6±2,6	6,1±1,2	*	6,7±1,7	*	6,8±1,2	*
Отсроченное воспроизведение десяти слов	3,8±1,5	4,6±1,5	*	4,7±1,3	*	4,8±1,6	*
Бостонский тест называния	44,5±3,7	47,5±3,7	*	47,8±3,3	*	48,4±4,2	*
Субтест 6 Теста Векслера: – повторение цифр в прямом порядке	5,3±1,1	6,0±1,1	*	6,1±1,1	*	6,2±1,4	*
– повторение цифр в обратном порядке	3,5±1,0	4,0±1,0	*	4,1±1,2	*	4,2±1,5	*
Тест рисования часов	8,4±1,3	9,0±1,5	*	9,1±1,1	*	9,3±1,2	*
Тест запоминания пяти фигур	2,0±0,9	2,6±0,9	*	2,7±0,9	*	2,8±1,1	*
Тест Бентона	8,3±1,8	9,5±2,3	*	9,9±2,0	*	10,1±2,2	*
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации	12,6±3,2	14,9±3,8	*	14,9±3,6	*	15,3±3,6	*
– категориальные ассоциации	14,5±3,6	16,7±4,3	*	16,8±4,1	*	17,8±4,8	*
Тест г. Мюнстерберга	14,9±3,6	16,2±4,0	*	16,8±4,1	*	17,6±4,8	*

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).* Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

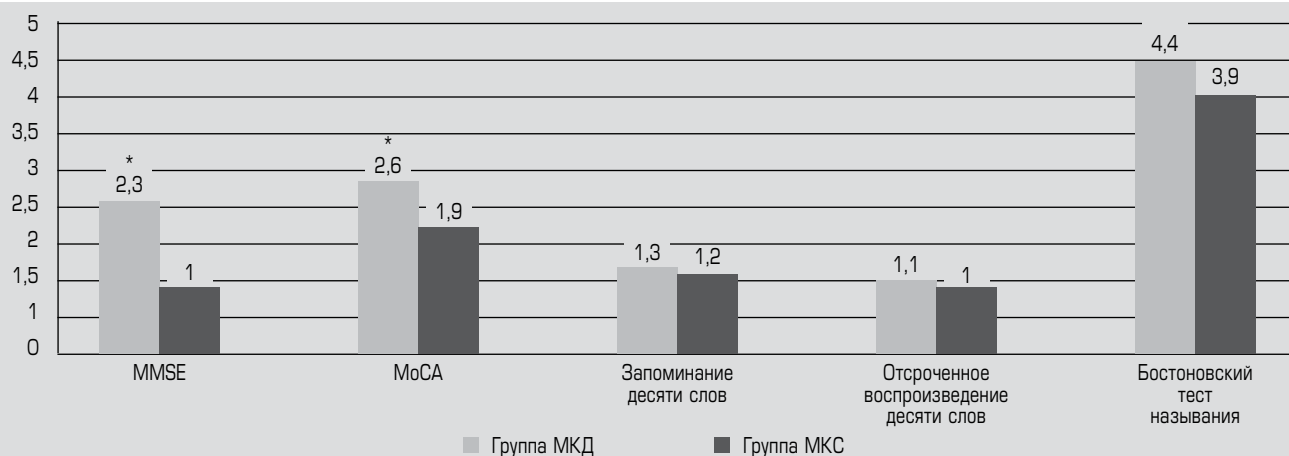


Рисунок 1. Сравнение терапевтической динамики показателей по шкалам MMSE, MoCA и тестам произвольного запоминания десяти слов, отсроченного воспроизведения десяти слов и Бостонского теста называния (по разности среднегрупповых оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в группах с МКД и МКС

Figure 1. Comparison of therapeutic dynamics of indicators on the MMSE, MoCA scales and tests of direct reproduction of 10 words random memorizing, 10 words delayed playback and Boston Naming Test (according to the difference in mean group scores between day 0 and the end of observation) in groups with MCD and MCI

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).
 * Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

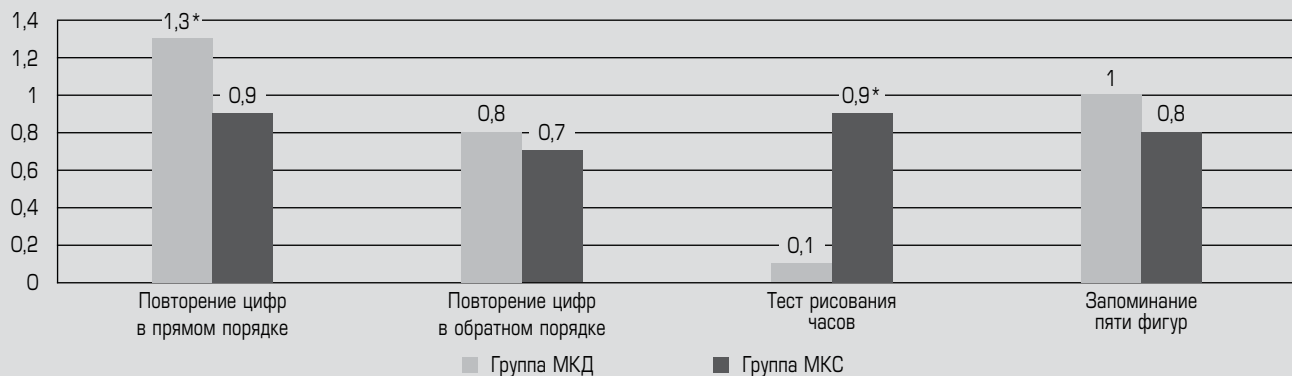


Рисунок 2. Сравнение терапевтической динамики показателей по шкалам повторения цифр в прямом порядке, повторения цифр в обратном порядке, тестам рисования часов и запоминания пяти фигур (по разности среднегрупповых оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в группах с МКД и МКС

Figure 2. Comparison of therapeutic dynamics of indicators on the scales of repeating digital rows in direct order right, repeating digital rows in reverse order backward, clock drawing test and 5 geometric shapes memorizing test (according to the difference in average group estimates between day 0 and the end of observation) in groups with MCD and MCI

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).
 * Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

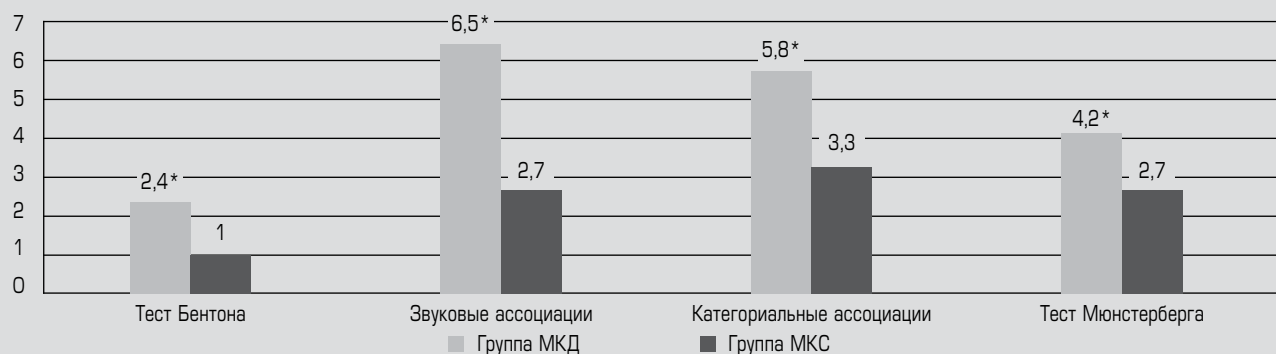


Рисунок 3. Сравнение терапевтической динамики показателей по тестам Бентона, звуковым и категориальным ассоциациям и тесту Мюнстерберга (по разности среднегрупповых оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в группах с МКД и МКС

Figure 3. Comparison of therapeutic dynamics of indicators according to Benton's tests, sound and categorical associations and Munsterberg's test (according to the difference in average group estimates between day 0 and the end of observation) in groups with MCD and MCI

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).
 * Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

среднегрупповых оценок по шкалам и тестам к окончанию исследования (39 мес.).

Установлена высокая безопасность применения повторных курсов нейрометаболической терапии: за время наблюдения не отмечено ни одного нежелательного явления.

Обсуждение

Исследования особенностей когнитивной сферы родственников больных БА показывают, что задолго до развития БА у них выявляются специфические особенности когнитивного функционирования, что указывает на высокий риск развития деменции, обусловленной БА. В 22-летнем проспективном исследовании M.F. Elias и соавт. [34] у лиц, которым через 10 лет после базисного обследования поставлен диагноз БА, выявлены более низкие оценки по тестам вербальной памяти и абстрактного мышления. В исследовании С.Н. Kawas и соавт. [35] получены сходные результаты, показавшие, что спустя 15 лет после первичного тестирования БА развивалась в 2 раза чаще у лиц с более низкими показателями по тестам, оценивающим зрительную память. В 20-летнем проспективном исследовании L.F. Jarvik и соавт. [36] получены данные о значимо более низких показателях по шкале MMSE у взрослых детей пациентов с БА по сравнению с группой контроля. В работе L. Vackman и соавт. [37] установлена связь низких когнитивных показателей (способности к обучению, кратковременной памяти, исполнительных и вербальных функций) с последующим развитием деменции у родственников больных БА, достигших 65-летнего возраста, при этом временной интервал, предшествующий клиническим симптомам БА, составил от 2 до 10 лет.

У родственников 1-й степени родства пациентов с БА минимальной когнитивной дисфункции по сравнению с группой аналогичного возрастного контроля также отмечалась сниженная способность усвоения новой информации, невысокие показатели абстрактного мышления, кратковременной памяти, исполнительных функций, вербальной и зрительной памяти [38, 39].

В клинических исследованиях установлено положительное влияние актовегина на улучшение когнитивных функций, концентрацию внимания, социального поведения, способность к совместной деятельности и повышение инициативности у больных пожилого возраста с синдромом MCI сосудистого генеза [40].

Способность цитиколина предупреждать прогрессирование когнитивного дефицита при МКС получило подтверждение в клиническом исследовании С.И. Гавриловой и соавт. [41].

Установлен также высокий терапевтический эффект курсового лечения серетоном по когнитивным показателям у пациентов с МКС [42].

Однако в изученных литературных источниках не обнаружено работ, посвященных длительным эффектам курсовой нейрометаболической терапии при МКД и МКС у родственников 1-й степени родства пациентов с БА. Проведенное исследование подтвердило опубликованные ранее данные, свидетельствующие

о позитивном влиянии повторных курсов нейрометаболической терапии актовегином, холина альфосцератом и цитиколином на когнитивное функционирование пожилых людей с додементными когнитивными расстройствами, предположительно являющимися додементной стадией развития БА [12, 13, 21].

Отсутствие перехода в синдром деменции у пролеченных пациентов с синдромом МКС может свидетельствовать о наличии болезнь-модифицирующего эффекта при профилактическом применении нейрометаболической терапии, поскольку коэффициент конверсии синдрома МКС в деменцию должен был составить за 3 года не менее 30 % в соответствии с данными, приведенными в исследовании R.C. Petersen et al. (1999) [3], в котором ежегодная конверсия МКС в деменцию составляет 12 %.

Заключение

Исследование выполнялось в рамках открытого проспективного исследования эффективности длительной курсовой нейрометаболической терапии когнитивных дисфункций у родственников 1-й степени родства больных БА и изучения возможности предупреждения развития деменции у лиц из группы высокого риска по БА.

Подтверждена эффективность повторных курсов терапии нейрометаболическими препаратами как у родственников с МКД, так и с МКС. Ни в одной группе не отмечено ухудшения когнитивного функционирования по сравнению с исходной оценкой.

У родственников с МКД по субшкале CGI-I к окончанию исследования выраженное и умеренное улучшение отмечалось значительно чаще, чем при МКС (соответственно в 88,1 и 28,1 % случаев). При МКД частота выраженного улучшения возрастала после каждого курса терапии, тогда как частота минимального улучшения постепенно снижалась. При МКД ни в одном случае состояние не осталось без позитивных изменений, тогда как в группе МКС в 23,4 % случаев состояние после трех курсов терапии по сравнению с исходным не изменилось.

Как при МКД, так и при МКС по когнитивным шкалам и тестам достигнуто значимое улучшение практически всех исходных среднегрупповых оценок после каждого курса разных видов терапии. Исключением явился тест рисования часов при МКД, исходные оценки по которому приближались к максимальным. Значимо большее увеличение среднегрупповых исходных оценок к окончанию трех курсов терапии при МКД по сравнению с МКС установлено по двум шкалам и семи тестам и не установлено по четырем тестам.

Преимуществами исследования является сравнительный дизайн исследования с учетом различных уровней когнитивного дефицита, длительность наблюдения когорты лиц с МКД и МКС, являющихся родственниками больных БА, проспективный и комплексный характер исследования. Применение превентивного антидементного подхода с использованием нейрометаболических препаратов, воздействующих на нейропатологические механизмы развития первичного нейродегенеративного процесса при БА, может стать основой для разработки

алгоритма применения комплексной нейропротективной (нейротрофической и нейрометаболической) медикаментозной терапии у лиц с высоким риском развития БА – родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

Ограничениями работы являются отсутствие изучения сравнительных особенностей влияния при-

меняющихся препаратов на когнитивное функционирование, а также отсутствие контрольной группы родственников 1-й степени родства больных БА, не получавших терапии. В связи с этим необходимо продолжать изучение эффектов превентивной нейрометаболической терапии в рамках плацебо-контролируемых рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Коровайцева Г.И., Щербатых Т.В., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Голимбет В.Е., Воскресенская Н.И., Рогов Е.И. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (APOE) и различными формами болезни Альцгеймера // Генетика. – 2001. – № 37 (4). – С. 529–533. – <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
2. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Пономарева Е.В. Эффективность и безопасность цитиколина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное исследование. Психиатрия. – 2020. – № 18 (4). – С. 33–40. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40>
3. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch Neurol. – 1999. – Vol. 56. – Pp. 303–308. – <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
4. Гаврилова С.И., Аlesenko A.B., Kolykhalov I.V., Федорова Я.Б., Селезнева Н.Д., Пономарева Е.В., Гурьянова С.В., Гутнер У.А., Шупик М.А. Клинико-биологические эффекты Церетона при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа // Психиатрия. – 2017. – № 73. – С. 5–15.
5. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Профилактика прогрессирования когнитивной недостаточности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное открытое клиническое исследование эффективности курсовой терапии препаратом актовегин // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 18, № 10. – С. 30–36.
6. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В., Гаврилова С.И. Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии // Психиатрия. – 2021. – № 19 (4). – С. 42–51. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – М.: Экхо, 2003.
8. Aleppo G., Nicoletti F., Sortino M.A., Casabona G., Scapagnini U., Canonico P.L. Chronic alphasylcholine increases inositol phosphate formation in brain slices and neuronal cultures // Pharmacol Toxicol. – 1994. – Vol. 74. – Pp. 5–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1994.tb01082.x>
9. Ban T.A., Pansarasa R.M., Borra S., Del Duchetto D., Fjetland O.K. Choline alfoscerate in elderly patients with cognitive decline due to dementing illness // New Trends of Clinical Neuropharmacology. – 1991. – Vol. 5. – Pp. 1–35. – [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00312-8)
10. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: Экхо, 2007.
11. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia // J Neurosci Res. – 2003. – Vol. 73. – Pp. 308–315. – <https://doi.org/10.1002/jnr.1067>
12. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Гантман М.В., Калын Я.Б., Кольхалов И.В. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова – 2011. – № 1 (12). – С. 16–20.
13. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Med. – 2011. – Vol. 13. – Pp. 266–274. – <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8157-7>
14. Михайлова Н.М., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – № 113 (7–2). – С. 69–76.
15. Селезнева Н.Д., Кольхалов И.В., Гаврилова С.И. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера // Психиатрия. – 2020. – № 18 (1). – С. 6–15. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
16. Folstein M.F., Folstein S.E. and Mchugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiat Res. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198.
17. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current vision and scoring rules // Neurology. – 1993. – Vol. 43. – Pp. 2412–2414.
18. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // Am J Psychiatry. – 1982. – Vol. 139 (9). – Pp. 1136–1139.
1. Korovaitseva G.I., Shcherbatykh T.V., Selezneva N.D., Gavriloa S.I., Golimbet V.E., Voskresenskaya N.I., Rogaev E.I. Geneticheskaya assotsiatsiya mezhdu allyalami gena apolipoproteina E (APOE) i razlichnymi formami bolezni Al'tsgeimera // Genetika. – 2001. – № 37 (4). – С. 529–533. – <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
2. Selezneva N.D., Gavriloa S.I., Ponomareva E.V. Effektivnost' i bezopasnost' tsitikolina v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: prospektivnoe issledovanie. Psikhatriya. – 2020. – № 18 (4). – С. 33–40. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40>
3. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch Neurol. – 1999. – Vol. 56. – Pp. 303–308. – <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
4. Gavriloa S.I., Alesenko A.V., Kolykhalov I.V., Fedorova Ya.B., Selezneva N.D., Ponomareva E.V., Gur'yanova S.V., Gutner U.A., Shupik M.A. Kliniko-biologicheskie efekty Tseretona pri lechenii sindroma myagkogo kognitivnogo snizheniya amnesticheskogo tipa // Psikhatriya. – 2017. – № 73. – С. 5–15.
5. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavriloa S.I. Profilaktika progressirovaniya kognitivnoi nedostatochnosti u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: prospektivnoe otkrytoe klinicheskoe issledovanie effektivnosti kursovoi terapii preparatom aktovegin // Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018. – Т. 18, № 10. – С. 30–36.
6. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Ponomareva E.V., Gavriloa S.I. Tsitikolin v lechenii legkoi kognitivnoi nedostatochnosti u krovnykh rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: blizhaishe i otdalennye efekty kursovoi terapii // Psikhatriya. – 2021. – № 19 (4). – С. 42–51. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>
7. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. IV. – М.: Ekho, 2003.
8. Aleppo G., Nicoletti F., Sortino M.A., Casabona G., Scapagnini U., Canonico P.L. Chronic alphasylcholine increases inositol phosphate formation in brain slices and neuronal cultures // Pharmacol Toxicol. – 1994. – Vol. 74. – Pp. 5–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1994.tb01082.x>
9. Ban T.A., Pansarasa R.M., Borra S., Del Duchetto D., Fjetland O.K. Choline alfoscerate in elderly patients with cognitive decline due to dementing illness // New Trends of Clinical Neuropharmacology. – 1991. – Vol. 5. – Pp. 1–35. – [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00312-8)
10. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu. B. Belousova, V. V. Yasnetsova. – 8-e izd., pererab. i dop. – М.: Ekho, 2007.
11. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia // J Neurosci Res. – 2003. – Vol. 73. – Pp. 308–315. – <https://doi.org/10.1002/jnr.1067>
12. Gavriloa S.I., Fedorova Ya.B., Gantman M.V., Kalyn Ya.B., Kolykhalov I.V. Tserakson (tsitikolin) v lechenii sindroma myagkogo kognitivnogo snizheniya // Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova – 2011. – № 1 (12). – С. 16–20.
13. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Med. – 2011. – Vol. 13. – Pp. 266–274. – <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8157-7>
14. Mikhailova N.M., Selezneva N.D., Kalyn Ya.B., Roshchina I.F., Gavriloa S.I. Effektivnost' lecheniya aktoveginom bol'nykh pozhilogo vozrasta s sindromom myagkogo kognitivnogo snizheniya sossudistogo genеза // Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski. – 2013. – № 113 (7–2). – С. 69–76.
15. Selezneva N.D., Kolykhalov I.V., Gavriloa S.I. Sravnitel'noe prospektivnoe mult'idistsiplinarnoe issledovanie effektivnosti kholina alfostserata v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // Psikhatriya. – 2020. – № 18 (1). – С. 6–15. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
16. Folstein M.F., Folstein S.E. and Mchugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiat Res. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198.
17. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current vision and scoring rules // Neurology. – 1993. – Vol. 43. – Pp. 2412–2414.
18. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // Am J Psychiatry. – 1982. – Vol. 139 (9). – Pp. 1136–1139.

19. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В. Цитиколин в лечении когнитивной недостаточности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: влияние ApoE генотипа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – № 121 (10, вып. 2). – С. 30–36. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
20. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность курсовой терапии Актовегином при минимальной когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: роль ApoE генотипа // Психиатрия. – 2023. – № 21 (1). – С. 52–61. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>
21. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Профилактика нарастания когнитивного дефицита при синдроме мягкого когнитивного снижения у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное мультидисциплинарное исследование // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 16–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.10.80.003>
22. Padhi A., Fineberg N. Clinical Global Impression Scales // Stolerman, I.P. (eds) Encyclopedia of Psychopharmacology. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. – https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_1422
23. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005, Apr. – Vol. 53 (4). – Pp. 695–699. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
24. Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы / Авт.-сост. Е.Ю. Балашова, М.С. Ковязина. – М.: Генезис, 2022.
25. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test. – 2nd ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – 120 p.
26. Wechsler D. Manual for the Wechsler adult intelligence scale. – NY, 1955. – 230 p.
27. Shulman K.I., Shedletsky R. and Silver I.L. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 1986. – Vol. 1. – Pp. 135–140.
28. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Практическое руководство. Стимульный материал: в 2 кн. – М.: Психотерапия, 2010. – 224 с.
29. Benton A.L. A Visual Retention Test for Clinical Use // Archives of Neurology and Psychiatry. – 1945. – Vol. 54 (3). – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008>
30. Belayus A., Fernández L.A., Fariás-Sarquis Ya., Adrián M., Bueno M. Mattis dementia rating scale // Rev Chil Neuropsicol. – 2015. – Vol. 10 (1). – Pp. 8–13. – <https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.03>
31. Раigorодский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. – М.: Бахрах-М, 2011.
32. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2009. – № 2. – С. 44–50.
33. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. Comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatr Scand Suppl. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566>
34. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A. et al. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // Arch Neurol. – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
35. Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R. et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // Neurology. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
36. Jarvik L.F., La Rue A., Gokhman I. et al. Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: stable neurocognitive performance at 20-year follow-up // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2005. – Vol. 18. – Pp. 187–191. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281862>
37. Backman L., Jones S., Berger A.K. et al. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis // Neuropsychology. – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
38. Small G.W., Okonek A., Mandelkern M.A., La Rue A. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study // Int Psychogeriatr. – 1994. – Vol. 6. – Pp. 23–44. – <https://doi.org/10.1017/s1041610294001596>
39. Sager M.A., Hermann B., La Rue A. Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2005. – Vol. 18 (4). – Pp. 245–249. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281882>
40. Михайлова Н.М., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – № 113 (7–2). – С. 69–76.
41. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Гантман М.В., Калын Я.Б., Кольхалов И.В. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – № 111 (12). – С. 16–20.
42. Селезнева Н.Д., Кольхалов И.В., Гаврилова С.И. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера // Психиатрия. – 2020. – № 18 (1). – С. 6–15. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
19. Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Roshchina I.F., Ponomareva E.V. Tsitikoлин в lechenii kognitivnoi nedostatochnosti u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s bolezn'yu Al'tsgeimera: vliyaniye ApoE genotipa // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2021. – № 121 (10, vyp. 2). – S. 30–36. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
20. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Effektivnost' kursovoi terapii Aktoveginom pri minimal'noi kognitivnoi disfunktsii u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s bolezn'yu Al'tsgeimera: rol' ApoE genotipa // Psikihiatriya. – 2023. – № 21 (1). – S. 52–61. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>
21. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Profilaktika narastaniya kognitivnogo defitsita pri sindrome myagkogo kognitivnogo snizheniya u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s bolezn'yu Al'tsgeimera: prospektivnoye multidisziplinarnoye issledovaniye // Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv. – 2022. – № 4. – S. 16–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.10.80.003>
22. Padhi A., Fineberg N. Clinical Global Impression Scales // Stolerman, I.P. (eds) Encyclopedia of Psychopharmacology. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. – https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_1422
23. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005, Apr. – Vol. 53 (4). – Pp. 695–699. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
24. Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы / Авт.-сост. Е.Ю. Балашова, М.С. Ковязина. – М.: Генезис, 2022.
25. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test. – 2nd ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – 120 p.
26. Wechsler D. Manual for the Wechsler adult intelligence scale. – NY, 1955. – 230 p.
27. Shulman K.I., Shedletsky R. and Silver I.L. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 1986. – Vol. 1. – Pp. 135–140.
28. Rubinshtein S.Ya. Eksperimental'nye metodiki patopsikhologii i opyt primeneniya ikh v klinike. Prakticheskoye rukovodstvo. Stimul'nyi material: v 2 kn. – М.: Psikihoterapiya, 2010. – 224 s.
29. Benton A.L. A Visual Retention Test for Clinical Use // Archives of Neurology and Psychiatry. – 1945. – Vol. 54 (3). – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008>
30. Belayus A., Fernández L.A., Fariás-Sarquis Ya., Adrián M., Bueno M. Mattis dementia rating scale // Rev Chil Neuropsicol. – 2015. – Vol. 10 (1). – Pp. 8–13. – <https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.03>
31. Raigorodskii D.Ya. Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metodiki i testy. – М.: Bakhrakh-M, 2011.
32. Korsakova N.K., Balashova E.Yu., Roshchina I.F. Ekspress-metodika otsenki kognitivnykh funktsii pri normal'nom starenii // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2009. – № 2. – S. 44–50.
33. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. Comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatr Scand Suppl. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566>
34. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A. et al. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // Arch Neurol. – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
35. Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R. et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // Neurology. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
36. Jarvik L.F., La Rue A., Gokhman I. et al. Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: stable neurocognitive performance at 20-year follow-up // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2005. – Vol. 18. – Pp. 187–191. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281862>
37. Backman L., Jones S., Berger A.K. et al. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis // Neuropsychology. – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
38. Small G.W., Okonek A., Mandelkern M.A., La Rue A. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study // Int Psychogeriatr. – 1994. – Vol. 6. – Pp. 23–44. – <https://doi.org/10.1017/s1041610294001596>
39. Sager M.A., Hermann B., La Rue A. Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2005. – Vol. 18 (4). – Pp. 245–249. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281882>
40. Mikhailova N.M., Selezneva N.D., Kalyn Ya.B., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Effektivnost' lecheniya aktoveginom bol'nykh pozhilogo vozrasta s sindromom myagkogo kognitivnogo snizheniya sossudistogo genеза // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski. – 2013. – № 113 (7–2). – S. 69–76.
41. Gavrilova S.I., Fedorova Ya.B., Gantman M.V., Kalyn Ya.B., Kolykhalov I.V. Tserakson (tsitikoлин) v lechenii sindroma myagkogo kognitivnogo snizheniya // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2011. – № 111 (12). – S. 16–20.
42. Selezneva N.D., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I. Sravnitel'noye prospektivnoye multidisziplinarnoye issledovaniye effektivnosti kholina alfostserata v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov patsientov s bolezn'yu Al'tsgeimera // Psikihiatriya. – 2020. – № 18 (1). – S. 6–15. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>

Антипсихотик третьего поколения карипразин как перспективный препарат для терапии депрессивных расстройств

Современная терапия психических расстройств. –
2023. – № 2. – С. 21–29.
DOI: 10.21265/PSYPH.2023.86.41.003

Р.Ф. Насырова

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Карипразин в настоящее время одобрен для лечения пациентов с депрессивными и смешанными эпизодами биполярного расстройства I типа, кроме того, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях также изучалась его эффективность у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. В обзоре обобщены потенциальные преимущества карипразина для лечения основных симптомов биполярного расстройства I типа и большого депрессивного расстройства с учетом его фармакодинамических свойств, эффективности и переносимости. Его преимущественное сродство к D₃-рецептору с функциональной избирательностью в соответствии с преобладающим нейронным окружением способствует его эффективности при широком спектре психопатологических симптомов (включая расстройство настроения, ангедонию и когнитивные нарушения), высокой безопасности и хорошей переносимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карипразин, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное расстройство, антипсихотики третьего поколения, механизм действия

КОНТАКТ: Насырова Регина Фаритовна, reginaf@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Насырова Р.Ф. Антипсихотик третьего поколения карипразин как перспективный препарат для терапии депрессивных расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 21–29. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.86.41.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

НОВЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
СРЕДСТВА

Third-Generation Antipsychotic Cariprazine as a Promising Drug for the Treatment of Depressive Disorders

R.F. Nasyrova

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

SUMMARY

Cariprazine is currently approved for the treatment of patients with depressive and mixed episodes of Bipolar I disorder. Several randomized controlled trials have been carried out to investigate its efficacy in patients with major depressive disorder. This review summarizes the potential benefits of Cariprazine for the treatment of major symptoms of Bipolar I disorder and major depressive disorder considering its pharmacodynamic properties, efficacy and tolerance. Its preferential affinity for the D₃ receptor, with functional selectivity according to the predominant neural environment, contributes to its efficacy in a wide range of psychopathological symptoms (including mood disorder, anhedonia and cognitive impairment), high safety and good tolerance.

KEY WORDS: cariprazine, unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, third-generation antipsychotics, pathogenesis

CONTACTS: Nasyrova Regina Faritovna, reginaf@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

CITATION: Nasyrova R.F. Third-generation antipsychotic cariprazine as a promising drug for the treatment of depressive disorders // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 2. – Pp. 21–29. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.86.41.003 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declare no conflict of interest.

Введение

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) является широко распространенным и сложным психическим расстройством, затрагивающим несколько поведенческих доменов и проявляющимся широким спектром симптомов, а именно депрессивным настроением, ангедонией, тревогой и когнитивными нарушениями, которые могут приводить к инвалидности и ухудшению качества жизни пациентов [1–3]. Несмотря на многочисленные исследования в области лечения депрессии, ее этиология до сих пор до конца не изучена. Расстройство может быть вызвано генетическими, эпигенетическими факторами и факторами окружающей среды [4].

На основании моноаминергической гипотезы возникновения депрессии в качестве антидепрессантов были разработаны ингибиторы обратного захвата моноаминов, и в настоящее время они широко используются в клинической практике [5]. Однако эти препараты имеют ограниченную эффективность и медленное начало терапевтического действия. Для преодоления этих ограничений было реализовано несколько стратегий, включая переход на другие препараты, введение комбинированной или аугментационной терапии [6]. В клинической практике наиболее часто используемыми аугментирующими препаратами являются атипичные антипсихотики [7].

До 60 % пациентов с РДР, получающих лечение с помощью доступных в настоящее время методов лечения, не достигают полной ремиссии и у них развивается терапевтическая резистентность [8, 9]. Принимая это во внимание, важно изучить новые стратегии для достижения полной ремиссии и предотвращения рецидивов депрессивных эпизодов. Лучшее понимание патофизиологии депрессии может значительно облегчить разработку новых, более эффективных методов лечения.

Терапевтический эффект антипсихотиков как при шизофрении, так и при мании обусловлен блокадой дофаминергической передачи. Антипсихотические препараты имеют общий механизм действия: антагонизм в отношении постсинаптических дофаминовых D_2 -рецепторов [10]. При этом одна группа антипсихотиков, частичных агонистов дофаминовых рецепторов, отличается по своему влиянию на дофаминовую систему. В отличие от большинства других антипсихотиков, антипсихотики третьего поколения также обладают внутренней активностью агонистов дофамина D_2/D_3 и действуют по-разному (как агонисты или антагонисты) в различных областях мозга [11].

Можно предположить, что концепция антипсихотиков третьего поколения началась с введения арипипразола, поскольку этот препарат отличался от всех предшествующих антипсихотиков влиянием на дофаминовую нейротрансмиссию, являясь частичным агонистом дофаминовых D_2 -рецепторов [12]. Выявлены и другие особенности антипсихотиков третьего поколения, такие как влияние на дофаминовые D_3 -рецепторы и различные серотониновые рецепторы, особенно 5-HT_{1A} и 5-HT₇. В клинических исследованиях было показано, что прокогнитивные и антинегативные эффекты данной группы препаратов при шизофрении положительно связаны с их дозой [13].

Современные научные данные об использовании антипсихотиков третьего поколения включают показания к их применению при шизофрении, а также при депрессии и биполярном аффективном расстройстве (БАР). Хотя БАР и РДР относятся к отдельным диагностическим категориям согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) и Американскому диагностическому и статистическому руководству (DSM-5), многие представления о патогенезе депрессии экстраполируются на БАР [14]. Имеется некоторое сходство и в фармакотерапии обоих психических расстройств, а в показаниях некоторых антипсихотиков можно обнаружить как униполярную, так и биполярную депрессию. Также отметим, что депрессивные симптомы признаны важной и отдельной областью симптомов при шизофрении [15]. Антипсихотики третьего поколения, в частности карипразин, в настоящее время зарекомендовали себя эффективными средствами для лечения депрессивных расстройств.

Цель настоящей работы – представить патогенетическое обоснование и доказательства использования антипсихотика третьего поколения карипразина для лечения уни- и биполярных депрессивных расстройств.

Патогенез депрессивных расстройств

Основная теория патогенеза депрессивных расстройств в настоящее время сосредоточена на том, что болезнь возникает в результате нарушения моноаминергической нейротрансмиссии (включая три моноамина: серотонин (5-НТ), дофамин (ДА) и норадреналин (НА)). Показано, что терапия антидепрессантами изменяет системы нейротрансмиссии. Установлена взаимосвязь развития депрессивных нарушений с нейродегенеративными заболеваниями базальных ганглиев, такими как болезни Паркинсона и Хантингтона, которые связаны с дисбалансом дофаминергической нейротрансмиссии [16].

Нарушение моноаминергической передачи может быть следствием истощения моноаминов, нарушения синтеза и регуляции активности моноаминов (обратный захват нейротрансмиттера специфическим переносчиком), а также изменения экспрессии рецепторов. Более того, существуют прямые и непрямые взаимосвязи между серотониновыми, дофаминовыми и норадреналиновыми нейронами, которые опосредованы воздействием на различные типы ауто- и гетерорецепторов. Серотонин традиционно считается нейротрансммитером, связанным с депрессией, на основании фармакологических исследований антидепрессантов, которые нацелены на серотониновую систему [17]. Показано, что влияние серотониновой системы на нейротрансмиссию норадреналина и дофамина является комплексным через механизмы, опосредованные серотониновыми рецепторами 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} соответственно [18]. В то же время комплексное положительное и отрицательное влияние системы норадреналина на нейротрансмиссию серотонина опосредованно реализуется через α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Мультимодалный эффект, оказываемый на центральную нейротрансмиссию моноаминов (влияние на транспортеры обратного захвата и на различные моноаминовые ауто/гетерорецепторы), вероятно, повышает эффективность терапии при резистентной депрессии [15, 16, 19].

Установлено снижение плотности постсинаптических серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} у пациентов с депрессией. Отсроченное начало действия, характерное для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), может быть обусловлено периодом, необходимым для десенсibilизации серотониновых ауторецепторов 5-HT_{1A}. Предполагается, что изначально ауторецепторы 5-HT_{1A} компенсируют ингибированный обратный захват серотонина, уменьшая высвобождение нейромедиатора. Хроническое введение антидепрессантов приводит к десенсibilизации ауторецепторов 5-HT_{1A}, что инактивирует этот механизм отрицательной обратной связи, тем самым обеспечивая заметное увеличение количества внеклеточного серотонина и активацию постсинаптических серотониновых рецепторов [15, 16, 19].

Рецепторы 5-HT_{2A} выполняют как возбуждающую, так и тормозную роль в зависимости от области мозга и, вероятно, являются мишенью действия антипсихотиков второго и третьего поколений. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что антагонизм к рецепторам 5-HT_{2A} потенцирует высвобождение норадреналина при лечении СИОЗС [16, 20].

Многие симптомы, наблюдаемые при депрессии, такие как ангедония и снижение мотивации, также связаны с дисфункцией дофаминовой системы. Исследования, проведенные на животных, подтверждают эту точку зрения и показывают, что комбинация атипичного антипсихотика и СИОЗС синергетически увеличивает высвобождение дофамина в префронтальных областях мозга, тем самым улучшая мотивацию, удовольствие и аппетит [21–24].

Система дофамина является уникальной среди нейромедиаторных систем мозга тем, что имеет дискретные проекции на определенные области мозга, участвующие в моторном поведении, познании и эмоциях. Дофаминовые нейроны демонстрируют несколько паттернов активности, включая тоническую и фазовую активацию, которая регулируется множественными афферентными системами [25]. Нарушения в этих регуляторных системах могут лежать в основе патофизиологии депрессии. При депрессии нарушения возникают в медиальных лобных областях коры и затрагивают миндалевидное тело [26–28].

Нейрогенез и нейропластичность

Одним из основных факторов, поддерживающих выживание нейронов и стимулирующих их рост и дифференцировку, является мозговой нейротрофический фактор (BDNF). [29] Показано, что антидепрессивный эффект флуоксетина связан с усилением нейрогенеза в гиппокампе, и BDNF может играть ключевую роль в этом процессе [30]. Установлена связь между стрессовыми событиями и изменением уровня BDNF, увеличивающим риск развития депрессивных расстройств [31].

Считается, что BDNF может играть важную роль в патогенезе депрессии. Установлена взаимосвязь между функционированием рецептора нейротрофического фактора мозга (BDNF) тирозинкиназы B (TrkB) и серотонинергической передачей [32]. Также BDNF задействован в функционировании серотонинергических нейронов. Экспрессия BDNF и его рецептора TrkB происходит в серотонинергических нейронах. BDNF повышает выживаемость и дифференцировку серотонинергических нейронов. Введение BDNF в мозг также приводит к зависимой от потребности регуляции обратного захвата серотонина. Считается, что увеличение внеклеточной концентрации серотонина может увеличить концентрацию BDNF [33, 34].

Классические нейролептики действуют как D₂-антагонисты с высоким сродством к рецепторам. Атипичные антипсихотики проявляют более низкое сродство к D₂-рецепторам и оказывают множественное модулирующее действие (в частности, на серотониновые и норадреналиновые рецепторы), улучшают нейрогенез гиппокампа и морфологию нейронов.

Улучшение структурной пластичности, включая образование новых нейронов и глиальных клеток, может модифицировать патогенез психических расстройств [35–37]. На животных моделях депрессии показано, что длительное лечение клозапином усиливает нейрогенез и что этот эффект сохраняется даже после окончания лечения, а также регистрируется повышенная выживаемость нейронов [38]. Длительное лечение галоперидолом отрицательно влияет на количество новых клеток и количество выживших нейронов. Установлено, что только животные, получавшие клозапин, у которых наблюдалось улучшение нейропластичности, были способны оправиться от депрессивно-подобного фенотипа и когнитивного дефицита. Напротив, у животных, получавших галоперидол, наблюдались нарушения нейропластичности, что приводило к серьезным нарушениям эмоционального и когнитивного поведения [38].

Также имеются данные о роли в патофизиологии депрессии структурных изменений в гиппокампе и префронтальной коре [39–41]. Антидепрессанты, независимо от механизма их действия, способны усиливать процессы нейропластичности [40]. Имеющиеся результаты демонстрируют критически важное понимание влияния антипсихотических препаратов на данные изменения. Установлено, что структурные нарушения, наблюдаемые при шизофрении, могут быть уменьшены атипичными антипсихотиками. Показано, что лечение атипичным (оланзапином), но не классическим (галоперидол) антипсихотиком способствует повышению нейропластичности в префронтальной коре [42]. Продемонстрировано различное влияние классических и атипичных антипсихотиков на синаптическую пластичность нейронов в гиппокампе и префронтальной коре. Это согласуется с результатами исследования, демонстрирующими ремоделирование нейронов как значимый нейропластический механизм тимоаналептического действия антидепрессантов [40].

Атипичные антипсихотики имеют более сложный фармакологический профиль, чем классические нейролептики, проявляя сродство к связыванию с различными рецепторами нейротрансмиттеров, включая несколько рецепторов серотонина и норадреналина. Изменяя модуляцию серотонинергической и норадренергической систем, атипичные антипсихотики улучшают нейропластичность [43].

Механизм терапевтического действия антипсихотиков при аффективных расстройствах

Механизм терапевтического действия антипсихотиков при мании и депрессии в настоящее время объясняется на основе дофаминергической концепции БАР, предполагающей повышение дофаминергической активности при мании и ее снижение при депрессии [44, 45]. Дофаминергическая концепция БАР подразумевает вовлеченность стриарных D₂/D₃-рецепторов, что объясняет повышенную дофаминергическую нейротрансмиссию при мании, и увеличение стриарного транспортера дофамина

(DAT), приводящего к снижению дофаминергической функции в депрессивной фазе [46]. Это было подтверждено в недавнем исследовании Yatham et al., которое продемонстрировало снижение транспортера дофамина в скорлупе и прилежащем ядре во время острого маниакального эпизода, что свидетельствует о гиперактивности дофаминергической системы. Следовательно, терапевтическое действие при мании, как и профилактика маниакальных эпизодов БАР, могут быть связаны с антидофаминергической активностью, в основном за счет блокирования D_2 -рецепторов, что проявляется у всех трех поколений антипсихотических препаратов [47].

Установлено, что тимоаналептическая активность обусловлена ингибированием транспортеров норадреналина, дофамина и/или серотонина и, кроме того, специфическим воздействием на некоторые серотонинергические рецепторы. Антидепрессивный эффект кветиапина может быть ассоциирован с блокированием переносчика норадреналина и активацией серотонинового рецептора 5-HT_{1A} его основным активным метаболитом – норкветиапином, как и у многих антидепрессантов [48]. Такой эффект луразидона может быть связан с активацией серотонинового рецептора 5-HT_{1A} и антагонизмом к рецепторам 5-HT_{2A} и 5-HT₇. У карипразина такой эффект может быть обусловлен частичным агонизмом к D_2 -, D_3 - и 5-HT_{1A}-рецепторам.

Применение антипсихотика третьего поколения карипразина для терапии депрессивных расстройств

Карипразин является «стабилизатором дофамина» с более высоким сродством к D_3 -рецепторам, чем дофамин, таким образом, усиливая дофаминергическую нейротрансмиссию в прилежащем ядре и гиппокампе. Он связывается с D_3 -рецепторами с аффинностью в 10 раз выше, чем с D_2 -рецепторами, оказывает антагонистическое действие на 5-HT_{2B}-рецепторы, является частичным агонистом рецепторов 5-HT_{1A}, обладает умеренной и низкой активностью в отношении гистаминовых рецепторов H₁- и 5-HT_{2C} [49]. Карипразин – антипсихотик третьего поколения, в настоящее время изучаемый в качестве дополнительной терапии у пациентов с РДР, у которых регистрируется недостаточная реакция на стандартную терапию антидепрессантами. Карипразин также исследуется в качестве монотерапии для лечения биполярной депрессии I типа [50, 51] и РДР [52].

Карипразин обладает антидепрессивными свойствами, возможно, из-за его высокой аффинности к D_3 -рецепторам [53, 54], которые экспрессируются в областях мозга, задействованных в мотивации и поведении, связанном с системой вознаграждения. Препарат был одобрен для лечения биполярной депрессии в 2019 г. на основании результатов трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Результаты показали, что препарат является эффективным и хорошо пере-

носимым средством для лечения биполярной депрессии при использовании в дозах 1,5–3,0 мг/день [55, 56].

Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования показали эффективность карипразина в редукации депрессивных симптомов при биполярной депрессии I типа [52]. Карипразин в дозе 1,5 мг/сут обладал наиболее высокой эффективностью и хорошей безопасностью при лечении пациентов с биполярной депрессией I типа [52]. В ретроспективном анализе объединенных данных трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований было обнаружено, что карипразин эффективен при целом ряде симптомов биполярной депрессии I типа, таких как усталость и ангедония (за исключением внутреннего напряжения) в дозах 1,5 и 3,0 мг у взрослых пациентов [57]. Кроме того, карипразин может быть также эффективен для редукации когнитивной дисфункции [58, 59]. При изучении безопасности результаты объединенного анализа четырех исследований с участием пациентов с биполярной депрессией показали, что карипразин в дозах 1,5 и 3,0 мг хорошо переносится с минимальными метаболическими изменениями по сравнению с плацебо [58, 59]. Наиболее частыми нежелательными реакциями, с которыми сталкивались пациенты, были акатизия, беспокойство, тошнота и утомляемость. Важно отметить, что карипразин не дестабилизировал настроение и не вызывал маниакального переключения. Кроме того, в группе пациентов, принимающих карипразин, частота суицидальных тенденций была низкой [58, 59].

Анализ трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал, что карипразин эффективен при лечении биполярной депрессии I типа со смешанными проявлениями в дозах 1,5 и 3,0 мг в день [59]. Терапевтический потенциал карипразина в лечении депрессивных симптомов был показан в различных животных моделях [60–62] и в клинических исследованиях, включая ранее опубликованное плацебо-контролируемое исследование второй фазы, которое продемонстрировало, что дополнительное назначение карипразина в дозе 2,0–4,5 мг/сут эффективно и в целом хорошо переносилось при терапевтически резистентном РДР [52]. Результаты 18–19-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, посвященного оценке эффективности, безопасности и переносимости более широкого диапазона доз карипразина (1,5–4,5 мг/сут) в качестве антидепрессивной терапии с неадекватным ответом на антидепрессанты в анамнезе, продемонстрировали, что карипразин уменьшал симптомы депрессии. При этом карипразин значительно улучшал у пациентов показатели шкалы общего клинического впечатления (CGI-I) по сравнению с плацебо. У большей части участников был достигнут ответ, оцениваемый по шкале MADRS, при применении карипразина по сравнению с плацебо, но различия не были статистически значимыми [63].

У пациентов с БАР прием карипразина в дозах 1,5 и 3,0 мг приводил к небольшому, но значимому уменьшению депрессивных симптомов, оцениваемых

по шкале MADRS (SMD = -0,26, 95%-ный ДИ: -0,49... -0,02; $p = 0,040$ и SMD = 0,21, 95%-ный ДИ: -0,41... -0,01; $p = 0,045$ соответственно) [64].

В открытом 26-недельном исследовании третьей фазы оценивали долгосрочную безопасность и переносимость карипразина, используемого в качестве дополнения к терапии антидепрессантами у пациентов с РДР. Результаты показали, что карипразин в целом безопасен и хорошо переносится [65].

В 19-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании второй фазы оценивали эффективность, безопасность и переносимость присоединения карипразина (0,1–0,3 и 1,0–2,0 мг/сут) в качестве антидепрессанта для лечения резистентных к лечению пациентов с РДР. Более высокие дозы приводили к большим изменениям показателей MADRS и шкалы общего клинического впечатления, а также показателей ответа и ремиссии по MADRS по сравнению с плацебо, при этом регистрируемые параметры эффективности карипразина не достигали уровня статистической значимости. Никаких различий по каким-либо показателям между карипразином в дозе 0,1–0,3 мг/сут и плацебо не наблюдалось. Карипразин относительно хорошо переносился, а частые нежелательные явления, возникающие при лечении (частота более чем на 5 % и вдвое выше, чем в группе плацебо) в обеих группах дозировки включали головную боль, артралгию, беспокойство, утомляемость, повышенный аппетит, бессонницу, сухость во рту и запор. При этом обе дозы карипразина переносились относительно хорошо. У пациентов, принимавших карипразин в дозе 1,0–2,0 мг/сут, наблюдалось большее среднее снижение показателей симптомов депрессии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [66].

Также было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с гибкими дозами у пациентов с РДР с недостаточным ответом на антидепрессанты. По сравнению с плацебо снижение общего балла по шкале MADRS на 8-й неделе было значительно больше при дополнительном приеме карипразина в дозе 2,0–4,5 мг/сут, но не при применении карипразина в дозе 1–2 мг/сут. Нежелательные явления, возникшие во время лечения, о которых сообщалось у более чем 10 % пациентов при приеме карипразина, включали акатизию (22,3 %), бессонницу (13,6 %) и тошноту (12,8 %) [50].

Ряд двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показал эффективность карипразина в качестве дополнительной терапии к антидепрессантам при резистентном к лечению эпизоде РДР [52]. При этом в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании, выполненном Earley et al. [63], не удалось обнаружить значимого улучшения. Метаанализ, проведенный Vázquez et al. [67], установил, что карипразин более эффективен, чем плацебо в достижении дополнительного антидепрессивного эффекта у резистентных к терапии пациентов с РДР. Чтобы полностью прояснить роль карипразина в качестве средства аугментации недостаточно эффективной тимоаналептической терапии пациентов с РДР, необходимы дальнейшие исследования.

Пациенты с БАР и РДР часто имеют нарушения во многих когнитивных областях, таких как память, беглость речи, исполнительные функции, внимание, скорость обработки информации и аффективная память [68]. Эти нейрокогнитивные нарушения могут существенно снижать работоспособность и социальную адаптацию, ухудшать качество жизни [69]. Антагонисты дофамина способны усиливать когнитивные нарушения и вызывать экстрапирамидные реакции [49]. Исследования на животных моделях продемонстрировали эффекты карипразина как частичных агонистов D_3 -рецепторов в стриатуме, прилежащем ядре и вентральном гиппокампе, играющих важную роль в реализации механизма памяти [70]. Кроме того, карипразин значительно уменьшает вызванный фенциклидином (PCP) когнитивный дефицит в исследованиях на животных *in vivo* за счет его активности в отношении D_3 -рецептора [71]. Считается, что соединения, обладающие частичным агонизмом в отношении D_3 -рецепторов, действуют как функциональные агонисты в областях мозга с относительным дефицитом дофамина, вызывая, таким образом, прокогнитивные эффекты [72]. Следовательно, применение препаратов с таким механизмом действия может существенно улучшать социальное функционирование пациентов с РДР [73].

Отметим, что карипразин образует два активных метаболита, десметилкарипразин (DCAR) и дидесметилкарипразин (DDCAR), с периодом полувыведения, основанным на времени достижения равновесного состояния (2–4 дня для карипразина, 1–2 дня для DCAR и 1–3 недели для DDCAR), при этом DDCAR является преобладающим циркулирующим компонентом в равновесном состоянии [74–76]. Также отметим, что благодаря длительному периоду полувыведения карипразина возможно его введение один раз в сутки, что облегчает соблюдение режима терапии [77]. Длительный период полувыведения карипразина и его активных метаболитов, особенно (DDCAR), отличает карипразин от других антипсихотиков, период полувыведения которых, включая их метаболиты, составляет менее четырех дней [76]. Эти особенности фармакокинетики карипразина являются важным преимуществом, позволяющим решить проблему низкой эффективности фармакотерапии при несоблюдении режима лечения после выписки из стационара и первых амбулаторных приемов.

Заключение

Вероятно, депрессивные состояния являются гетерогенными расстройствами, и их сложный патогенез обуславливает большую вариабельность реакции на разные препараты. Только одна треть пациентов с депрессивным эпизодом отвечает на лечение первой линии. При рефрактерной депрессии терапией выбора может являться сочетание антидепрессантов с атипичными антипсихотиками. Обычно для этого используются более низкие дозы антипсихотиков, чем при шизофрении. Частичные агонисты дофаминовых рецепторов представляют собой новое поколение атипичных антипсихотиков,

показавших тимоаналептический эффект. Антипсихотик третьего поколения карипразин был исследован в качестве средства для лечения депрессивных эпизодов при как при БАР, так и при РДР. При этом карипразин показал достаточно высокую эффективность, улучшение показателей социального функционирования и обладал высокой безопасностью, что делает его перспективным препаратом в терапии депрессии. По-видимому, такие особенности клинического действия препарата связаны с его уникальным фармакологическим профилем и прежде всего с модулирующим действием на дофаминергическую систему, включая сбалансированное агонистическое и антагонистическое влияние на D_2 / D_3 -рецепторы [78]. Карипразин является также частичным агонистом и 5-HT_{1A}-рецепторов и антагонистом рецепторов 5-HT_{2B} и, кроме того, обладает самым высоким сродством к D_3 -рецепторам [79, 80], что отчасти объясняет его эффективность при БАР и РДР [81].

Клиническая эффективность и высокая безопасность карипразина при лечении расстройств аффективного спектра была подтверждена в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Необходимо провести более долгосрочные сравнительные исследования, чтобы подтвердить эффективность препарата при лечении РДР. Длительный период полувыведения карипразина по сравнению с другими антипсихотиками и антидепрессантами дает важное преимущество с учетом того, что пациенты с депрессивными нарушениями часто не соблюдают режим лечения. Важно отметить, что карипразин также демонстрирует благоприятный профиль в отношении метаболических, сердечно-сосудистых, гематологических параметров [82].

Таким образом, появление карипразина расширяет наши терапевтические возможности при лечении резистентных к стандартной тимоаналептической терапии депрессивных эпизодов в рамках БАР и РДР.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder // *Neural Plasticity*. – 2013. – Vol. 2013. – Art. 873278. – <https://doi.org/10.1155/2013/873278>
- Mergl R. et al. Depressive, anxiety, and somatoform disorders in primary care: prevalence and recognition // *Depression and Anxiety*. – 2007. – Vol. 24, no. 3. – Pp. 185–195. – <https://doi.org/10.1002/da.20192>
- Sheehan D.V. Establishing the real cost of depression // *Managed Care (Langhorne, Pa.)*. – 2002. – Vol. 11, no. 8, suppl. – Pp. 7–25.
- Dean J., Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 27. – Pp. 101–111. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // *Журнал неврологии и психиатрии имени В.В. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
- Алфимов Р.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентных депрессиях // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике*. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 438–473.
- Perez-Caballero L. et al. Monoaminergic system and depression // *Cell and Tissue research*. – 2019. – Vol. 377. – Pp. 107–113. – <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>
- Lang U.E., Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2013. – Vol. 31, no. 6. – Pp. 761–777. – <https://doi.org/10.1159/000350094>
- Blier P., Blondeau C. Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – Vol. 128. – Pp. S3–S10. – [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(11\)70003-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(11)70003-9)
- Horacek J. et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20. – Pp. 389–409. – <https://doi.org/10.2165/00023210-200620050-00004>
- Carlsson A. Dopamine receptor agonists: intrinsic activity vs. state of receptor // *Journal of Neural Transmission*. – 1983. – Vol. 57. – Pp. 309–315. – <https://doi.org/10.1007/BF01249001>
- Keltner N.L., Johnson V. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? // *Perspectives in Psychiatric Care*. – 2002. – Vol. 38, no. 4. – Art. 157. – <https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2002.tb01566.x>
- Mailman R.B., Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16, no. 5. – Pp. 488–501. – <https://doi.org/10.2174/138161210790361461>
- Rybakowski J. Etiopathogenesis of bipolar affective disorder—the state of the art for 2021 // *Psychiatria Polska*. – 2021. – Vol. 55, no. 3. – Pp. 481–496. – <https://doi.org/10.12740/pp/132961>
- Ceskova E., Silhan P. Novel treatment options in depression and psychosis // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2018. – Vol. 14. – Pp. 741–747. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S157475>
- Hamon M., Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 45. – Pp. 54–63. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>
- Carlsson A. The contribution of drug research to investigating the nature of endogenous depression // *Pharmacopsychiatry*. – 1976. – Vol. 9, no. 01. – Pp. 2–10. – <https://doi.org/10.1055/s-0028-1094471>
- Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder // *Neural Plasticity*. – 2013. – Vol. 2013. – Art. 873278. – <https://doi.org/10.1155/2013/873278>
- Mergl R. et al. Depressive, anxiety, and somatoform disorders in primary care: prevalence and recognition // *Depression and Anxiety*. – 2007. – Vol. 24, no. 3. – Pp. 185–195. – <https://doi.org/10.1002/da.20192>
- Sheehan D.V. Establishing the real cost of depression // *Managed Care (Langhorne, Pa.)*. – 2002. – Vol. 11, no. 8, suppl. – Pp. 7–25.
- Dean J., Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 27. – Pp. 101–111. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie hipotezy rekurrentnoj depressii [obzor] // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni V.V. Korsakova*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
- Alfimov R.V., Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Metody preodolenija terapevtecheskoj rezistentnosti pri rekurrentnyh depressijah // *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – klinicheskoi praktike*. – М.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – С. 438–473.
- Perez-Caballero L. et al. Monoaminergic system and depression // *Cell and Tissue research*. – 2019. – Vol. 377. – Pp. 107–113. – <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>
- Lang U.E., Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2013. – Vol. 31, no. 6. – Pp. 761–777. – <https://doi.org/10.1159/000350094>
- Blier P., Blondeau C. Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – Vol. 128. – Pp. S3–S10. – [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(11\)70003-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(11)70003-9)
- Horacek J. et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20. – Pp. 389–409. – <https://doi.org/10.2165/00023210-200620050-00004>
- Carlsson A. Dopamine receptor agonists: intrinsic activity vs. state of receptor // *Journal of Neural Transmission*. – 1983. – Vol. 57. – Pp. 309–315. – <https://doi.org/10.1007/BF01249001>
- Keltner N.L., Johnson V. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? // *Perspectives in Psychiatric Care*. – 2002. – Vol. 38, no. 4. – Art. 157. – <https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2002.tb01566.x>
- Mailman R.B., Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16, no. 5. – Pp. 488–501. – <https://doi.org/10.2174/138161210790361461>
- Rybakowski J. Etiopathogenesis of bipolar affective disorder—the state of the art for 2021 // *Psychiatria Polska*. – 2021. – Vol. 55, no. 3. – Pp. 481–496. – <https://doi.org/10.12740/pp/132961>
- Ceskova E., Silhan P. Novel treatment options in depression and psychosis // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2018. – Vol. 14. – Pp. 741–747. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S157475>
- Hamon M., Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 45. – Pp. 54–63. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>
- Carlsson A. The contribution of drug research to investigating the nature of endogenous depression // *Pharmacopsychiatry*. – 1976. – Vol. 9, no. 01. – Pp. 2–10. – <https://doi.org/10.1055/s-0028-1094471>

18. De Deurwaerdère P., Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: therapeutic implications // *Progress in Neurobiology*. – 2017. – Vol. 151. – Pp. 175–236. – <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.004>
19. Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, no. 24. – Art. 9532. – <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
20. Ślifirski G., Król M., Turlo J. 5-HT receptors and the development of new antidepressants // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, no. 16. – Art. 9015. – <https://doi.org/10.3390/ijms22169015>
21. Eshel N. et al. Dopamine neurons share common response function for reward prediction error // *Nature Neuroscience*. – 2016. – Vol. 19, no. 3. – Pp. 479–486. – <https://doi.org/10.1038/nn.4239>
22. Wise R.A. Dopamine, learning and motivation // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2004. – Vol. 5, no. 6. – Pp. 483–494. – <https://doi.org/10.1038/nrn1406>
23. Wise R.A. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on // *Neurotoxicity Research*. – 2008. – Vol. 14. – Pp. 169–183. – <https://doi.org/10.1007/BF03033808>
24. Pandit R. et al. Melanocortin 3 receptor signaling in midbrain dopamine neurons increases the motivation for food reward // *Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 41, no. 9. – Pp. 2241–2251. – <https://doi.org/10.1038/npp.2016.19>
25. Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2016. – Vol. 17, no. 8. – Pp. 24–532. – <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>
26. Sultan K.T., Brown K.N., Shi S.H. Production and organization of neocortical interneurons // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2013. – Vol. 7. – Art. 221. – <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00221>
27. Buzsaki G., Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks // *Science*. – 2004. – Vol. 304, no. 5679. – Pp. 1926–1929. – <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
28. Steullet P. et al. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: a “central hub” in schizophrenia pathophysiology? // *Schizophrenia Research*. – 2016. – Vol. 176, no. 1. – Pp. 41–51. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.021>
29. Taliáz D. et al. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15, no. 1. – Pp. 80–92. – <https://doi.org/10.1038/mp.2009.67>
30. Krishnan V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression // *Nature*. – 2008. – Vol. 455, no. 7215. – Pp. 894–902. – <https://doi.org/10.1038/nature07455>
31. Hall J., Thomas K.L., Everitt B.J. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning // *Nature Neuroscience*. – 2000. – Vol. 3, no. 6. – Pp. 533–535. – <https://doi.org/10.1038/75698>
32. Li P., Snyder G.L., Vanover S.E., Vanover K.E. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: Past, present and future // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 16, no. 29. – Pp. 3385–3403. – <https://doi.org/10.2174/1568026616666160608084834>
33. Martinowich K., Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, no. 1. – Pp. 73–83. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>
34. Szapacs M.E. et al. Exploring the relationship between serotonin and brain-derived neurotrophic factor: analysis of BDNF protein and extraneuronal 5-HT in mice with reduced serotonin transporter or BDNF expression // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2004. – Vol. 140, no. 1–2. – Pp. 81–92. – <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.03.026>
35. Santarelli L. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants // *Science*. – 2003. – Vol. 301, no. 5634. – Pp. 805–809. – <https://doi.org/10.1126/science.1083328>
36. Surget A. et al. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation // *Molecular Psychiatry*. – 2011. – Vol. 16, no. 12. – Pp. 1177–1188. – <https://doi.org/10.1038/mp.2011.48>
37. Mateus-Pinheiro A. et al. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis // *Translational Psychiatry*. – 2013. – Vol. 3, no. 1. – Pp. e210–e210. – <https://doi.org/10.1038/tp.2012.141>
38. Chikama K. et al. Chronic atypical antipsychotics, but not haloperidol, increase neurogenesis in the hippocampus of adult mouse // *Brain Res*. – 2017. – Vol. 1676. – Pp. 77–82. – <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.09.006>
39. Patrício P. et al. Differential and converging molecular mechanisms of antidepressants' action in the hippocampal dentate gyrus // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40, no. 2. – Pp. 338–349. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.176>
40. Bessa J.M. et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling // *Molecular Psychiatry*. – 2009. – Vol. 14, no. 8. – Pp. 764–773. – <https://doi.org/10.1038/mp.2008.119>
41. Mateus-Pinheiro A. et al. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis // *Translational Psychiatry*. – 2013. – Vol. 3, no. 1. – Pp. e210–e210. – <https://doi.org/10.1038/tp.2012.141>
42. Wang H.D., Deutch A.Y. Dopamine depletion of the prefrontal cortex induces dendritic spine loss: reversal by atypical antipsychotic drug treatment // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, no. 6. – Pp. 1276–1286. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301521>
43. Morais M. et al. The modulation of adult neuroplasticity is involved in the mood-improving actions of atypical antipsychotics in an animal model of depression // *Translational psychiatry*. – 2017. – Vol. 7, no. 6. – Pp. e1146–e1146. – <https://doi.org/10.1038/tp.2017.120>
18. De Deurwaerdère P., Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: therapeutic implications // *Progress in Neurobiology*. – 2017. – Vol. 151. – Pp. 175–236. – <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.004>
19. Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, no. 24. – Art. 9532. – <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
20. Ślifirski G., Król M., Turlo J. 5-HT receptors and the development of new antidepressants // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, no. 16. – Art. 9015. – <https://doi.org/10.3390/ijms22169015>
21. Eshel N. et al. Dopamine neurons share common response function for reward prediction error // *Nature Neuroscience*. – 2016. – Vol. 19, no. 3. – Pp. 479–486. – <https://doi.org/10.1038/nn.4239>
22. Wise R.A. Dopamine, learning and motivation // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2004. – Vol. 5, no. 6. – Pp. 483–494. – <https://doi.org/10.1038/nrn1406>
23. Wise R.A. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on // *Neurotoxicity Research*. – 2008. – Vol. 14. – Pp. 169–183. – <https://doi.org/10.1007/BF03033808>
24. Pandit R. et al. Melanocortin 3 receptor signaling in midbrain dopamine neurons increases the motivation for food reward // *Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 41, no. 9. – Pp. 2241–2251. – <https://doi.org/10.1038/npp.2016.19>
25. Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2016. – Vol. 17, no. 8. – Pp. 24–532. – <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>
26. Sultan K.T., Brown K.N., Shi S.H. Production and organization of neocortical interneurons // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2013. – Vol. 7. – Art. 221. – <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00221>
27. Buzsaki G., Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks // *Science*. – 2004. – Vol. 304, no. 5679. – Pp. 1926–1929. – <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
28. Steullet P. et al. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: a “central hub” in schizophrenia pathophysiology? // *Schizophrenia Research*. – 2016. – Vol. 176, no. 1. – Pp. 41–51. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.021>
29. Taliáz D. et al. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15, no. 1. – Pp. 80–92. – <https://doi.org/10.1038/mp.2009.67>
30. Krishnan V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression // *Nature*. – 2008. – Vol. 455, no. 7215. – Pp. 894–902. – <https://doi.org/10.1038/nature07455>
31. Hall J., Thomas K.L., Everitt B.J. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning // *Nature Neuroscience*. – 2000. – Vol. 3, no. 6. – Pp. 533–535. – <https://doi.org/10.1038/75698>
32. Li P., Snyder G.L., Vanover S.E., Vanover K.E. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: Past, present and future // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 16, no. 29. – Pp. 3385–3403. – <https://doi.org/10.2174/1568026616666160608084834>
33. Martinowich K., Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, no. 1. – Pp. 73–83. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>
34. Szapacs M.E. et al. Exploring the relationship between serotonin and brain-derived neurotrophic factor: analysis of BDNF protein and extraneuronal 5-HT in mice with reduced serotonin transporter or BDNF expression // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2004. – Vol. 140, no. 1–2. – Pp. 81–92. – <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.03.026>
35. Santarelli L. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants // *Science*. – 2003. – Vol. 301, no. 5634. – Pp. 805–809. – <https://doi.org/10.1126/science.1083328>
36. Surget A. et al. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation // *Molecular Psychiatry*. – 2011. – Vol. 16, no. 12. – Pp. 1177–1188. – <https://doi.org/10.1038/mp.2011.48>
37. Mateus-Pinheiro A. et al. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis // *Translational Psychiatry*. – 2013. – Vol. 3, no. 1. – Pp. e210–e210. – <https://doi.org/10.1038/tp.2012.141>
38. Chikama K. et al. Chronic atypical antipsychotics, but not haloperidol, increase neurogenesis in the hippocampus of adult mouse // *Brain Res*. – 2017. – Vol. 1676. – Pp. 77–82. – <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.09.006>
39. Patrício P. et al. Differential and converging molecular mechanisms of antidepressants' action in the hippocampal dentate gyrus // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40, no. 2. – Pp. 338–349. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.176>
40. Bessa J.M. et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling // *Molecular Psychiatry*. – 2009. – Vol. 14, no. 8. – Pp. 764–773. – <https://doi.org/10.1038/mp.2008.119>
41. Mateus-Pinheiro A. et al. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis // *Translational Psychiatry*. – 2013. – Vol. 3, no. 1. – Pp. e210–e210. – <https://doi.org/10.1038/tp.2012.141>
42. Wang H.D., Deutch A.Y. Dopamine depletion of the prefrontal cortex induces dendritic spine loss: reversal by atypical antipsychotic drug treatment // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, no. 6. – Pp. 1276–1286. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301521>
43. Morais M. et al. The modulation of adult neuroplasticity is involved in the mood-improving actions of atypical antipsychotics in an animal model of depression // *Translational psychiatry*. – 2017. – Vol. 7, no. 6. – Pp. e1146–e1146. – <https://doi.org/10.1038/tp.2017.120>

44. Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence // *American Journal of Psychiatry*. – 1965. – Vol. 122, no. 5. – Pp. 509–522. – <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
45. Bunney W.E. The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders // *Psychopharmacology Communications*. – 1975. – Vol. 1, no. 6. – Pp. 599–609.
46. Ashok A. et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment // *Molecular Psychiatry*. – 2017. – Vol. 22. – Pp. 666–679. – <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>
47. Yatham L.N. et al. A positron emission tomography study of dopamine transporter density in patients with bipolar disorder with current mania and those with recently remitted mania // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79, no. 12. – Pp. 1217–1224. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3541>
48. Jensen N.H. et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33. – Pp. 2303–2312. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301646>
49. Tuppurainen H. et al. Extrapyramidal side-effects and dopamine D₂/D₃ receptor binding in substantia nigra // *Nord J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 64, no. 4. – Pp. 233–238. – <https://doi.org/10.3109/08039480903484076>
50. Durgam S. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *American Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173, no. 3. – Pp. 271–281. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020164>
51. Медведев В.Э. Карипразин – современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
52. Durgam S. et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77, no. 3. – Art. 6112. – <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10070>
53. Kiss B., Horti F., Bobok A. Poster# 16 cariprazine, a D₃/D₂ dopamine receptor partial agonist antipsychotic, displays greater D₃ receptor occupancy in vivo compared with other antipsychotics // *Schizophrenia Research*. – 2012. – No. 136. – Art. S190. – [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(12\)70588-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(12)70588-1)
54. Slifstein M. et al. Cariprazine demonstrates high dopamine D₃ and D₂ receptor occupancy in patients with schizophrenia: a clinical PET study with [11C](+)-PHNO // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 38. – Pp. S520–S521.
55. Tohen M. Cariprazine as a treatment option for depressive episodes associated with bipolar I disorder in adults: an evidence-based review of recent data // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2021. – Vol. 15. – Pp. 2005–2012. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S240860>
56. Петрова Н.Н. Расстройства аутистического спектра во взрослом возрасте. Обзор // *Психиатрия, Психотерапия и Клиническая Психология*. – 2022. – Т.13, № 2. – С. 179–191. – <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.13.2.003>
57. Yatham L.N. et al. A positron emission tomography study of dopamine transporter density in patients with bipolar disorder with current mania and those with recently remitted mania // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79, no. 12. – Pp. 1217–1224. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3541>
58. Ragguett R.M., McIntyre R.S. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review // *Expert Rev Neurother*. – 2019. – Vol. 19, no. 4. – Pp. 317–323. – <http://doi.org/10.1080/14737175.2019.1580571>
59. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W., Patel M., Stahl S.M. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS spectrums*. – 2020. – Vol. 25, no. 4. – Pp. 502–510. – <https://doi.org/10.1017/S1092852919001287>
60. Lam R.W. et al. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, no. 8. – Pp. 685–693. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0805>
61. Nelson J.C., Papakostas G.I. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // *American Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, no. 9. – Pp. 980–991. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030312>
62. Wright B.M., Eiland III E.H., Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2013. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 344–359. – <https://doi.org/10.1002/phar.1204>
63. Earley W.R. et al. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Psychopharmacology Bulletin*. – 2018. – Vol. 48, no. 4. – Pp. 62–80.
64. Pinto J.V. et al. Cariprazine in the treatment of Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disorders*. – 2020. – Vol. 22, no. 4. – Pp. 360–371. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
65. Vieta E. et al. Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 34, no. 2. – Pp. 76–83. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000246>
66. Fava M. et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 33, no. 6. – Pp. 312–321. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000235>
44. Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence // *American Journal of Psychiatry*. – 1965. – Vol. 122, no. 5. – Pp. 509–522. – <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
45. Bunney W.E. The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders // *Psychopharmacology Communications*. – 1975. – Vol. 1, no. 6. – Pp. 599–609.
46. Ashok A. et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment // *Molecular Psychiatry*. – 2017. – Vol. 22. – Pp. 666–679. – <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>
47. Yatham L.N. et al. A positron emission tomography study of dopamine transporter density in patients with bipolar disorder with current mania and those with recently remitted mania // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79, no. 12. – Pp. 1217–1224. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3541>
48. Jensen N.H. et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33. – Pp. 2303–2312. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301646>
49. Tuppurainen H. et al. Extrapyramidal side-effects and dopamine D₂/D₃ receptor binding in substantia nigra // *Nord J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 64, no. 4. – Pp. 233–238. – <https://doi.org/10.3109/08039480903484076>
50. Durgam S. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *American Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173, no. 3. – Pp. 271–281. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020164>
51. Medvedev V.E. Kariprazin – sovremennyyi preparat dlya lecheniya shizofrenii i bipolyarnogo rasstroistva // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
52. Durgam S. et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77, no. 3. – Art. 6112. – <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10070>
53. Kiss B., Horti F., Bobok A. Poster# 16 cariprazine, a D₃/D₂ dopamine receptor partial agonist antipsychotic, displays greater D₃ receptor occupancy in vivo compared with other antipsychotics // *Schizophrenia Research*. – 2012. – No. 136. – Art. S190. – [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(12\)70588-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(12)70588-1)
54. Slifstein M. et al. Cariprazine demonstrates high dopamine D₃ and D₂ receptor occupancy in patients with schizophrenia: a clinical PET study with [11C](+)-PHNO // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 38. – Pp. S520–S521.
55. Tohen M. Cariprazine as a treatment option for depressive episodes associated with bipolar I disorder in adults: an evidence-based review of recent data // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2021. – Vol. 15. – Pp. 2005–2012. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S240860>
56. Petrova N.N. Rasstroistva autisticheskogo spektra vo vzrosлом vozraste. Obzor // *Psikhiatriya, Psikhoterapiya i Klinicheskaya Psikhologiya*. – 2022. – Т.13, № 2. – С. 179–191. – <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.13.2.003>
57. Yatham L.N. et al. A positron emission tomography study of dopamine transporter density in patients with bipolar disorder with current mania and those with recently remitted mania // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79, no. 12. – Pp. 1217–1224. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3541>
58. Ragguett R.M., McIntyre R.S. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review // *Expert Rev Neurother*. – 2019. – Vol. 19, no. 4. – Pp. 317–323. – <http://doi.org/10.1080/14737175.2019.1580571>
59. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W., Patel M., Stahl S.M. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS spectrums*. – 2020. – Vol. 25, no. 4. – Pp. 502–510. – <https://doi.org/10.1017/S1092852919001287>
60. Lam R.W. et al. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, no. 8. – Pp. 685–693. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0805>
61. Nelson J.C., Papakostas G.I. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // *American Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, no. 9. – Pp. 980–991. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030312>
62. Wright B.M., Eiland III E.H., Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2013. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 344–359. – <https://doi.org/10.1002/phar.1204>
63. Earley W.R. et al. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Psychopharmacology Bulletin*. – 2018. – Vol. 48, no. 4. – Pp. 62–80.
64. Pinto J.V. et al. Cariprazine in the treatment of Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disorders*. – 2020. – Vol. 22, no. 4. – Pp. 360–371. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
65. Vieta E. et al. Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 34, no. 2. – Pp. 76–83. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000246>
66. Fava M. et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 33, no. 6. – Pp. 312–321. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000235>

67. Bahji A. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 269. – Pp. 154–184. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.030>
68. Batinic B. et al. Assessment of cognitive function, social disability and basic life skills in euthymic patients with bipolar disorder // *Psychiatr Danub*. – 2021. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 320–327. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2021.320>
69. Tabarés-Seisdedos R. et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up // *J Affect Disord*. – 2008 – Vol. 109, no. 3. – Pp. 286–299. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
70. Huang M. et al. The role of dopamine D3 receptor partial agonism in cariprazine-Induced neurotransmitter efflux in rat hippocampus and nucleus accumbens // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2019 – Vol. 371, no. 2. – Pp. 517–525. – <https://doi.org/10.1124/jpet.119.259879>
71. Zimnisky R. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol. 22. – Pp. 91–100. – <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2896-5>
72. Stahl S. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes // *CNS Spectr*. – 2017. – Vol. 22, no. 5. – Pp. 375–384. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000608>
73. Calabrese F. et al. The role of dopamine D3 receptors in the mechanism of action of cariprazine // *CNS Spectrums*. – 2020. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 343–351. – <https://doi.org/10.1017/S109285291900083X>
74. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy // *Adv Ther*. – 2013. – Vol. 30, no. 2. – Pp. 114–126. – <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0006-7>
75. Citrome L. Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? // *Int J Clin Pract*. – 2019. – Vol. 73, no. 10. – Art. 13397. – <https://doi.org/10.1111/ijcp.13397>
76. Nakamura T. et al. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment) // *Drug Des Devel Ther*. – 2016. – Vol. 10. – Pp. 327–338. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S95100>
77. Caccia S. et al. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2013. – Vol. 9. – Pp. 319–328. – <https://doi.org/10.2147/TCRM.S35137>
78. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
79. Earley W. et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: a post hoc analysis of pooled data // *Schizophrenia Research*. – 2019. – Vol. 204. – Pp. 282–288. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.020>
80. Mohr P., Masopust J., Kopeček M. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 2491. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.781946>
81. Forte A. et al. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders // *J Affect Disord*. – 2015 – Vol. 178. – Pp. 71–78. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011>
82. Rancans E. et al. The effectiveness and safety of cariprazine in schizophrenia patients with negative symptoms and insufficient effectiveness of previous antipsychotic therapy: an observational study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2021 – Vol. 36, no. 3. – Pp. 154–161. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000351>
67. Bahji A. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 269. – Pp. 154–184. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.030>
68. Batinic B. et al. Assessment of cognitive function, social disability and basic life skills in euthymic patients with bipolar disorder // *Psychiatr Danub*. – 2021. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 320–327. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2021.320>
69. Tabarés-Seisdedos R. et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up // *J Affect Disord*. – 2008 – Vol. 109, no. 3. – Pp. 286–299. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
70. Huang M. et al. The role of dopamine D3 receptor partial agonism in cariprazine-Induced neurotransmitter efflux in rat hippocampus and nucleus accumbens // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2019 – Vol. 371, no. 2. – Pp. 517–525. – <https://doi.org/10.1124/jpet.119.259879>
71. Zimnisky R. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol. 22. – Pp. 91–100. – <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2896-5>
72. Stahl S. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes // *CNS Spectr*. – 2017. – Vol. 22, no. 5. – Pp. 375–384. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000608>
73. Calabrese F. et al. The role of dopamine D3 receptors in the mechanism of action of cariprazine // *CNS Spectrums*. – 2020. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 343–351. – <https://doi.org/10.1017/S109285291900083X>
74. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy // *Adv Ther*. – 2013. – Vol. 30, no. 2. – Pp. 114–126. – <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0006-7>
75. Citrome L. Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? // *Int J Clin Pract*. – 2019. – Vol. 73, no. 10. – Art. 13397. – <https://doi.org/10.1111/ijcp.13397>
76. Nakamura T. et al. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment) // *Drug Des Devel Ther*. – 2016. – Vol. 10. – Pp. 327–338. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S95100>
77. Caccia S. et al. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2013. – Vol. 9. – Pp. 319–328. – <https://doi.org/10.2147/TCRM.S35137>
78. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-retseptorov v mekhanizme deistviya sovremennykh antipsikhotikov. // *Sovremennaya Terapiya Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2014. – № 1. – S. 2–9.
79. Earley W. et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: a post hoc analysis of pooled data // *Schizophrenia Research*. – 2019. – Vol. 204. – Pp. 282–288. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.020>
80. Mohr P., Masopust J., Kopeček M. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 2491. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.781946>
81. Forte A. et al. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders // *J Affect Disord*. – 2015 – Vol. 178. – Pp. 71–78. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011>
82. Rancans E. et al. The effectiveness and safety of cariprazine in schizophrenia patients with negative symptoms and insufficient effectiveness of previous antipsychotic therapy: an observational study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2021 – Vol. 36, no. 3. – Pp. 154–161. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000351>

Открытые вопросы психотической депрессии

Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 31–36.
DOI: 10.21265/PSYPH.2023.67.97.004

Н.Н. Петрова¹, А.В. Маркин²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ЗАО «Фармфирма Сотекс», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Был выполнен обзор литературы в базах данных PubMed и Google. Использовались ключевые слова *psychotic depression, depression with psychotic features, treatment of psychotic depression*. Критерии включения: рандомизированные клинические исследования (РКИ), метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи по психотической депрессии. Критерии исключения: статьи низкого качества. Терминология статьи соответствует используемой во включенных в обзор публикациях. Анализ публикаций показал, что психотическая депрессия представляет собой эволюционирующее понятие, остается тяжелым состоянием, сопровождающимся высокой (до 40 % за 15 лет) смертностью, суицидальным риском, трудностью диагностики и сложностью терапии. Отмечено, что монотерапия флувоксамином может быть эффективным средством для терапии психотической депрессии. Препарат может рассматриваться как антидепрессант первого выбора для терапии депрессии с бредом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Действие флувоксамина на бред связывают с его высокой тропностью к σ_1 -рецепторам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психотическая депрессия, эпидемиология, диагностика, терапия, флувоксамин

КОНТАКТ: Петрова Наталия Николаевна, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208
Маркин Александр Владимирович, avelox@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9510-4918

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Петрова Н.Н., Маркин А.В. Открытые вопросы психотической депрессии // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 31–36. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.67.97.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Open Questions of Psychotic Depression

N.N. Petrova¹, A.V. Markin²

¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

² ZAO "Pharmphirma Sotex", Moscow, Russia

SUMMARY

A literature review was conducted in the PubMed and Google databases. Key words were used: *psychotic depression, depression with psychotic features, treatment of psychotic depression*. Inclusion criteria: randomized clinical trials (RCTs), meta-analyses and systematic reviews, relevant full-text articles on psychotic depression. Exclusion Criteria: Low quality articles. The terminology of the article corresponds to that used in the publications included in the review. An analysis of publications has shown that psychotic depression is an evolving concept, remains a serious condition, accompanied by high (up to 40 % over 15 years) mortality, suicidal risk, difficulty in diagnosis and complexity of therapy. Fluvoxamine monotherapy has been shown to be an effective treatment for psychotic depression. The drug can be considered as an antidepressant of the first choice for the treatment of depression with delusions from the SSRI group. The effect of fluvoxamine on delirium is associated with its high affinity for σ_1 -receptors.

KEY WORDS: psychotic depression; epidemiology; diagnostics; therapy; fluvoxamine

CONTACTS: Petrova Nataliia Nikolaevna, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208
Markin Alexander Vladimirovich, avelox@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9510-4918

CITATION: Petrova N.N., Markin A.V. Open questions of psychotic depression // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 2. – Pp. 31–36. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.67.97.004 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Психотическая депрессия рассматривается как тяжелое психическое расстройство, связанное с выраженными депрессивными симптомами, сопровождающимися бредом и/или галлюцинациями, с распространенностью в течение жизни от 0,35 до 1 % [1].

В исследовании Ohayon с соавт. [2] изучали распространенность большой депрессии с психотическими чертами в общей популяции Великобритании, Германии, Италии, Португалии и Испании. На примере 18 980 человек в возрасте от 15 до 100 лет было установлено, что 16,5 % обследованных имели хотя бы один депрессивный симптом и из них

12,5 % имели бред или галлюцинации. Более 10 % испытуемых, у которых были выявлены чувство вины и никчемности, суицидальные мысли также обнаруживали бредовые идеи. Чувство вины было связано с галлюцинациями (9,7 %) и сочетанием галлюцинаций и бреда (4,5%). Текущая распространенность большой депрессии с психотическими симптомами составила 0,4 % (95%-ный доверительный интервал 0,35–0,54 %), а распространенность текущего депрессивного эпизода без психотических симптомов – 2,0 % (95%-ный доверительный интервал 1,9–2,1 %), с более высокими показателями у женщин,

чем у мужчин. В целом 18,5 % испытуемых, отвечающих критериям большого депрессивного эпизода, имели психотические симптомы. Авторы сделали вывод, что психотическая депрессия относительно часто встречается в общей популяции: 4 случая на 1000 человек [2].

У 6–25 % пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) регистрировались эпизоды с психотическими симптомами [3]. Примерно у 25–45 % взрослых пациентов с РДР и у 24–53 % гериатрических пациентов, госпитализированных в связи с наличием депрессии, выявляются психотические симптомы [4, 5].

Актуальность проблемы психотической депрессии обусловлена высокими показателями смертности. Сравнение показателей выживаемости у 61 пациента с психотической депрессией и 59 пациентов с непсихотической депрессией в течение 15 лет после госпитализации выявило, что уровень смертности у пациентов с психотической депрессией был значительно выше, чем у пациентов с непсихотической депрессией: 41 против 20 % соответственно [6]. Риск смерти от всех причин при психотической депрессии примерно в 2 раза выше, чем у лиц с тяжелой непсихотической депрессией.

Риск завершеного самоубийства на 20–70 % выше у пациентов с психотической депрессией по сравнению с пациентами с непсихотической депрессией [7]. Сопутствующие психические расстройства, такие как расстройство личности и расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, могут в значительной степени объяснить повышенную смертность среди пациентов с психотической депрессией [7].

Понятие психотической депрессии эволюционирует. В DSM-5 подчеркивается, что спецификатор психотических черт не зависит от тяжести, депрессия не обязательно должна быть тяжелой, чтобы соответствовать критериям психотической депрессии; психотические симптомы не обязательно отражают тяжесть депрессии. Если в МКБ-10 психотическая депрессия – подтип депрессии (тяжелая депрессия), то в МКБ-11 в качестве диагностических критериев психотической депрессии наряду с тяжестью указаны галлюцинации и бред. Распространенной является точка зрения, что психотическая (бредовая и/или галлюцинаторная) симптоматика служит независимой чертой, которая может сопровождать расстройство настроения различной степени тяжести [8, 9].

Ассоциация аффективных и психотических симптомов – частое явление [10]. Большинство лиц с психотическими симптомами имеют в качестве текущего диагноза одно из расстройств настроения или тревожных расстройств [11]. Эти данные можно объяснить с позиции представления о психозе как о трансдиагностическом фенотипе, который перекрывает аффективные и неаффективные психотические синдромы [12]. Есть мнение, что при классификации депрессии целесообразно выделение психотической депрессии как самостоятельного расстройства, подобно тому, как шизоаффективный психоз отделен от шизофрении [13]. Некоторые исследователи полагают, что психотическая депрессия

и депрессия без психотических симптомов – два самостоятельных расстройства, имеющие различную биологическую сущность [14].

Диагностика психотической депрессии представляет собой отдельную проблему. Очень мало известно о диагностических изменениях, т. е. о конверсии психотической депрессии в другие психические расстройства, такие как биполярное аффективное расстройство (БАР) или шизофрения, после первого эпизода психотической депрессии [14, 15]. Исходы первого психотического эпизода могут быть разнообразны: от полной ремиссии до эволюции в любом направлении внутри спектра от психотического аффективного расстройства до шизофрении [16].

Оценки предполагаемой диагностической стабильности психических расстройств варьируются от 24 до 100 %, а именно 50–100 % для шизофрении, около 40 % для непсихотической депрессии и 35 % для БАР. Надежность диагноза психотической депрессии связана с продолжительностью наблюдения и снижается со временем: 95 % через 6 месяцев и 48 % через 10 лет [17]. Психотическую депрессию нередко рассматривают как «рабочий или ошибочный диагноз» для других психических расстройств [14, 15, 18]. Психотическая депрессия с большей вероятностью, чем непсихотическая депрессия, приведет к диагностике БАР [19]. Окончательный диагноз БАР особенно распространен при ранней психотической депрессии [3]. Из взрослых пациентов с психотической депрессией 48,5 % получили диагноз БАР I и 10,5 % – БАР II [20].

Течение психотической депрессии остается неясным [4]. Рецидив наступает в течение 2–14 месяцев после выздоровления пациентов с первым эпизодом психотической депрессии [21]. Двухлетнее проспективное наблюдение за 56 пациентами с первым эпизодом РДР с психотическими чертами обнаружило, что 35 % пациентов достигли функционального восстановления. Рецидив в течение двух лет после выздоровления произошел у 45 % пациентов, причем средняя продолжительность ремиссии достигла 57 недель. Высокая частота рецидивов может быть связана с отсутствием адекватного поддерживающего лечения: через 2 года 51 % пациентов не принимали никаких лекарств, и большинство пациентов не принимали комбинированную терапию [22].

Десятилетнее катамнестическое наблюдение показало, что в 3 раза меньше пациентов с психотической, чем с непсихотической депрессией достигают выздоровления после депрессивного эпизода [23]. Рецидивы депрессии в 10 раз чаще имели психотические черты после психотического депрессивного эпизода по сравнению с непсихотическим эпизодом [23].

Фармакологический подход к лечению психотической депрессии определяется концептуальной позицией: если это просто очень тяжелая депрессия, эффективным должен быть антидепрессант в правильной дозе, возможно, в сочетании с одним из стандартных аугментирующих средств; если психотическая депрессия является отдельным расстройством, то необходимо лечение как психотических симптомов, так и депрессии. В настоящее время

информация о поддерживающем лечении рекуррентной психотической депрессии, купирующей и поддерживающей терапии психотической биполярной депрессии остается неполной. Принятие решений по-прежнему должно частично опираться на клинический опыт врачей [9]. Купирующая терапия психотической депрессии обычно включает комбинацию антидепрессанта и антипсихотика [24, 25]. Систематический обзор и метаанализ исследований, в которых было выполнено сравнение различных вариантов лечения психотической депрессии, продемонстрировал, что комбинированное лечение антидепрессантами и антипсихотиками превосходит оба варианта монотерапии [8]. Анализ международных руководств и клинических рекомендаций по лечению психотической депрессии показал, что в большинстве случаев рекомендуется комбинированная терапия антидепрессантами и антипсихотиками, однако доказательных данных о конкретных комбинациях препаратов в настоящее время нет [26]. Чаще всего рекомендуется терапия оланзапином или кветиапином в комбинации с СИОЗС [27–33].

Идея применения флувоксамина при терапии психотической депрессии впервые была озвучена исследователями в 90-х годах прошлого века, когда активно обсуждалась проблема отсутствия эффекта монотерапии бредовой депрессии трициклическими антидепрессантами. Ряд исследований подтвердил, что флувоксамин можно с успехом применять при бредовой депрессии [34–36].

В исследовании F. Gatti [35] 57 стационарных пациентов с тяжелой психотической депрессией (по критериям DSM-III), из которых у 36 была униполярная депрессия, а у 21 – биполярная, получали флувоксамин в течение шести недель. Пациентов оценивали с помощью шкалы оценки депрессии Гамильтона (21-item HAM-D) [37] и шкалы оценки бредовых переживаний (DDERS) [38]; они получали в первые 3 дня 100 мг/сут флувоксамина,

с 4-го по 7-й день – 200 мг/сут и с 8-го дня 300 мг/сут. В результате терапии 84,2 % пациентов полностью выздоровели. Пациенты, которые не отреагировали на флувоксамин, имели достоверно большую длительность текущего психотического эпизода. Был сделан вывод о том, что эффективность флувоксамина аналогична таковой у наиболее эффективных методов лечения бредовой депрессии, включая сочетания антидепрессантов с антипсихотиками и электросудорожную терапию (ЭСТ) [35].

Было показано, что флувоксамин при длительном применении способен предупреждать рецидивы психотической депрессии. Из 25 пациентов с рекуррентной бредовой депрессией, ответивших на терапию флувоксамином в дозе 300 мг/сут, продолжение терапии в течение шести месяцев в дозе 300 мг/сут в 100 % случаев предотвращало развитие рецидива. В течение последующих 24 месяцев пациенты получали 200 мг/сут флувоксамина, при этом защитный эффект сниженной дозировки сохранился у 80 % пациентов, и лишь у 5 из 25 пациентов был единственный рецидив. Все пациенты находились под наблюдением и ни у одного не развились нежелательные побочные явления, потребовавшие отмены терапии [36].

Результаты основных исследований 1990-х годов по применению флувоксамина при психотической депрессии представлены в таблице.

В 2000-х годах появилась серия клинических наблюдений антибредовых свойств флувоксамина из Японии [42], в которых эффект флувоксамина при психотической депрессии связывали с его воздействием на σ_1 -рецепторы [43]. Действительно, антипсихотическая активность препарата проявляется преимущественно в дозировках от 150 мг/сут и выше, когда наблюдается наиболее выраженная активность в отношении σ_1 -рецепторов. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (6 недель: флувоксамин 300 мг, дезипрамин 150 мг, галоперидол

Таблица. Дизайн и результаты исследований применения флувоксамина при психотической депрессии

Table. Design and results of fluvoxamine studies in psychotic depression

Дизайн исследования с указанием источника	Размер выборки (число пациентов)	Длительность	Доза, мг/сут	Критерии оценки	Эффективность, %
Открытое [35]	57	6 недель	300	HAMD \leq 8 DDERS = 0	84,2
Открытое [36]	25	6/24 месяцев (30 месяцев)	300/200	Частота рецидивов	0/20
Двойное слепое РКИ [39]	Флу + Пла: 36 Флу + Пин: 36	6 недель	Флу: 300 Пин: 7,5	HAMD \leq 8 DDERS = 0	80,0 80,5
Двойное слепое РКИ [40]	Флу + Пла: 13 Флу + Гал: 11 Дез + Пла: 10 Дез + Гал: 14	6 недель	Флу: 300 Дез: 150 Гал: 0,1 мг/кг	HAMD \leq 50 % DDERS = 0	Флу + Пла: 69 Флу + Гал: 45 Дез + Пла: 40 Дез + Гал: 64
Двойное слепое РКИ [41]	Флу: 14 Вен: 14	6 недель	Флу: 300 Вен: 300	HAMD \leq 8 DDERS = 0	Флу: 78,6 Вен: 58,3

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; HAM-D – шкала депрессии Гамильтона; DDERS – шкала оценки бреда; Флу – флувоксамин; Пла – плацебо; Пин – пиндолол; Вен – венлафаксин; Дез – дезипрамин; Гал – галоперидол.

Note: RCT – randomized clinical trial; HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale; DDERS – The Dimensions of Delusional Experience Rating Scale; Flu – fluvoxamine; Pla – placebo; Pin – pindolol; Ven – venlafaxine; Des – desipramine; Gal – haloperidol.

0,1 мг/кг) показало, что комбинация флувоксамина с галоперидолом по эффективности ниже, чем монотерапия флувоксамином [40]. Этот феномен поддерживает гипотезу о действии флувоксамина на бред через агонизм σ_1 -рецепторов, поскольку галоперидол является мощным антагонистом σ_1 -рецепторов [44, 45]. Сообщения о способности флувоксамина купировать бред, вызванный сертралином, также дают подсказку к пониманию антибредовых механизмов действия препарата, если учитывать, что флувоксамин является мощным агонистом σ_1 -рецепторов, а сертралин – их антагонистом [46–48].

A. Serretti в открытом исследовании показал равномерную редукцию всех симптомов у 59 пациентов с психотической депрессией (23 биполярных и 36 униполярных по критериям DSM-IV), ответивших на терапию флувоксамином в дозе 300 мг/сут в течение шести недель [49]. Титрация дозировки флувоксамина продолжалась в течение одной недели. Дополнительно разрешилось использовать только бензодиазепины при нарушении сна или препараты лития у пациентов с БАР. Реакцию на терапию оценивали с использованием шкалы депрессии Гамильтона HAMD-21. Анализ модели случайной регрессии не выявил разницы в отношении динамики между различными группами симптомов [49].

Таким образом, психотическая (бредовая) депрессия является распространенным и тяжелым психическим расстройством с высокой смертностью, характеризующимся гиподиагностикой [50].

К актуальным вопросам, связанным с психотической депрессией, можно отнести следующие. Является ли психотическая депрессия подтипом депрессивным расстройством или отдельной диагностической категорией? Как улучшить диагностическую стабильность психотической депрессии? Какие методы лечения наиболее эффективны и рентабельны? Есть ли свидетельства в пользу целесообразности выделения психотической депрессии как самостоятельной диагностической категории, в том числе с учетом особенностей терапии?

В отношении фармакотерапии при психотической депрессии (депрессии с бредом) флувоксамин лучше других антидепрессантов доказал свою эффективность в нескольких исследованиях в качестве монотерапии без необходимости комбинирования с нейролептиками [43, 44]. Предполагается, что эффективность флувоксамина при РДР с психотическими симптомами может быть связана с его уникальным свойством высокого сродства к σ_1 -рецепторам, которые играют важную роль в развитии психоза.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Jääskeläinen E., Juola T., Korpela H. et al. Epidemiology of psychotic depression – systematic review and meta-analysis // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48 (6). – Pp. 905–918. – <https://doi.org/10.1017/S0033291717002501>
- Ohayon M.M., Schatzberg A.F. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population // *Am J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159 (11). – Pp. 1855–1861. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1855>
- Rothschild A.J. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features // *Schizophr Bull*. – 2013. – Vol. 39 (4). – Pp. 787–796. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt046>
- Costa F.B.P.D., Trachtenberg E., Boni A., Primo de Carvalho Alves L., Magalhães P.V.D.S., Rocha N.S. Psychotic depression in hospitalized patients: Longitudinal outcomes of psychotic vs. nonpsychotic depression among inpatients // *J Psychiatr Res*. – 2020. – Vol. 129. – Pp. 73–79. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.002>
- Flint A.J., Meyers B.S., Rothschild A.J., Whyte E.M., Mulsant B.H., Rudorfer M.V., Marino P., STOP-PD II Study Group. Sustaining remission of psychotic depression: rationale, design and methodology of STOP-PD II // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 25. – 38. – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-38>
- Vythilingam M., Chen J., Bremner J.D., Mazure C.M., Maciejewski P.K., Nelson J.C. Psychotic depression and mortality // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160 (3). – Pp. 574–576. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.574>
- Paljärvi T., Tiihonen J., Lähteenvuo M., Tanskanen A., Fazel S., Taipale H. Mortality in psychotic depression: 18-year follow-up study // *The British Journal of Psychiatry*. – 2023. – Vol. 222 (1). – Pp. 37–43. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.140>
- Петрова Н.Н., Столяров А.Р. Психотическая депрессия с позиции персонализированного подхода // *Российский психиатрический журнал*. – 2021. – № 1. – С. 82–92. – <https://doi.org/10.47877/1560-957X-2021-10109>
- Dubovsky S.L., Ghosh B.M., Serotte J.C., Cranwell V. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment // *Psychother Psychosom*. – 2021. – Vol. 90 (3). – Pp. 160–177. – <https://doi.org/10.1159/000511348>
- Tandon R. Conceptualizing psychotic disorders: don't throw the baby out with the bathwater // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15 (2). – Pp. 133–34. – <https://doi.org/10.1002/wps.20338>
- Morgan C., Lappin J., Heslin M., Donoghue K., Lomas B., Reininghaus U., Onyejiaka A., Croudace T., Jones P.B., Murray R.M., Fearon P., Doody G.A., Dazzan P. Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study // *Psychol Med*. – 2014. – Vol. 44 (13). – Pp. 2713–2726. – <https://doi.org/10.1017/S0033291714000282>
- van Os J., Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15 (2). – Pp. 118–124. – <https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- Jääskeläinen E., Juola T., Korpela H. et al. Epidemiology of psychotic depression – systematic review and meta-analysis // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48 (6). – Pp. 905–918. – <https://doi.org/10.1017/S0033291717002501>
- Ohayon M.M., Schatzberg A.F. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population // *Am J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159 (11). – Pp. 1855–1861. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1855>
- Rothschild A.J. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features // *Schizophr Bull*. – 2013. – Vol. 39 (4). – Pp. 787–796. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt046>
- Costa F.B.P.D., Trachtenberg E., Boni A., Primo de Carvalho Alves L., Magalhães P.V.D.S., Rocha N.S. Psychotic depression in hospitalized patients: Longitudinal outcomes of psychotic vs. nonpsychotic depression among inpatients // *J Psychiatr Res*. – 2020. – Vol. 129. – Pp. 73–79. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.002>
- Flint A.J., Meyers B.S., Rothschild A.J., Whyte E.M., Mulsant B.H., Rudorfer M.V., Marino P., STOP-PD II Study Group. Sustaining remission of psychotic depression: rationale, design and methodology of STOP-PD II // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 25. – 38. – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-38>
- Vythilingam M., Chen J., Bremner J.D., Mazure C.M., Maciejewski P.K., Nelson J.C. Psychotic depression and mortality // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160 (3). – Pp. 574–576. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.574>
- Paljärvi T., Tiihonen J., Lähteenvuo M., Tanskanen A., Fazel S., Taipale H. Mortality in psychotic depression: 18-year follow-up study // *The British Journal of Psychiatry*. – 2023. – Vol. 222 (1). – Pp. 37–43. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.140>
- Petrova N.N., Stolyarov A.R. Psikhoticheskaya depressiya s pozitsii personifitsirovannogo podkhoda // *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. – 2021. – № 1. – S. 82–92. – <https://doi.org/10.47877/1560-957X-2021-10109>
- Dubovsky S.L., Ghosh B.M., Serotte J.C., Cranwell V. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment // *Psychother Psychosom*. – 2021. – Vol. 90 (3). – Pp. 160–177. – <https://doi.org/10.1159/000511348>
- Tandon R. Conceptualizing psychotic disorders: don't throw the baby out with the bathwater // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15 (2). – Pp. 133–34. – <https://doi.org/10.1002/wps.20338>
- Morgan C., Lappin J., Heslin M., Donoghue K., Lomas B., Reininghaus U., Onyejiaka A., Croudace T., Jones P.B., Murray R.M., Fearon P., Doody G.A., Dazzan P. Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study // *Psychol Med*. – 2014. – Vol. 44 (13). – Pp. 2713–2726. – <https://doi.org/10.1017/S0033291714000282>
- van Os J., Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15 (2). – Pp. 118–124. – <https://doi.org/10.1002/wps.20310>

13. Keller J., Schatzberg A. F., Maj M. Current Issues in the Classification of Psychotic Major Depression // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33. – Pp. 877–885. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm065>
14. Nelson J.C., Bickford D., Delucchi K., Fiedorowicz J.G., Coryell W.H. Risk of psychosis in recurrent episodes of psychotic and nonpsychotic major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 175. – Pp. 897–904. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101138>
15. Heslin M., Lomas B., Lappin J.M., Donoghue K., Reininghaus U., Onyejiaka A. et al. Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis // *Psychol Med.* – 2015. – Vol. 45. – Pp. 2757–2769. – <https://doi.org/10.1017/S0033291715000720>
16. McGorry P.D., Hartmann J.A., Spooner R., Nelson B. Beyond the “at risk mental state” concept: Transitioning to transdiagnostic psychiatry // *World Psychiatry.* – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 133–142. – <https://doi.org/10.1002/wps.20514>
17. Heslin M., Young A.H. Psychotic major depression: challenges in clinical practice and research // *The British Journal of Psychiatry.* – 2018. – Vol. 212. – Pp. 131–133. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2017.43>
18. Ruggero C.J., Kotov R., Carlson G.A., Tanenberg-Karant M., González D.A., Bromet E.J. Diagnostic consistency of major depression with psychosis across 10 years // *J Clin Psychiatry.* – 2011. – Vol. 72 (9). – Pp. 1207–1213. – <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06774>
19. Østergaard S.D., Pedersen C.H., Uggerby P., Munk-Jørgensen P., Rothschild A.J., Larsen J.L., Gøtzsche C., Søndergaard M.G., Bille A.G., Bolwig T.G., Larsen J.K., Bech P. Clinical and psychometric validation of the psychotic depression assessment scale // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 1 (173). – Pp. 261–268. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.012>
20. Carlson G.A. Affective disorders and psychosis in youth // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* – 2013. – Vol. 22 (4). – Pp. 569–580. – <https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.04.003>
21. Wijkstra J., Burger H., van den Broek W.W., Birkenhäger T.K., Janzing J.G., Boks M.P., Buijn J.A., van der Loos M.L., Breteler L.M., Verkes R.J., Nolen W.A. Long-term response to successful acute pharmacological treatment of psychotic depression // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 123 (1–3). – Pp. 238–242. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.014>
22. Tohen M., Khalsa H.K., Salvatore P., Vieta E., Ravichandran C., Baldessarini R.J. Two-year outcomes in first-episode psychotic depression the McLean-Harvard First-Episode Project // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 136 (1–2). – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.028>
23. Coryell W., Leon A., Winokur G., Endicott J., Keller M., Akiskal H., Solomon D. Importance of psychotic features to long-term course in major depressive disorder // *Am J Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153 (4). – Pp. 483–489. – <https://doi.org/10.1176/ajp.153.4.483>
24. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
25. Mosolov S.N., Kostjukova E.G. Lechenie bolnykh s rekurrentnym depressivnym rasstroystvom // *Psikhiatriya: natsionalnoe rukovodstvo* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: Эхо, 2018. – С. 347–378.
26. Farahani A., Correll C.U. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (4). – Pp. 486–496. – <https://doi.org/10.4088/JCP.11r07324>
27. Anthonis E., Sienaert P. Farmacotherapeutische behandeling van psychotische depressie: een overzicht [Pharmacotherapeutic treatment of psychotic depression: a review] // *Tijdschr Psychiatr.* – 2021. – Vol. 63 (5). – Pp. 358–365. – PMID: 34043225
28. Gabriel A. Risperidone, quetiapine, and olanzapine adjunctive treatments in major depression with psychotic features: a comparative study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2013. – Vol. 9. – Pp. 485–492. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S42745>
29. König F., Hippel C.V., Petersdorff T., Neuhöffer-Weiss M., Wolfersdorf M., Kaschka W.P. First experiences in combination therapy using olanzapine with SSRIs (citalopram, paroxetine) in delusional depression // *Neuropsychobiology.* – 2001. – Vol. 43. – Pp. 170–174. – <https://doi.org/10.1159/000054886>
30. Konstantinidis A., Hrubos W., Nirnberger G., Windhager E., Lehofer M., Aschauer H. et al. Quetiapine in combination with citalopram in patients with unipolar psychotic depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2007. – Vol. 31. – Pp. 242–247. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.07.002>
31. Matthews J.D., Bottonari K.A., Polonia L.M., Mischoulon D., Dording C.M., Irvin R. et al. An open study of olanzapine and fluoxetine for psychotic major depressive disorder: interim analyses // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – Pp. 1164–1170. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1212>
32. Meyers B.S., Flint A.J., Rothschild A.J., Mulsant B.H. A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline versus olanzapine plus placebo for psychotic depression – the stop-PD study // *Arch Gen Psychiatry.* – 2009. – Vol. 66. – Pp. 838–847. – <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.79>
33. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые // Электронное издание. М.: Минздрав РФ, 2021. – 89 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2 (дата обращения 12.02.2023).
34. Mendlewicz J. Efficacy of fluvoxamine in severe depression // *Drugs.* – 1992. – Vol. 43 (2). – P. 32–37; discussion 37–9. – <https://doi.org/10.2165/00003495-199200432-00006>
13. Keller J., Schatzberg A. F., Maj M. Current Issues in the Classification of Psychotic Major Depression // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33. – Pp. 877–885. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm065>
14. Nelson J.C., Bickford D., Delucchi K., Fiedorowicz J.G., Coryell W.H. Risk of psychosis in recurrent episodes of psychotic and nonpsychotic major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 175. – Pp. 897–904. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101138>
15. Heslin M., Lomas B., Lappin J.M., Donoghue K., Reininghaus U., Onyejiaka A. et al. Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis // *Psychol Med.* – 2015. – Vol. 45. – Pp. 2757–2769. – <https://doi.org/10.1017/S0033291715000720>
16. McGorry P.D., Hartmann J.A., Spooner R., Nelson B. Beyond the “at risk mental state” concept: Transitioning to transdiagnostic psychiatry // *World Psychiatry.* – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 133–142. – <https://doi.org/10.1002/wps.20514>
17. Heslin M., Young A.H. Psychotic major depression: challenges in clinical practice and research // *The British Journal of Psychiatry.* – 2018. – Vol. 212. – Pp. 131–133. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2017.43>
18. Ruggero C.J., Kotov R., Carlson G.A., Tanenberg-Karant M., González D.A., Bromet E.J. Diagnostic consistency of major depression with psychosis across 10 years // *J Clin Psychiatry.* – 2011. – Vol. 72 (9). – Pp. 1207–1213. – <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06774>
19. Østergaard S.D., Pedersen C.H., Uggerby P., Munk-Jørgensen P., Rothschild A.J., Larsen J.L., Gøtzsche C., Søndergaard M.G., Bille A.G., Bolwig T.G., Larsen J.K., Bech P. Clinical and psychometric validation of the psychotic depression assessment scale // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 1 (173). – Pp. 261–268. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.012>
20. Carlson G.A. Affective disorders and psychosis in youth // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* – 2013. – Vol. 22 (4). – Pp. 569–580. – <https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.04.003>
21. Wijkstra J., Burger H., van den Broek W.W., Birkenhäger T.K., Janzing J.G., Boks M.P., Buijn J.A., van der Loos M.L., Breteler L.M., Verkes R.J., Nolen W.A. Long-term response to successful acute pharmacological treatment of psychotic depression // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 123 (1–3). – Pp. 238–242. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.014>
22. Tohen M., Khalsa H.K., Salvatore P., Vieta E., Ravichandran C., Baldessarini R.J. Two-year outcomes in first-episode psychotic depression the McLean-Harvard First-Episode Project // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 136 (1–2). – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.028>
23. Coryell W., Leon A., Winokur G., Endicott J., Keller M., Akiskal H., Solomon D. Importance of psychotic features to long-term course in major depressive disorder // *Am J Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153 (4). – Pp. 483–489. – <https://doi.org/10.1176/ajp.153.4.483>
24. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
25. Mosolov S.N., Kostjukova E.G. Lechenie bolnykh s rekurrentnym depressivnym rasstroystvom // *Psikhiatriya: natsionalnoe rukovodstvo* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: Эхо, 2018. – С. 347–378.
26. Farahani A., Correll C.U. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (4). – Pp. 486–496. – <https://doi.org/10.4088/JCP.11r07324>
27. Anthonis E., Sienaert P. Farmacotherapeutische behandeling van psychotische depressie: een overzicht [Pharmacotherapeutic treatment of psychotic depression: a review] // *Tijdschr Psychiatr.* – 2021. – Vol. 63 (5). – Pp. 358–365. – PMID: 34043225
28. Gabriel A. Risperidone, quetiapine, and olanzapine adjunctive treatments in major depression with psychotic features: a comparative study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2013. – Vol. 9. – Pp. 485–492. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S42745>
29. König F., Hippel C.V., Petersdorff T., Neuhöffer-Weiss M., Wolfersdorf M., Kaschka W.P. First experiences in combination therapy using olanzapine with SSRIs (citalopram, paroxetine) in delusional depression // *Neuropsychobiology.* – 2001. – Vol. 43. – Pp. 170–174. – <https://doi.org/10.1159/000054886>
30. Konstantinidis A., Hrubos W., Nirnberger G., Windhager E., Lehofer M., Aschauer H. et al. Quetiapine in combination with citalopram in patients with unipolar psychotic depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2007. – Vol. 31. – Pp. 242–247. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.07.002>
31. Matthews J.D., Bottonari K.A., Polonia L.M., Mischoulon D., Dording C.M., Irvin R. et al. An open study of olanzapine and fluoxetine for psychotic major depressive disorder: interim analyses // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – Pp. 1164–1170. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1212>
32. Meyers B.S., Flint A.J., Rothschild A.J., Mulsant B.H. A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline versus olanzapine plus placebo for psychotic depression – the stop-PD study // *Arch Gen Psychiatry.* – 2009. – Vol. 66. – Pp. 838–847. – <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.79>
33. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые // Электронное издание. М.: Минздрав РФ, 2021. – 89 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2 (дата обращения 12.02.2023).
34. Mendlewicz J. Efficacy of fluvoxamine in severe depression // *Drugs.* – 1992. – Vol. 43 (2). – P. 32–37; discussion 37–9. – <https://doi.org/10.2165/00003495-199200432-00006>

35. Gatti F., Bellini L., Gasperini M., Perez J., Zanardi R., Smeraldi E. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression // *Am J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153 (3). – Pp. 414–416. – <https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.414>
36. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M., Smeraldi E., Perez J. Longterm treatment of psychotic (delusional) depression with fluvoxamine: an open pilot study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1997. – Vol. 12 (4). – Pp. 195–197. – <https://doi.org/10.1097/00004850-199707000-00002>
37. Hedlund J.L., Vieweg B.W. The Hamilton rating scale for depression: A comprehensive review // *Journal of Operational Psychiatry*. – 1979. – Vol. 10. – Pp. 149–165.
38. Kendler K.S., Glazer W.M., Morgenstern H. Dimensions of delusional experience // *Am J Psychiatry*. – 1983. – Vol. 140 (4). – Pp. 466–469. – <https://doi.org/10.1176/ajp.140.4.466>
39. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M., Lucca A., Smeraldi E., Perez J. Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study // *J Clin Psychopharmacol*. – 1998. – Vol. 18 (6). – Pp. 441–446. – <https://doi.org/10.1097/00004714-199812000-00004>
40. Bellini L., Gasperini M., Gatti F., Franchini L., Smeraldi E. A double blind study with fluvoxamine vs. desipramine combined with placebo or haloperidol in delusional depression // *Crit Issues Treat Affect Disord*. – 1994. – Vol. 9. – Pp. 32–36.
41. Zanardi R., Franchini L., Serretti A., Perez J., Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61 (1). – Pp. 26–29. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0107>
42. Furuse T., Hashimoto K. Fluvoxamine monotherapy for psychotic depression: the potential role of sigma-1 receptors // *Ann Gen Psychiatry*. – 2009. – Vol. 21 (8). – Art. 26. – <https://doi.org/10.1186/1744-859X-8-26>
43. Stahl S.M. Antidepressant treatment of psychotic major depression: potential role of the sigma receptor // *CNS Spectr*. – 2005. – Vol. 10 (4). – Pp. 319–323. – <https://doi.org/10.1017/s1092852900022641>
44. Fishback J.A., Robson M.J., Xu Y.T., Matsumoto R.R. Sigma receptors: potential targets for a new class of antidepressant drug // *Pharmacol Ther*. – 2010. – Vol. 127 (3). – Pp. 271–282. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.04.003>
45. Albayrak Y., Hashimoto K. Sigma-1 Receptor Agonists and Their Clinical Implications in Neuropsychiatric Disorders // *Adv Exp Med Biol*. – 2017. – Vol. 964. – Pp. 153–161. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-50174-1_11
46. Smith S.B. Introduction to Sigma Receptors: Their Role in Disease and as Therapeutic Targets // *Adv Exp Med Biol*. – 2017. – Vol. 964. – Pp. 1–4. – <https://doi.org/10.1007/978-3-319-50174-1>
47. Morales-Lázaro S.L., González-Ramírez R., Rosenbaum T. Molecular Interplay Between the Sigma-1 Receptor, Steroids, and Ion Channels // *Front Pharmacol*. – 2019. – Vol. 24 (10). – Art. 419. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00419>
48. Kishimoto A., Todani A., Miura J., Kitagaki T., Hashimoto K. The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report // *Ann Gen Psychiatry*. – 2010. – Vol. 21 (9). – Art. 23. – <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-23>
49. Serretti A., Lattuada E., Zanardi R., Franchini L., Smeraldi E. Patterns of symptom improvement during antidepressant treatment of delusional depression // *Psychiatry Res*. – 2000. – Vol. 94 (2). – Pp. 185–190. – [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00139-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00139-6)
50. Kelstrup A.M., Videbech P. [Unipolar psychotic depression] // *Ugeskr Laeger*. – 2021. – Vol. 183 (38). – Art. V04210312.
35. Gatti F., Bellini L., Gasperini M., Perez J., Zanardi R., Smeraldi E. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression // *Am J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153 (3). – Pp. 414–416. – <https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.414>
36. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M., Smeraldi E., Perez J. Longterm treatment of psychotic (delusional) depression with fluvoxamine: an open pilot study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1997. – Vol. 12 (4). – Pp. 195–197. – <https://doi.org/10.1097/00004850-199707000-00002>
37. Hedlund J.L., Vieweg B.W. The Hamilton rating scale for depression: A comprehensive review // *Journal of Operational Psychiatry*. – 1979. – Vol. 10. – Pp. 149–165.
38. Kendler K.S., Glazer W.M., Morgenstern H. Dimensions of delusional experience // *Am J Psychiatry*. – 1983. – Vol. 140 (4). – Pp. 466–469. – <https://doi.org/10.1176/ajp.140.4.466>
39. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M., Lucca A., Smeraldi E., Perez J. Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study // *J Clin Psychopharmacol*. – 1998. – Vol. 18 (6). – Pp. 441–446. – <https://doi.org/10.1097/00004714-199812000-00004>
40. Bellini L., Gasperini M., Gatti F., Franchini L., Smeraldi E. A double blind study with fluvoxamine vs. desipramine combined with placebo or haloperidol in delusional depression // *Crit Issues Treat Affect Disord*. – 1994. – Vol. 9. – Pp. 32–36.
41. Zanardi R., Franchini L., Serretti A., Perez J., Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61 (1). – Pp. 26–29. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0107>
42. Furuse T., Hashimoto K. Fluvoxamine monotherapy for psychotic depression: the potential role of sigma-1 receptors // *Ann Gen Psychiatry*. – 2009. – Vol. 21 (8). – Art. 26. – <https://doi.org/10.1186/1744-859X-8-26>
43. Stahl S.M. Antidepressant treatment of psychotic major depression: potential role of the sigma receptor // *CNS Spectr*. – 2005. – Vol. 10 (4). – Pp. 319–323. – <https://doi.org/10.1017/s1092852900022641>
44. Fishback J.A., Robson M.J., Xu Y.T., Matsumoto R.R. Sigma receptors: potential targets for a new class of antidepressant drug // *Pharmacol Ther*. – 2010. – Vol. 127 (3). – Pp. 271–282. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.04.003>
45. Albayrak Y., Hashimoto K. Sigma-1 Receptor Agonists and Their Clinical Implications in Neuropsychiatric Disorders // *Adv Exp Med Biol*. – 2017. – Vol. 964. – Pp. 153–161. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-50174-1_11
46. Smith S.B. Introduction to Sigma Receptors: Their Role in Disease and as Therapeutic Targets // *Adv Exp Med Biol*. – 2017. – Vol. 964. – Pp. 1–4. – <https://doi.org/10.1007/978-3-319-50174-1>
47. Morales-Lázaro S.L., González-Ramírez R., Rosenbaum T. Molecular Interplay Between the Sigma-1 Receptor, Steroids, and Ion Channels // *Front Pharmacol*. – 2019. – Vol. 24 (10). – Art. 419. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00419>
48. Kishimoto A., Todani A., Miura J., Kitagaki T., Hashimoto K. The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report // *Ann Gen Psychiatry*. – 2010. – Vol. 21 (9). – Art. 23. – <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-23>
49. Serretti A., Lattuada E., Zanardi R., Franchini L., Smeraldi E. Patterns of symptom improvement during antidepressant treatment of delusional depression // *Psychiatry Res*. – 2000. – Vol. 94 (2). – Pp. 185–190. – [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00139-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00139-6)
50. Kelstrup A.M., Videbech P. [Unipolar psychotic depression] // *Ugeskr Laeger*. – 2021. – Vol. 183 (38). – Art. V04210312.

Синдром отмены приема антидепрессантов (алгоритм профилактики и коррекции)

А.К. Хасанова¹, С.Н. Мосолов^{1, 2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
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

РЕЗЮМЕ

Антидепрессанты (АД) относятся к одному из наиболее часто используемых классов лекарственных препаратов (ЛП), при этом частота их назначения и длительность приема ежегодно растут. В клинической практике врачи нередко сталкиваются с необходимостью отмены или замены АД вследствие его недостаточной эффективности или плохой переносимости. Данная задача является непростой для практикующего врача, поскольку отмена или резкое снижение дозы АД может привести к появлению соматических и психических симптомов отмены различной степени тяжести и продолжительности – от легких и кратковременных до тяжелых и длительных, приводящих к нарушению функционирования пациента и психосоциальным проблемам. В литературе этот феномен получил название синдрома отмены приема АД (СОПА). В обзорной статье изложены основные результаты клинических исследований, посвященных изучению СОПА, и современные теоретические представления о данной проблеме. В эпидемиологической части обзора проанализированы результаты четырех международных опросов, 137 онлайн-постов, двух систематических обзоров, трех когортных исследований, двух рандомизированных клинических исследований с общей численностью выборки более 9170 человек. Было выявлено, что показатели заболеваемости СОПА колеблются в диапазоне от 27 до 86 %; при этом 43–51 % опрошиваемых отмечают, что симптомы отмены имеют тяжелую степень выраженности и могут наблюдаться более двух недель. В статье также рассмотрены вероятные нейробиологические механизмы развития СОПА, даны практические рекомендации и алгоритм по профилактике и коррекции симптомов СОПА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антидепрессанты, синдром отмены, симптомы, диагностика, нейробиология

КОНТАКТ: Хасанова Айпери Кылычбековна, abdyrahmanova_peri@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5391-0786;
Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Хасанова А.К., Мосолов С.Н. Синдром отмены приема антидепрессантов (алгоритм профилактики и коррекции) // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 37–47. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.15.79.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antidepressant Withdrawal Syndrome (Algorithm for the Prevention and Management)

А.К. Khasanova¹, S.N. Mosolov^{1, 2}

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

² Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Antidepressants (ADs) are one of the most commonly used classes of drugs, and the frequency of their prescription and duration of use is increasing every year. In clinical practice, doctors often face the need to cancel or replace AD due to lack of efficacy or poor tolerability. This task is not easy for the practitioner, since the withdrawal or abrupt reduction of the dose of AD can lead to the appearance of physical and mental symptoms of withdrawal of varying severity and duration from mild and short-term to severe and long-term, leading to impaired functioning of the patient and psychosocial problems. In the literature, this phenomenon has been called the AD withdrawal syndrome (AWS). The review article presents the main results of clinical trials devoted to the study of AWS, and modern theoretical ideas about this problem. In the epidemiological part of the review, we analyzed the results of 4 international surveys, 137 online posts, 2 systematic reviews, 3 cohort studies, 2 randomized clinical trials with a total sample size of more than 9171 people. Based on which was revealed that the incidence rates of AWS range from 27% to 86%; while 43–51% of respondents noted that withdrawal symptoms are severe and can last more than 2 weeks. The article also considers the probable neurobiological mechanisms of the development of AWS, gives practical recommendations and algorithm for the prevention and management of AWS.

KEY WORDS: antidepressants, withdrawal syndrome, symptoms, diagnostics, neurobiology.

CONTACTS: Khasanova Aiperi Kylychbekovna, abdyrahmanova_peri@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5391-0786>;
Mosolov Sergey Nikolaevich, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Khasanova A.K., Mosolov S.N. Antidepressant withdrawal syndrome (algorithm for the prevention and management) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 2. – Pp. 37–47. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.15.79.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Антидепрессанты (АД) относятся к одному из наиболее часто используемых во всем мире классов лекарственных препаратов (ЛП), при этом частота их назначения и длительность приема имеют ежегодную тенденцию к росту. В Великобритании, например, назначение АД с 2000 г. увеличилось на 170 %, при этом 16 % взрослого населения Англии (7 млн человек) АД были назначены лишь за 1 год [1]. Вместе с тем примерно половина из них (8 % населения) принимает АД на протяжении более двух лет [2]. В США частота назначения АД увеличилась с 8 % населения (за определенный месяц) в 1999 г. до 13 % в 2014 г. [3], при этом около половины (7 % населения) принимают АД в течение не менее пяти лет [4]. К тому же средняя продолжительность приема АД удвоилась как в Великобритании, так и в США [5]. Согласно отчету Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), распространенность депрессивных расстройств (ДР) в 2023 г. в России оценивается примерно в 5,5 % ($n = 7\,815\,714$) от всего населения, что соответствует среднему мировому показателю и говорит о том, что ЛП данного класса применяются в России столь же широко, как и в других странах [6]. При этом тенденции к увеличению случаев назначения АД прослеживаются и в России. По данным аналитиков DSM Group, с 19 по 25 сентября 2022 г. было продано 289 200 упаковок АД на 213,8 млн руб. – это в 2,2 раза больше в денежном выражении, чем за аналогичный период в 2021 г. С конца августа 2022 г. продажи этих препаратов выросли на 76 % по сравнению с аналогичным периодом 2021 г., а с начала 2022 г. – на 89 %, однако это также может быть связано с тем, что в это время россияне стали запасаться АД, опасаясь роста цен и вероятности исчезновения нужных ЛП [7]. Кроме того, АД в настоящее время широко применяются и при других психических и неврологических расстройствах.

Столь высокая распространенность использования АД может быть объяснена широким кругом показаний к назначению данного класса ЛП, таких как ДР, тревожные расстройства (ТР), обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР), хронический болевой синдром,

расстройства пищевого поведения, бессонница, мигрень и т. д. [8]. Также необходимо учитывать нередкие случаи неоправданного использования АД вне показаний или необоснованно длительной терапии [9].

Довольно часто в клинической практике встречаются случаи, когда принимаемый АД необходимо отменить. Это может быть вызвано многими причинами, например, при длительной устойчивой ремиссии, недостаточной эффективности или вследствие ее снижения в процессе терапии, плохой субъективной переносимости или развитии нежелательных явлений (НЯ), при переходе к ЛП другого класса или немедикаментозным методам лечения ввиду изменения терапевтической тактики или при смене АД по финансовым причинам [10]. В любом подобном случае данная задача является непростой для практикующего врача, поскольку отмена или резкое снижение дозы АД может привести к появлению соматических и психических симптомов различной степени тяжести и продолжительности – от легких и кратковременных до тяжелых и длительных, приводящих к нарушению функционирования пациента и психосоциальным проблемам.

Подобное состояние называется синдромом отмены приема АД (СОПА). СОПА может иметь полиморфную клиническую картину и проявляться повышенной тревожностью, гриппоподобными симптомами, бессонницей, необычными сновидениями, ночными кошмарами, тошнотой, рвотой, диареей, отсутствием аппетита, головокружением, нарушением равновесия и координации, сенсорными расстройствами, повышенной возбудимостью с ажитацией, неприятными телесными ощущениями, похожими на электрические разряды, головокружениями или ощущениями провала в воздушную яму (brain zaps), головными болями, мышечными спазмами [11], тремором, спутанностью, ощущением недомогания, раздражительностью, утомляемостью, повышенной сонливостью, сухостью во рту и потливостью [12, 13].

Нетипичными, но возможными симптомами СОПА также могут быть состояние мании и гипомании у пациентов с расстройствами биполярного спектра [14, 15], эмоциональное притупление [16], длительная или



даже постоянная сексуальная дисфункция и галлюцинации [17] (рис. 1). Проявления СОПА могут возникать как при резком прекращении приема, так и при постепенном снижении дозы АД. Считается, что симптомы обычно появляются в первые дни после прекращения приема АД и продолжаются несколько недель, однако некоторые случаи могут характеризоваться поздним началом и длительным сохранением симптомов, о чем подробнее будет сказано ниже. СОПА может наблюдаться при прекращении приема АД любой группы, но в последние годы наиболее часто наблюдается при использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) [18].

Знание проявлений и механизмов развития СОПА является важным для врачей и пациентов, поскольку позволяет оценить риски отмены АД и принять необходимые меры для предотвращения и своевременной коррекции возможных симптомов, равно как помогает уменьшить тревожность и неопределенность у пациента при отмене АД. Негативный опыт пациента с СОПА может подорвать доверие пациента к врачу и общую мотивацию к последующему лечению, что повышает вероятность рецидива расстройства, по поводу которого принимался ЛП. Чтобы преодолеть эти проблемы, необходимо обеспечить надлежащее консультирование, обучение пациентов и повышение осведомленности врачей о проблеме СОПА. В данной обзорной статье изложены основные результаты клинических исследований, посвященных изучению СОПА, и современные теоретические представления о данной проблеме. В эпидемиологической части обзора проанализированы результаты четырех международных опросов, 137 онлайн-постов, двух систематических обзоров, трех когортных исследований, двух рандомизированных клинических исследований с общей численностью выборки более 9170 человек.

Концептуализация понятия

Пятая редакция Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM-5) [19] включает СОПА в раздел G25.79 «Двигательные расстройства, вызванные лекарствами, и другие побочные эффекты лекарств». Согласно DSM-5, СОПА представляет собой набор симптомов, которые могут возникнуть после резкого прекращения или существенного снижения дозы АД, прием которого осуществлялся непрерывно не менее одного месяца. Симптомы обычно начинаются в течение 2–4 дней после отмены препарата и включают специфические сенсорные, соматические и когнитивно-эмоциональные проявления, которые были подробно описаны ранее (см. рис. 1). Для квалификации состояния как СОПА симптомы не должны присутствовать до снижения дозировки АД и не должны быть более вероятно объяснены другим психическим расстройством, например, маниакальным или гипоманиакальным эпизодом, интоксикацией психоактивными веществами, соматическими заболеваниями. Симптомы облегчаются, если возобновить прием того же АД или начать прием другого АД с аналогичным механизмом действия. Например, симптомы

СОПА после отмены ИОЗСН могут быть облегчены приемом трициклического АД (ТЦА) [19].

В DSM-5 [19] отмечается, что частота возникновения СОПА зависит от дозировки и периода полувыведения принимаемого АД, а также от скорости отмены АД. Наибольший риск могут представлять ЛП короткого действия, прием которых прекращается резко, а не постепенно. Например, пароксетин, СИОЗС короткого действия, является препаратом, который чаще всего ассоциируется с СОПА. В отличие от абстинентных синдромов, связанных с приемом опиоидов, алкоголя и других психоактивных веществ (ПАВ), СОПА не имеет патогномичных и устойчивых во времени проявлений. Распространенность СОПА неизвестна, но может варьироваться в зависимости от дозы, периода полувыведения, рецепторного профиля и аффинности ЛП к рецепторам, а также от индивидуальной генетически обусловленной скорости метаболизма. Из-за ограниченности длительных исследований этого синдрома. Симптомы, вероятно, постепенно ослабевают при очень медленном снижении дозы [18]. Аналогичной позиции придерживаются авторы современных клинических рекомендаций в США и Великобритании. Согласно им симптомы СОПА обычно проходят без необходимости специального лечения в течение 1–2 недель. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании также сообщает, что, хотя симптомы могут иметь тяжелую степень выраженности, особенно при резком прекращении приема АД, чаще они легкие и проходят самостоятельно в течение примерно одной недели [20, 21].

В обновленном руководстве Национального института здравоохранения и ухода за больными (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) от 20 апреля 2022 г. по «лекарствам, связанным с зависимостью или синдромом отмены» признается, что «опыт людей существенно различается, симптомы длятся гораздо дольше (иногда месяцы и более) и являются более тяжелыми для некоторых пациентов» [22]. Это мнение поддерживают медицинские организации и эксперты [23, 24], которые согласны с тем, что тяжесть и продолжительность СОПА выше, чем отражается в актуальных руководствах [25–27].

Распространенность, длительность и выраженность СОПА

Исследование, проведенное Королевским колледжем психиатров (ККП) в Великобритании, выявило, что из 817 человек, прекративших прием АД, 63 % ($n = 512$) жаловались на различные симптомы СОПА [28]. Похожие результаты были получены в крупнейшем опросе потребителей АД, проведенном в Новой Зеландии, где из 1367 пациентов при отмене АД 55 % отметили проявления СОПА [29]. Международный опрос, проведенный с использованием аналогичной методологии, также показал, что 55 % ($n = 953$) респондентов отмечали симптомы отмены АД [30]. Когортное исследование в Новой Зеландии продемонстрировало, что доля сообщений о симптомах СОПА

выросла до 74 % среди тех, кто принимал АД более трех лет [31].

J. Davies и соавт. провели систематический обзор 14 методологически различных исследований (включая рандомизированные клинические исследования (РКИ), натуралистические исследования и обзоры) и получили показатели распространенности СОПА в диапазоне от 27 до 86 %. После группирования результатов исследований этих трех типов средневзвешенное значение для каждого составило: по трем опросам – 57,1 % (1790/3137); по пяти натуралистическим исследованиям – 52,5 % (127/242); по шести РКИ – 50,7 % (341/673). Совокупная медиана всех исследований составила 55 %, средневзвешенное значение – 55,7 % (2258/4052) [25].

В крупном Новозеландском исследовании, в котором 52 % опрошиваемых принимали различные АД (пароксетин, венлафаксин, циталопрам, флуоксетин, сертралин, эсциталопрам и ТЦА) более трех лет, 46 % из 750 респондентов при отмене АД оценили симптомы СОПА как тяжелые, а 32 % определили выраженность синдрома как умеренную [29]. Эти данные соотносились с результатами исследования Read с соавт., в котором из 528 пациентов 43 % оценили СОПА как тяжелое состояние и 25 % – как умеренное [30]. В исследовании, проведенном в Нидерландах, из 671 респондента, перенесшего СОПА, 51 % ($n = 339$) сообщили, что симптомы были выражены очень сильно (по 7-балльной шкале тяжести состояния) [32]. В международном опросе 580 пациентов, прекративших прием АД, среднее значение ответа на вопрос «Насколько сильно, по Вашему мнению, синдром отмены повлиял на Вашу жизнь по шкале 0–10?» составило 8,35 (среднее отклонение 2,0, медиана 9, мода 10). Таким образом, у большинства симптомы были тяжелыми, при этом 43 % ($n = 249$) указывали на самый высокий уровень тяжести в 10 баллов [33]. В систематическом обзоре J. Davies с соавт. [25] при оценке четырех международных исследований, рассматривающих СОПА в реальной жизни и охватывающих широкий круг АД и различную продолжительность лечения, пришли к выводу, что частота тяжелого СОПА варьировалась от 43 до 51 % со средневзвешенным значением 45,7 % (1157 из 2529 пациентов).

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что симптомы СОПА могут наблюдаться в течение довольно длительного времени. Опрос потребителей АД, проведенный ККП, показал, что симптомы обычно длятся не более 6 недель, но четверть опрошенных испытывала беспокойство, продолжающееся более 12 недель [28]. Ответы 580 респондентов в международном опросе продемонстрировали, что 86,7 % испытывали симптомы СОПА не менее двух месяцев, 58,6 % – не менее года, а 16,2 % – более трех лет [33]. Анализ 137 онлайн-постов о прекращении приема АД показал, что средняя продолжительность СОПА составила 90,5 недель у 97 пациентов, принимавших СИОЗС, и 50,8 недель – у 40 пациентов, принимавших ИОЗСН [34]. Результаты РКИ продемонстрировали, что 40 % из 58 пациентов при резкой отмене флуоксетина испытывали симптомы СОПА в течение шести недель после прекращения

приема АД [35]. В систематическом обзоре J. Davies и соавт. [25] не смогли получить средневзвешенное значение продолжительности СОПА из-за различий в методологии включенных исследований. При этом 7 из 10 работ противоречат современным клиническим рекомендациям, поскольку в них обнаружено, что значительная часть людей, испытывающих СОПА, страдают от его симптомов существенно дольше двух недель [1, 18, 28, 33–36].

В систематическом обзоре, проведенном в 2015 г. и включающем 15 РКИ, 4 открытых и 4 ретроспективных исследования, а также 38 отчетов о клинических случаях СОПА, обнаружено, что СОПА может возникать как при резком, так и при постепенном снижении дозы, и что у последнего метода нет значительных преимуществ, что также противоречит данным современных клинических рекомендаций [37].

Нейробиология СОПА

Длительная терапия АД поддерживает ингибирование обратного захвата серотонина (5-НТ), что приводит к десенсibilизации пресинаптических 5-НТ_{1А} и 5-НТ_{1В}-ауторецепторов со снижением их числа и плотности. Также снижается чувствительность (down-regulation) постсинаптических рецепторов к серотонину. Эти изменения происходят постепенно с течением времени и приводят к постепенному усилению серотониновой нейротрансмиссии [38]. Прекращение лечения АД вызывает дефицит доступного синаптического серотонина, в то время как рецепторы, в особенности постсинаптические, остаются гипоактивными, что в итоге приводит к выраженному снижению серотониновой трансмиссии и появлению симптомов СОПА. Введение АД при развитии СОПА увеличивает доступность серотонина, а также ослабляет действие отрицательной обратной связи, оказываемое ауторецепторами, что клинически сопровождается редукцией симптомов СОПА [39]. Длительное применение СИОЗС приводит также к снижению активности норадренергических нейронов в голубом пятне. Это снижение является результатом усиленного ингибирующего влияния серотонина на норадренергические нейроны. Возможно, что после резкого снятия этого тормозного действия возникает рикошетная гипердренергическая реакция, которая способствует появлению некоторых симптомов СОПА. Агонизм к α_2 -адренорецепторам подавляет скорость возбуждения серотонинергических нейронов и уменьшает высвобождение серотонина за счет активации ингибирующих α_2 -адренорецепторов на окончаниях серотонинергических нейронов. Эти изменения могут способствовать дальнейшему снижению уровня серотонина во время «вымывания» СИОЗС [40]. СОПА при отмене ТЦА чаще представлен в виде головной боли и желудочно-кишечных симптомов. Это нетипичное проявление вероятно связано с антагонистическим действием ТЦА на холинергические мускариновые рецепторы, что при длительном приеме АД приводит к активации мускариновых рецепторов (up-regulation) и холинергическому рикошету при отмене ТЦА, как в случае с клозапином, также нередко вызывающим синдром отмены [41].

Результаты исследований, в которых использовалась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), показывают, что занятость переносчика серотонина (SERT) зависит от дозировки АД. Например, занятость SERT при приеме циталопрама в постоянной дозе 60 мг/сут составляет 87,8 %, при 40 мг/сут – 85,9 %, при 20 мг/сут – 80,5 %, при 9,1 мг/сут – 70 %, при 5,4 мг/сут – 60 %, при 2,3 мг/сут – 40 %, при 1,5 мг/сут – 30 %, при 0,8 мг/сут – 20 % и при 0,37 мг/сут – 10 %, что говорит о гиперболическом снижении занятости SERT в зависимости от дозы [42, 43].

Предполагается, что механизмы СОПА включают не только серотонинергическую систему, но также глутаматергическую модуляцию, дофаминовую нейротрансмиссию и работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [44]. При отмене АД увеличивается количество глутаматных N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, что приводит к повышенной вероятности связывания синаптического глутамата. Увеличение плотности NMDA-рецепторов, которое наблюдается после отмены АД, отражает первичное повышение глутаматергического тонуса после устранения ингибирующего эффекта АД [45–47]. Доклинические исследования подчеркивают важность ингибирования пути азот-циклического гуанозинмонофосфата и повышения уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) в развитии СОПА. Это указывает на сложное мультирецепторное взаимодействие, выходящее за рамки серотонинергической регуляции [48, 49].

Предполагается, что некорректное прекращение приема АД может привести к нарушению баланса глутамата и ГАМК, а также к изменению экспрессии клеточных белков. Это способствует синаптическому и нейронному ремоделированию, которое впоследствии может снизить эффективность терапии, повысить риск рецидива и резистентности к лечению. В результате ослабления экспрессии необходимых нейротрофинов при ДР и некорректном прекращении приема АД происходит постепенная потеря глиальных клеток и снижается количество глиальных транспортеров глутамата, что негативно влияет на нейропластичность и приводит к запуску нейродегенеративных процессов [50]. Важно отметить, что на данный момент нейробиология СОПА недостаточно изучена и требует проведения дополнительных клинических исследований.

Дифференциальная диагностика

СОПА достаточно часто неверно диагностируют. Отчасти это связано с тем, что возможны различные его варианты, включая позднее начало и/или более длительное сохранение симптомов [37]. Дифференциальную диагностику СОПА необходимо проводить со следующими состояниями:

1) толерантность – нейроадаптация (тахифилаксия), возникающая в результате многократного приема некоторых ЛП, при котором пациент нуждается в более высоких дозах ЛП для достижения желаемого эффекта [51]. Например, скрытое несоблюдение режима приема АД может ошибочно восприниматься как ухудшение состояния, а не как симптомы СОПА, что приводит к увеличению дозы или смене ЛП [52];

2) синдром зависимости – адаптация к повторно-му воздействию некоторых ЛП, обычно характеризующаяся толерантностью и синдромом отмены [51]. Важно отметить, что сами АД не вызывают синдром зависимости, равно как не имеют подкрепляющего или эйфоризирующего эффекта. Синдром зависимости может развиваться при совместном приеме с АД седативных и снотворных средств, например, бензодиазепинов, имеющих аддиктивный потенциал. При СОПА критерии расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, отсутствуют [52];

3) обострение во время неполной ремиссии – возвращение симптомов во время неполной ремиссии, удовлетворяющих всем критериям синдрома при эпизоде ДР или ТР [53]. Для некоторых препаратов, например, для флуоксетина с более длительным периодом полувыведения, возможны случаи, когда СОПА может манифестировать через много дней или даже недель после прекращения приема АД [37]. Различия в скорости метаболизма АД могут вести в заблуждение врача относительно сроков появления симптомов СОПА, что повышает риск неверного диагноза, когда СОПА расценивается как рецидив во время неполной ремиссии при смене или отмене АД. Также есть сообщения, что появление симптомов СОПА может быть отсрочено даже после прекращения приема АД с коротким периодом полувыведения, хотя механизм этого явления не вполне понятен [54];

4) рецидив во время полной ремиссии – появление нового эпизода расстройства [53]. При постепенной отмене АД по достижении полной ремиссии СОПА легко принять за рецидив, так как повторное появление симптомов ДР и ТР является обычным для СОПА. Опрос, проведенный ККП, показал, что повышенная тревога, которая оценивалась как «очень тяжелая», наблюдалась примерно у 25 % респондентов в течение как минимум трех месяцев после прекращения приема АД [28];

5) мания или гипомания при биполярном аффективном расстройстве (БАР). После прекращения приема АД у пациентов с рекуррентной депрессией может развиваться состояние мании или гипомании как симптомы СОПА. Такое состояние имеет диагноз «БАР, вызванное психоактивными веществами/лекарствами» согласно DSM-5. Ключевыми признаками отличия истинного БАР от БАР, вызванного психоактивными веществами/лекарствами, являются развитие гипомании или мании, возникающее после приема АД или других видов лечения, и тот факт, что данные проявления сохраняются вне физиологических эффектов лекарства [19]. Если лечение предполагаемой «мании отмены» заключается в восстановлении приема АД, то пациент должен быть тщательно наблюдаем, предпочтительно в стационарных условиях, поскольку если диагноз неверен, дальнейшая тимоаналептическая терапия может привести к утяжелению мании и течения биполярного расстройства [55]. Если этиология вызвавшей манию симптоматики вызывает сомнения, лучше лечить манию симптоматически с помощью нормотимического препарата или атипичного антипсихотика, а не возобновлять прием АД [52, 56];

6) появление неожиданных жалоб при лечении АД. Часто пациенты, принимающие АД, не соблюдают

режим приема ЛП и не сообщают об этом врачу, что может привести к развитию СОПА при отсутствии прекращения приема АД по совету врача. Если у пациента неожиданно возникли симптомы, похожие на реакции отмены, врачу следует обратить внимание на возможность связи этих симптомов с несоблюдением режима лечения. Важно уточнить у пациента, следует ли он предписанным дозам и режиму приема, и если нет, то выяснить, связаны ли симптомы с пропущенными приемами. При преобладании соматических симптомов необходимо исключить соматическую патологию. Для предотвращения такой ситуации важно своевременно рассказать пациенту о возможных последствиях несоблюдения режима приема лекарства [52];

7) появление жалоб при смене АД. Симптомы СОПА могут ошибочно восприниматься как НЯ нового препарата и привести к отказу от его использования без должной настроенности к риску развития реакций отмены [57, 58].

В клинической практике с целью более точной диагностики СОПА возможно использование чек-листа «Шкала неотложных признаков и симптомов при отмене АД», разработанного исследователями на основе оценки признаков и симптомов при отмене СИОЗС, о которых сообщалось в доступной литературе. Список из 43 пунктов можно найти по ссылке <https://hulpgids.nl/assets/files/pdf/DESS.pdf>, данный чек-лист оценивается врачом.

Практические рекомендации по профилактике и ведению пациентов с СОПА

Несмотря на то что все пациенты подвержены риску развития СОПА, риск выше среди пациентов, которые принимают более высокие дозы АД, чем минимально эффективные [52], испытывали симптомы СОПА после пропуска приема АД или перенесли СОПА в прошлом при отмене АД, а также имели большую продолжительность лечения терапевтическими дозами АД [58]. Также некоторые АД имеют больший риск развития СОПА, что, видимо, обусловлено коротким периодом полувыведения ЛП. Период полувыведения для таких АД составляет: amitriptilin – 9–25 ч; кломипрамин – 21 ч; пароксетин – 21 ч; венлафаксин –

3–3 ч; дулоксетин – 12 ч (см. таблицу)[12, 59]. Недавно было предложено снижать дозу АД гиперболически [60]. ПЭТ-исследования, в которых лиганд был связан с транспортерами серотонина, показали, что кривая зависимости «доза – реакция между СИОЗС и транспортерами серотонина» соответствует типичной гиперболической зависимости, возникающей в силу закона действующих масс. Вполне вероятно, что линейное снижение дозы вызовет СОПА, поскольку снижение ингибирования транспортера серотонина с каждым шагом будет становиться более и более значительным. Поэтому вместо того чтобы уменьшать дозу на фиксированную величину, было предложено, что дозу следует уменьшать в соответствии с фиксированным интервалом изменения биологического эффекта. Например, для того чтобы постепенно уменьшать занятость транспортера серотонина на 10 %, снижение дозы циталопрама должно быть таким: 20; 9,1; 5,4; 3,4; 2,3; 1,5; 0,8; 0,4; 0 мг. Однако данный подход довольно сложен в исполнении и непрагматичен, поскольку дозы препарата ближе к моменту его отмены являются физически трудно достижимыми из-за трудностей в делении таблетки [60].

Также есть предложение, что у лиц с факторами риска СОПА необходимо сначала снизить дозу АД до минимальной эффективной, после чего дозу следует уменьшить вдвое, через неделю дозу следует снижать медленнее, небольшими шагами (достаточно двух недель для каждого шага снижения дозы) в зависимости от того, как можно разделить таблетку [61].

По окончании лечения в качестве стандартной практики рекомендуется постепенная отмена АД, а не резкое прекращение приема [52, 62]. При этом рекомендации по длительности снижения дозы варьируются. Например, в Британском национальном формуляре [63] рекомендуется, чтобы дозы АД, принимаемых в течение восьми недель и более, по возможности снижались в течение четырех недель. Другие организации рекомендуют более медленное снижение дозы. Однако данных исследований, подтверждающих эффективность медленного снижения дозы, продолжительность периода снижения и минимальную дозу, до которой следует снижать АД перед прекращением приема, на настоящий момент не существует [52].

Необходимо помнить, что резкое прекращение приема АД оправдано, если у пациента развились серьезные НЯ. В ряде случаев описано, что симптомы СОПА проходят обычно в течение 24 ч после начала приема нового, но фармакологически сходного АД [64, 65]. Эта «перекрестная супрессия» означает, что можно использовать «резкое переключение» при переходе между фармакодинамически сходными препаратами, например, при переходе с одного СИОЗС на другой. Если фармакодинамика двух АД достаточно различна, чтобы предположить, что второй ЛП не будет подавлять симптомы СОПА, то предпочтительнее постепенное снижение дозы первого АД и постепенное наращивание дозы второго АД [52]. Важно подчеркнуть, что период «вымывания» необходим при переходе на ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) и обратно из-за риска лекарственных

Таблица. Антидепрессанты с высоким риском развития синдрома отмены [12, 61]

Table. Antidepressants with a high risk of withdrawal syndrome [12, 61]

Антидепрессант	Период полувыведения, ч
Амитриптилин	9–25
Кломипрамин	21
Пароксетин	21
Венлафаксин	3–13
Дулоксетин	12

взаимодействий, которые могут привести к серотониновому синдрому [66]. Британская медицинская ассоциация и Королевское фармацевтическое общество Великобритании предлагают соответствующие периоды вымывания, продолжительность которых различается в зависимости от деталей перехода на ИМАО, данную информацию можно найти по ссылке: https://farabipharma.ir/wp-content/uploads/2017/07/bnf_61.pdf. При переходе с флуоксетина на ТЦА также следует рассмотреть возможность вымывания в течение двух недель, поскольку длительный период полувыведения флуоксетина, а также его способность ингибировать ферменты цитохрома Р450 могут привести к повышению уровня ТЦА в плазме, что приведет к НЯ [67]. Подробнее необходимую информацию по кросс-титрации каждого из АД можно найти на голландском сайте <https://www.psychiatrienet.nl/switchlabel/show?id=SwitchAntidepressants>.

Пациенты, принимающие АД или рассматривающие возможность лечения АД, должны быть предупреждены о СОПА до начала терапии, а также повторно предупреждены в случаях прекращения приема АД. Они должны знать, что АД не следует прекращать самостоятельно, а также пропускать прием АД, поскольку это может вызвать симптомы СОПА. Следует также объяснить до терапии, что, несмотря на возможность риска развития СОПА, АД не вызывают тяги и не считаются средствами, вызывающими привыкание, как алкоголь или психоактивные вещества [68].

Коррекция СОПА зависит от необходимости последующего приема АД и тяжести симптомов. Если дальнейшее лечение АД оправдано независимо от появления реакций СОПА, возобновление приема АД приведет к быстрому устранению симптомов. Если лечение АД не имеет клинических показаний, то коррекция симптомов зависит от тяжести СОПА. При легкой тяжести симптомов необходимо успокоить пациента, объяснив временный характер этого явления. При умеренной тяжести можно использовать симптоматическую терапию. Например, тревогу и бессонницу можно лечить коротким курсом бензодиазепинов или анксиолитическими препаратами не бензодиазепинового ряда, такими как гидроксизин. Антихолинергические препараты могут помочь в лечении желудочно-кишечных симптомов после прекращения приема ТЦА, поскольку эти симптомы вызваны холинергическим рикошетом. Головные боли можно купировать с помощью ибупрофена или парацетамола. С тошнотой можно справиться с помощью ондансетрона или метоклопрамида [69].

Если симптомы отмены тяжелые, то прием АД можно возобновить, симптомы в таком случае обычно проходят в течение 24 ч, после чего АД можно постепенно отменить [52, 65]. Если при попытке отмены приема АД на сниженной дозе появляются симптомы СОПА тяжелой степени выраженности, то либо во время, либо в конце снижения дозы можно рассмотреть возможность увеличения дозы АД до минимально эффективной, которая предотвращала появление симптомов отмены, а затем начать более медленное снижение дозы.

При лечении симптомов прекращения приема СИОЗС или ИОЗСН другой стратегией является пере-

ход на флуоксетин, СИОЗС с самым длинным периодом полувыведения. При успешном переходе на флуоксетин прием другого ЛП обычно можно прекратить после нескольких недель лечения без повторного появления симптомов отмены. Эффективность этой стратегии объясняет длительный период полувыведения флуоксетина (в среднем около двух суток) и его активного метаболита норфлуоксетина, период полувыведения которого составляет 7–15 дней [51, 63, 70, 71].

Также при отмене АД из других групп можно рассмотреть переход на фармакологически схожий АД с более длительным периодом полувыведения с прекращением приема исходного АД после нескольких недель лечения новым АД и постепенной отменой последнего в дальнейшем [72]. У пациентов с СОПА в анамнезе перед выбором терапии АД важно тщательно проанализировать все детали развития синдрома отмены в предшествующих эпизодах, включая препарат, при отмене которого появились симптомы, длительность и выраженность, а также клинические проявления СОПА.

Заключение

Отмена или значимое снижение дозы АД является непростой задачей для практикующего врача, поскольку может привести к симптомам СОПА [73, 74]. По результатам последних исследований показатели заболеваемости СОПА колеблются в диапазоне от 27 до 86 %, при этом 43–51 % опрошенных отмечают, что симптомы отмены имеют тяжелую степень выраженности и могут продолжаться более двух недель.

На основании данных настоящего обзора и собственного опыта представляем предлагаемый нами алгоритм профилактики и коррекции симптомов СОПА (рис. 2).

О симптомах СОПА пациента необходимо проинформировать до лечения и при прекращении приема АД. Постепенное снижение дозы АД является более предпочтительным, а при высоком риске СОПА желательно максимально медленное снижение дозы, при этом нет единых рекомендаций по продолжительности периода постепенного снижения АД и минимальной дозе, до которой следует сократить прием ЛП перед прекращением его приема. Если не удалось избежать СОПА, при его легкой выраженности медикаментозная терапия не показана – достаточно проинформировать пациента о временном характере симптомов. При умеренной выраженности СОПА необходимо проведение симптоматической терапии. В случае тяжелой выраженности симптомов при отмене АД или значительном снижении его дозы можно воспользоваться следующими опциями, которые равноценны между собой, т. е. не имеют определенной последовательности их применения: 1) возобновить прием АД в минимальной эффективной дозе или в той дозе, при которой не было симптомов отмены, после чего отменить его более дробным и медленным титрованием; 2) при отмене АД из группы СИОЗС или ИОЗСН можно перейти на флуоксетин с прекращением приема исходного АД после нескольких недель лечения флуоксетином и постепенной отменой последнего в дальнейшем, при отмене АД из других

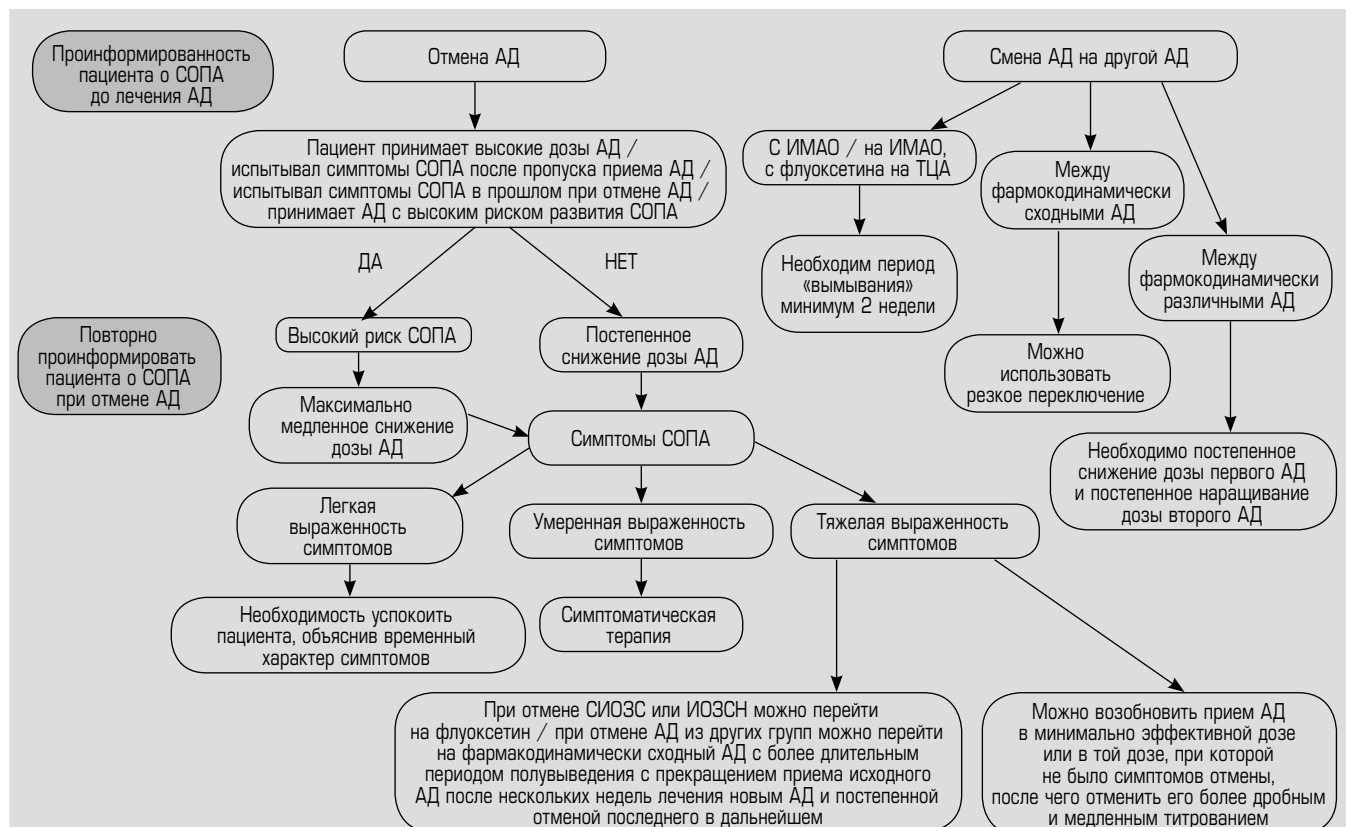


Рисунок 2. Алгоритм профилактики и ведения пациентов с синдромом отмены приема антидепрессантов [52, 71, 73]

Figure 2. Algorithm for prevention and management of patients with antidepressant withdrawal syndrome [52, 71, 73]

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ИОЗСН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина АД – антидепрессант, ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы, ТЦА – трициклические антидепрессанты, СОПА – синдром отмены приема антидепрессантов.

групп можно перейти на фармакологически сходный АД с более длительным периодом полувыведения и в дальнейшем постепенно отменить оба АД, как в случае с переходом на флуоксетин.

Симптомы СОПА могут появиться как при полной или частичной отмене АД, так и при смене АД на другой, а также как НЯ при лекарственном взаимодействии, что необходимо дифференцировать и учитывать при выборе соответствующей тактики при их коррекции. Так, при смене ИМАО не следует начинать прием других АД в течение двух недель после их прекращения и трех недель при начале приема кломипрамина или имипрамина. И наоборот, ИМАО не следует принимать ранее 14 дней после прекращения приема других АД (трех недель в случае кломипрамина или имипрамина). ИМАО не следует начинать в течение по крайней мере двух недель после прекращения приема предыдущего ИМАО [74]. Также период «вы-

мывания» продолжительностью в две недели необходим при переходе с флуоксетина на ТЦА [75]. При переходе между фармакодинамически сходными АД возможно резкое переключение, при переходе между фармакодинамически различными АД предпочтительно постепенное снижение дозы первого АД и постепенное наращивание дозы второго АД [76].

Для повышения безопасности отмены АД и разработки более надежных рекомендаций по диагностике и ведению пациентов с СОПА необходимо проводить дополнительные РКИ, посвященные исследованию различных тактик профилактики и коррекции этого достаточно частого и неприятного феномена. Кроме того, необходимо повышать осведомленность врачей о проблеме СОПА, чтобы они могли применять адекватные профилактические стратегии, а также эффективно диагностировать и корректировать симптомы СОПА при их возникновении.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Department of Health and Social Care (DHSC). Hansard: Prescriptions drugs – written question. – 128871. – 2018. – Available at: <https://www.parliament.uk/business/publications/written-questions-answers-statements/written-question/Commons/2018-02-21/128871/> (accessed May 3, 2023).
- Johnson C.F., Macdonald H.J., Atkinson P. et al. Reviewing long-term antidepressants can reduce drug burden: A prospective observational cohort study // The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners. – 2012. – Vol. 62 (604). – Pp. e773–e779. – <https://doi.org/10.3399/bjgp12X658304>
- Department of Health and Social Care (DHSC). Hansard: Prescriptions drugs – written question. – 128871. – 2018. – Available at: <https://www.parliament.uk/business/publications/written-questions-answers-statements/written-question/Commons/2018-02-21/128871/> (accessed May 3, 2023).
- Johnson C.F., Macdonald H.J., Atkinson P. et al. Reviewing long-term antidepressants can reduce drug burden: A prospective observational cohort study // The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners. – 2012. – Vol. 62 (604). – Pp. e773–e779. – <https://doi.org/10.3399/bjgp12X658304>

3. Pratt L., Brody D., Gu Q. Antidepressant use among persons aged 12 and over: United States, 2011–2014 // National Center for Health Statistics Data Brief data brief. – 2017. – Vol. 283 – Pp. 1–8.
4. Mojtabai R., Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2014. – Vol. 75(2). – Pp. 169–177. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08443>
5. NHS Digital. Prescriptions dispensed in the community – Statistics for England, 2006–2016. – 2017. – Available at: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/prescriptions-dispensed-in-the-community/prescriptions-dispensed-in-the-community-statistics-for-england-2006-2016-pas> (accessed May 3, 2023).
6. World population review. Country rankings. – Accessed by: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/depression-rates-by-country> (accessed May 3, 2023).
7. В конце сентября в России в 2,2 раза выросли продажи антидепрессантов // Forbes. – Available at: <https://www.forbes.ru/forbeslife/478991-v-konce-sentabra-v-rossii-v-2-2-raza-vyrosli-prodazi-antidepressantov> (accessed May 3, 2023).
8. Cascade E.F., Kalali A.H., Thase M.E. Use of antidepressants: expansion beyond depression and anxiety // Psychiatry. – 2007. – Vol. 4 (12). – Pp. 25–28.
9. Ambresin G., Palmer V., Densley K. et al. What factors influence long-term antidepressant use in primary care? Findings from the Australian diamond cohort study // Journal of affective disorders. – 2015. – Vol. 176. – Pp. 125–132. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.055>
10. Fornaro M., Cattaneo C.I., De Berardis D. et al. Antidepressant discontinuation syndrome: A state-of-the-art clinical review // European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. – 2023. – Vol. 66. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.10.005>
11. Papp A., Onton J.A. Brain Zaps: An Underappreciated Symptom of Antidepressant Discontinuation // Prim Care Companion CNS Disord. – 2018. – Vol. 20 (6). – P. 18m02311.
12. Warner C.H., Bobo W., Warner C. et al. Antidepressant discontinuation syndrome // American Family Physician. – 2006. – Vol. 74 (3). – Pp. 449–456.
13. Healy D. Data based medicine paper: Dependence and withdrawal. – 2012. – Available at: <http://davidhealy.org/wp-content/uploads/2012/06/DBM-Paper-Dependence-andWithdrawal.pdf> (accessed May 3, 2023).
14. Goldstein T.R., Frye M.A., Denicoff K.D. et al. Antidepressant discontinuation-related mania: critical prospective observation and theoretical implications in bipolar disorder // The Journal of Clinical Psychiatry. – 1999. – Vol. 60 (8). – Pp. 563–569.
15. Narayan V., Haddad P.M. Antidepressant discontinuation manic states: a critical review of the literature and suggested diagnostic criteria // Journal of Psychopharmacology (Oxford, England). – 2011. – Vol. 25 (3). – Pp. 306–313. – <https://doi.org/10.1177/0269881109359094>
16. Holguin-Lew J.C., Bell V. "When I want to cry I can't": Inability to cry following SSRI treatment // Revista Colombiana de Psiquiatria. – 2013. – Vol. 42 (4). – Pp. 304–310. – [https://doi.org/10.1016/S0034-7450\(13\)70026-X](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(13)70026-X)
17. Csoka A.B., Shipko S. Persistent sexual side effects after SSRI discontinuation // Psychotherapy and Psychosomatics. – 2006. – Vol. 75 (3). – Pp. 187–188. – <https://doi.org/10.1159/000091777>
18. Fava G.A., Benasi G., Lucente M. et al. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: Systematic review // Psychotherapy and Psychosomatics. – 2018. – Vol. 87 (4). – Pp. 195–203. – <https://doi.org/10.1159/000491524>
19. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition // APA. – 2013. – Available at: <https://cdn.websiteeditor.net/30f11123991548a0af708722d458e476/files/uploaded/DSM%2520V.pdf> (accessed May 3, 2023).
20. American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd ed.) // APA. – 2010. – Available at: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf (accessed March 15, 2023).
21. Depression in adults: recognition and management. 1.1 и 1.9.2.1, CG90 / NICE. – 2009. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (accessed March 18, 2023).
22. Medicines associated with dependence or withdrawal symptoms: safe prescribing and withdrawal management for adults // NICE. – 2022. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580677/> (дата обращения 20.03.2023)
23. Iacobucci G. NICE updates antidepressant guidelines to reflect severity and length of withdrawal symptoms // BMJ. – 2019. – Vol. 367. – Art. l6103. – <https://doi.org/10.1136/bmj.l6103>
24. Mahase E. Antidepressant withdrawal guidance must be updated to reflect evidence // BMJ. – 2019. – Vol. 365. – Art. l2283. – <https://doi.org/10.1136/bmj.l2283>
25. Davies J., Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? // Addictive Behaviors. – 2019. – Vol. 97. – Pp. 111–121. – <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
26. Chouinard G., Chouinard V.A. New classification of selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal // Psychotherapy and Psychosomatics. – 2015. – Vol. 84 (2). – Pp. 63–71. – <https://doi.org/10.1159/000371865>
27. Cosci F., Chouinard G. Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications // Psychotherapy and Psychosomatics. – 2020. – Vol. 89 (5). – Pp. 283–306. – <https://doi.org/10.1159/000506868>
28. Royal College of Psychiatrists. Coming off antidepressants. – 2012. – Available at: <http://www.rcpsych.ac.uk/healthadvice/treatmentwellbeing/antidepressants/comingoffantidepressants.aspx> (accessed May 3, 2023).
3. Pratt L., Brody D., Gu Q. Antidepressant use among persons aged 12 and over: United States, 2011–2014 // National Center for Health Statistics Data Brief data brief. – 2017. – Vol. 283 – Pp. 1–8.
4. Mojtabai R., Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2014. – Vol. 75(2). – Pp. 169–177. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08443>
5. NHS Digital. Prescriptions dispensed in the community – Statistics for England, 2006–2016. – 2017. – Available at: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/prescriptions-dispensed-in-the-community/prescriptions-dispensed-in-the-community-statistics-for-england-2006-2016-pas> (accessed May 3, 2023).
6. World population review. Country rankings. – Accessed by: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/depression-rates-by-country> (accessed May 3, 2023).
7. В конце сентября в России в 2,2 раза выросли продажи антидепрессантов // Forbes. – Available at: <https://www.forbes.ru/forbeslife/478991-v-konce-sentabra-v-rossii-v-2-2-raza-vyrosli-prodazi-antidepressantov> (accessed May 3, 2023).
8. Cascade E.F., Kalali A.H., Thase M.E. Use of antidepressants: expansion beyond depression and anxiety // Psychiatry. – 2007. – Vol. 4 (12). – Pp. 25–28.
9. Ambresin G., Palmer V., Densley K. et al. What factors influence long-term antidepressant use in primary care? Findings from the Australian diamond cohort study // Journal of affective disorders. – 2015. – Vol. 176. – Pp. 125–132. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.055>
10. Fornaro M., Cattaneo C.I., De Berardis D. et al. Antidepressant discontinuation syndrome: A state-of-the-art clinical review // European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. – 2023. – Vol. 66. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.10.005>
11. Papp A., Onton J.A. Brain Zaps: An Underappreciated Symptom of Antidepressant Discontinuation // Prim Care Companion CNS Disord. – 2018. – Vol. 20 (6). – P. 18m02311.
12. Warner C.H., Bobo W., Warner C. et al. Antidepressant discontinuation syndrome // American Family Physician. – 2006. – Vol. 74 (3). – Pp. 449–456.
13. Healy D. Data based medicine paper: Dependence and withdrawal. – 2012. – Available at: <http://davidhealy.org/wp-content/uploads/2012/06/DBM-Paper-Dependence-andWithdrawal.pdf> (accessed May 3, 2023).
14. Goldstein T.R., Frye M.A., Denicoff K.D. et al. Antidepressant discontinuation-related mania: critical prospective observation and theoretical implications in bipolar disorder // The Journal of Clinical Psychiatry. – 1999. – Vol. 60 (8). – Pp. 563–569.
15. Narayan V., Haddad P.M. Antidepressant discontinuation manic states: a critical review of the literature and suggested diagnostic criteria // Journal of Psychopharmacology (Oxford, England). – 2011. – Vol. 25 (3). – Pp. 306–313. – <https://doi.org/10.1177/0269881109359094>
16. Holguin-Lew J.C., Bell V. "When I want to cry I can't": Inability to cry following SSRI treatment // Revista Colombiana de Psiquiatria. – 2013. – Vol. 42 (4). – Pp. 304–310. – [https://doi.org/10.1016/S0034-7450\(13\)70026-X](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(13)70026-X)
17. Csoka A.B., Shipko S. Persistent sexual side effects after SSRI discontinuation // Psychotherapy and Psychosomatics. – 2006. – Vol. 75 (3). – Pp. 187–188. – <https://doi.org/10.1159/000091777>
18. Fava G.A., Benasi G., Lucente M. et al. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: Systematic review // Psychotherapy and Psychosomatics. – 2018. – Vol. 87 (4). – Pp. 195–203. – <https://doi.org/10.1159/000491524>
19. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition // APA. – 2013. – Available at: <https://cdn.websiteeditor.net/30f11123991548a0af708722d458e476/files/uploaded/DSM%2520V.pdf> (accessed May 3, 2023).
20. American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd ed.) // APA. – 2010. – Available at: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf (accessed March 15, 2023).
21. Depression in adults: recognition and management. 1.1 и 1.9.2.1, CG90 / NICE. – 2009. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (accessed March 18, 2023).
22. Medicines associated with dependence or withdrawal symptoms: safe prescribing and withdrawal management for adults // NICE. – 2022. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580677/> (дата обращения 20.03.2023)
23. Iacobucci G. NICE updates antidepressant guidelines to reflect severity and length of withdrawal symptoms // BMJ. – 2019. – Vol. 367. – Art. l6103. – <https://doi.org/10.1136/bmj.l6103>
24. Mahase E. Antidepressant withdrawal guidance must be updated to reflect evidence // BMJ. – 2019. – Vol. 365. – Art. l2283. – <https://doi.org/10.1136/bmj.l2283>
25. Davies J., Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? // Addictive Behaviors. – 2019. – Vol. 97. – Pp. 111–121. – <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
26. Chouinard G., Chouinard V.A. New classification of selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal // Psychotherapy and Psychosomatics. – 2015. – Vol. 84 (2). – Pp. 63–71. – <https://doi.org/10.1159/000371865>
27. Cosci F., Chouinard G. Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications // Psychotherapy and Psychosomatics. – 2020. – Vol. 89 (5). – Pp. 283–306. – <https://doi.org/10.1159/000506868>
28. Royal College of Psychiatrists. Coming off antidepressants. – 2012. – Available at: <http://www.rcpsych.ac.uk/healthadvice/treatmentwellbeing/antidepressants/comingoffantidepressants.aspx> (accessed May 3, 2023).

29. Read J., Cartwright C., Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants // *Psychiatry Research*. – 2014. – Vol. 216 (1). – Pp. 67–73. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.01.042>
30. Read J., Williams J. Adverse effects of antidepressants reported by a large international cohort: Emotional blunting, suicidality, and withdrawal effects // *Current Drug Safety*. – 2018. – Vol. 13 (3). – Pp. 176–186. – <https://doi.org/10.2174/1574886313666180605095130>
31. Cartwright C., Gibson K., Read J. et al. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects // *Patient Preference and Adherence*. – 2016. – Vol. 10. – Pp. 1401–1407. – <https://doi.org/10.2147/PPA.S110632>
32. Groot P.C., & Van Os, J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely // *Psychosis*. – 2018. – Vol. 10 (2). – Pp. 142–145.
33. Davies J., Pauli R., Montagu L. Antidepressant withdrawal: A survey of patients' experience by the all-party parliamentary group for prescribed drug dependence. – 2018. – Available at: <http://prescribeddrug.org/wp-content/uploads/2018/09/APPG-PDD-Antidepressant-Withdrawal-Patient-Survey.pdf> (accessed May 3, 2023).
34. Stockmann T., Odegarbo D., Timimi S. et al. SSRI and SNRI withdrawal symptoms reported on an internet forum // *The International Journal of Risk & Safety in Medicine*. – 2018. – <https://doi.org/10.3233/JRS-180018>
35. Zajacka J., Fawcett J., Amsterdam J. et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol*. – 1998. – Vol. 18 (3). – Pp. 193–197.
36. Belaise C., Gatti A., Chouinard V.A. et al. Persistent postwithdrawal disorders induced by paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, and treated with specific cognitive behavioral therapy // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2014. – Vol. 83 (4). – Pp. 247–248. – <https://doi.org/10.1159/000362317>
37. Fava G.A., Gatti A., Belaise C. et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2015. – Vol. 84 (2). – Pp. 72–81. – <https://doi.org/10.1159/000370338>
38. Stahl S.M. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects // *Journal of Affective Disorders*. – 1998. – Vol. 51 (3). – Pp. 215–235. – [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(98\)00221-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00221-3)
39. Blier P., Tremblay P. Physiologic mechanisms underlying the antidepressant discontinuation syndrome // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67 (4). – Pp. 8–13.
40. Szabo S.T., de Montigny C., Blier P. Modulation of noradrenergic neuronal firing by selective serotonin reuptake blockers // *British Journal of Pharmacology*. – 1999. – Vol. 126 (3). – Pp. 568–571. – <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702343>
41. Garner E.M., Kelly M.W., Thompson D.F. Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 1993. – Vol. 27 (9). – Pp. 1068–1072. – <https://doi.org/10.1177/106002809302700912>
42. Coupland N.J., Bell C.J., Potokar J.P. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1996. – Vol. 16 (5). – Pp. 356–362. – <https://doi.org/10.1097/00004714-199610000-00003>
43. Meyer J.H., Wilson A.A., Sagrati S. et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C] DASB positron emission tomography study // *The American Journal of Psychiatry*. – 2004. – Pp. 826–835.
44. Harvey B.H., McEwen B.S., Stein D.J. Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression // *Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 54 (10). – Pp. 1105–1117. – [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00528-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00528-6)
45. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: A review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved // *Frontiers in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 4. – Art. 45. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00045>
46. Jha M.K., Rush A.J., Trivedi M.H. When discontinuing SSRI antidepressants is a challenge: Management tips // *The American Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175 (12). – Pp. 1176–1184. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18060692>
47. Schatzberg A.F., Haddad P., Kaplan E.M. et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. Discontinuation consensus panel // *J Clin Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58 (7). – Pp. 23–27.
48. Hung C.I., Wang S.J., Liu C.Y. et al. Comorbidities and factors related to discontinuation of pharmacotherapy among outpatients with major depressive disorder // *Comprehensive Psychiatry*. – 2011. – Vol. 52 (4). – Pp. 370–377. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.08.005>
49. Roca A., Imaz M.L., Torres A. et al. Unplanned pregnancy and discontinuation of SSRIs in pregnant women with previously treated affective disorder // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 150 (3). – Pp. 807–813. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.040>
50. Harvey B.H., Slabbert F.N. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome // *Human Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 29 (6). – Pp. 503–516. – <https://doi.org/10.1002/hup.2429>
51. Tomlinson A., Boaden K., Cipriani A. Withdrawal, dependence and adverse events of antidepressants: lessons from patients and data // *Evidence-Based Mental Health*. – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 137–138. – <https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300121>
52. Haddad, P., Anderson, I. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2007. – Vol. 13 (6). – Pp. 447–457. – <https://doi.org/10.1192/apt.bp.105.001966>
29. Read J., Cartwright C., Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants // *Psychiatry Research*. – 2014. – Vol. 216 (1). – Pp. 67–73. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.01.042>
30. Read J., Williams J. Adverse effects of antidepressants reported by a large international cohort: Emotional blunting, suicidality, and withdrawal effects // *Current Drug Safety*. – 2018. – Vol. 13 (3). – Pp. 176–186. – <https://doi.org/10.2174/1574886313666180605095130>
31. Cartwright C., Gibson K., Read J. et al. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects // *Patient Preference and Adherence*. – 2016. – Vol. 10. – Pp. 1401–1407. – <https://doi.org/10.2147/PPA.S110632>
32. Groot P.C., & Van Os, J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely // *Psychosis*. – 2018. – Vol. 10 (2). – Pp. 142–145.
33. Davies J., Pauli R., Montagu L. Antidepressant withdrawal: A survey of patients' experience by the all-party parliamentary group for prescribed drug dependence. – 2018. – Available at: <http://prescribeddrug.org/wp-content/uploads/2018/09/APPG-PDD-Antidepressant-Withdrawal-Patient-Survey.pdf> (accessed May 3, 2023).
34. Stockmann T., Odegarbo D., Timimi S. et al. SSRI and SNRI withdrawal symptoms reported on an internet forum // *The International Journal of Risk & Safety in Medicine*. – 2018. – <https://doi.org/10.3233/JRS-180018>
35. Zajacka J., Fawcett J., Amsterdam J. et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol*. – 1998. – Vol. 18 (3). – Pp. 193–197.
36. Belaise C., Gatti A., Chouinard V.A. et al. Persistent postwithdrawal disorders induced by paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, and treated with specific cognitive behavioral therapy // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2014. – Vol. 83 (4). – Pp. 247–248. – <https://doi.org/10.1159/000362317>
37. Fava G.A., Gatti A., Belaise C. et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2015. – Vol. 84 (2). – Pp. 72–81. – <https://doi.org/10.1159/000370338>
38. Stahl S.M. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects // *Journal of Affective Disorders*. – 1998. – Vol. 51 (3). – Pp. 215–235. – [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(98\)00221-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00221-3)
39. Blier P., Tremblay P. Physiologic mechanisms underlying the antidepressant discontinuation syndrome // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67 (4). – Pp. 8–13.
40. Szabo S.T., de Montigny C., Blier P. Modulation of noradrenergic neuronal firing by selective serotonin reuptake blockers // *British Journal of Pharmacology*. – 1999. – Vol. 126 (3). – Pp. 568–571. – <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702343>
41. Garner E.M., Kelly M.W., Thompson D.F. Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 1993. – Vol. 27 (9). – Pp. 1068–1072. – <https://doi.org/10.1177/106002809302700912>
42. Coupland N.J., Bell C.J., Potokar J.P. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1996. – Vol. 16 (5). – Pp. 356–362. – <https://doi.org/10.1097/00004714-199610000-00003>
43. Meyer J.H., Wilson A.A., Sagrati S. et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C] DASB positron emission tomography study // *The American Journal of Psychiatry*. – 2004. – Pp. 826–835.
44. Harvey B.H., McEwen B.S., Stein D.J. Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression // *Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 54 (10). – Pp. 1105–1117. – [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00528-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00528-6)
45. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: A review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved // *Frontiers in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 4. – Art. 45. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00045>
46. Jha M.K., Rush A.J., Trivedi M.H. When discontinuing SSRI antidepressants is a challenge: Management tips // *The American Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175 (12). – Pp. 1176–1184. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18060692>
47. Schatzberg A.F., Haddad P., Kaplan E.M. et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. Discontinuation consensus panel // *J Clin Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58 (7). – Pp. 23–27.
48. Hung C.I., Wang S.J., Liu C.Y. et al. Comorbidities and factors related to discontinuation of pharmacotherapy among outpatients with major depressive disorder // *Comprehensive Psychiatry*. – 2011. – Vol. 52 (4). – Pp. 370–377. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.08.005>
49. Roca A., Imaz M.L., Torres A. et al. Unplanned pregnancy and discontinuation of SSRIs in pregnant women with previously treated affective disorder // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 150 (3). – Pp. 807–813. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.040>
50. Harvey B.H., Slabbert F.N. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome // *Human Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 29 (6). – Pp. 503–516. – <https://doi.org/10.1002/hup.2429>
51. Tomlinson A., Boaden K., Cipriani A. Withdrawal, dependence and adverse events of antidepressants: lessons from patients and data // *Evidence-Based Mental Health*. – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 137–138. – <https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300121>
52. Haddad, P., Anderson, I. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2007. – Vol. 13 (6). – Pp. 447–457. – <https://doi.org/10.1192/apt.bp.105.001966>

53. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence // *Archives of general psychiatry*. – 1991. – Vol. 48 (9). – Pp. 851–855. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011>
54. Hengartner M.P., Schulthess L., Sorensen A. et al. Protracted withdrawal syndrome after stopping antidepressants: a descriptive quantitative analysis of consumer narratives from a large internet forum // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320980573. – <https://doi.org/10.1177/2045125320980573>
55. Петрова Н.Н. Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности терапии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 1. – С. 45–55. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
56. Федорова Е.Ю. Терапия депрессивной фазы при биполярном течении биполярного расстройства (клиническое наблюдение) // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 4. – С. 50–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.80.22.006>
57. Psych scene hub. – Available at: <https://psychscenehub.com/psychinsights/diagnosis-and-management-of-antidepressant-withdrawal-the-hyperbolic-curve-and-ssri-withdrawal-2/> (accessed May 3, 2023).
58. Davies J., Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? // *Addictive Behaviors*. – 2019. – Vol. 97. – Pp. 111–121. – <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
59. Psychscenehub. Diagnosis and management of antidepressant withdrawal. – Available at: <https://psychscenehub.com/psychinsights/diagnosis-and-management-of-antidepressant-withdrawal-the-hyperbolic-curve-and-ssri-withdrawal-2/> (accessed May 3, 2023).
60. Horowitz M.A., Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms // *The Lancet. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6 (6). – Pp. 538–546. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30032-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30032-X)
61. Malhi G.S., Bell E., Bassett D. et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2021. – Vol. 55 (1). – Pp. 7–117. – <https://doi.org/10.1177/0004867420979353>
62. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – 8-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яценцова. – М., 2007.
63. British National Formulary (March issue) / British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. – BMJ Publishing Group & RPS Publishing, 2007.
64. Keuthen N.J., Cyr P., Ricciardi J.A. et al. Medication withdrawal symptoms in obsessive-compulsive disorder patients treated with paroxetine // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1994. – Vol. 14 (3). – Pp. 206–207. – <https://doi.org/10.1097/00004714-199406000-00010>
65. Benazzi F. Re: Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: putative mechanisms and prevention strategies // *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*. – 1999. – Vol. 44 (1). – Pp. 95–96.
66. Михеенкова Н.М., Рывкин П.В., Мосолов С.Н. Серотониновый синдром: клиника, патофизиология и терапия // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 2. – С. 53–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.90.61.006>
67. 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>
68. Fava G.A., Cosci F. Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2019. – Vol. 80 (6). – Art. 19com12794. – <https://doi.org/10.4088/JCP.19com12794>
69. Zwiebel S.J., Viguera A.C. Discontinuing antidepressants: Pearls and pitfalls // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 89 (1). – Pp. 18–26. – <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21020>
70. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. IV / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2003.
71. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome // *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*. – 1998. – Vol. 12 (3). – Pp. 305–313. – <https://doi.org/10.1177/026988119801200311>
72. Ogle N.R., Akkerman S.R. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults // *Journal of Pharmacy Practice*. – 2013. – Vol. 26 (4). – Pp. 389–396. – <https://doi.org/10.1177/0897190012467210>
73. Ястребов Д.В. Симптоматика, ассоциированная с прекращением приема антидепрессантов // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2008. – № 10. – С. 51–60.
74. Ястребов Д.В. Симптоматика, ассоциированная с прекращением приема антидепрессантов: механизмы развития, способы предотвращения и коррекции // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 14–20.
75. British National Formulary. – 2011. – Available at: https://farabipharma.ir/wp-content/uploads/2017/07/bnf_61.pdf (accessed May 3, 2023).
76. Keks N., Hope J., Keogh, S. Switching and stopping antidepressants // *Australian Prescriber*. – Vol. 39 (3). – Pp. 76–83. – <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.039>
53. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence // *Archives of general psychiatry*. – 1991. – Vol. 48 (9). – Pp. 851–855. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011>
54. Hengartner M.P., Schulthess L., Sorensen A. et al. Protracted withdrawal syndrome after stopping antidepressants: a descriptive quantitative analysis of consumer narratives from a large internet forum // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320980573. – <https://doi.org/10.1177/2045125320980573>
55. Petrova N.N. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Noveye vozmozhnosti terapii // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2022. – № 1. – С. 45–55. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
56. Fedorova E.Ju. Terapija depressivnoj fazy pri bystrociklicheskom techenii bipoljarnogo rasstrojstva (klinicheskoe nabljudenie) // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2021. – № 4. – С. 50–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.80.22.006>
57. Psych scene hub. – Available at: <https://psychscenehub.com/psychinsights/diagnosis-and-management-of-antidepressant-withdrawal-the-hyperbolic-curve-and-ssri-withdrawal-2/> (accessed May 3, 2023).
58. Davies J., Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? // *Addictive Behaviors*. – 2019. – Vol. 97. – Pp. 111–121. – <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
59. Psychscenehub. Diagnosis and management of antidepressant withdrawal. – Available at: <https://psychscenehub.com/psychinsights/diagnosis-and-management-of-antidepressant-withdrawal-the-hyperbolic-curve-and-ssri-withdrawal-2/> (accessed May 3, 2023).
60. Horowitz M.A., Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms // *The Lancet. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6 (6). – Pp. 538–546. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30032-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30032-X)
61. Malhi G.S., Bell E., Bassett D. et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2021. – Vol. 55 (1). – Pp. 7–117. – <https://doi.org/10.1177/0004867420979353>
62. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema). – 8-e izd., pererab. i dop. / pod red. A.G. Chuchalina, Ju.B. Belousova, V.V. Jasnecova. – M., 2007.
63. British National Formulary (March issue) / British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. – BMJ Publishing Group & RPS Publishing, 2007.
64. Keuthen N.J., Cyr P., Ricciardi J.A. et al. Medication withdrawal symptoms in obsessive-compulsive disorder patients treated with paroxetine // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1994. – Vol. 14 (3). – Pp. 206–207. – <https://doi.org/10.1097/00004714-199406000-00010>
65. Benazzi F. Re: Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: putative mechanisms and prevention strategies // *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*. – 1999. – Vol. 44 (1). – Pp. 95–96.
66. Miheenkova N.M., Ryvkin P.V., Mosolov S.N. Serotoninovyj sindrom: klinika, patofiziologija i terapija // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2022. – № 2. – С. 53–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.90.61.006>
67. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyye vzaimodejstviya preparatov, primenjaemyh v psihiatricheskoj praktike // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
68. Fava G.A., Cosci F. Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2019. – Vol. 80 (6). – Art. 19com12794. – <https://doi.org/10.4088/JCP.19com12794>
69. Zwiebel S.J., Viguera A.C. Discontinuing antidepressants: Pearls and pitfalls // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 89 (1). – Pp. 18–26. – <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21020>
70. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema). – Vyp. IV / Pod red. A.G. Chuchalina. – M., 2003.
71. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome // *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*. – 1998. – Vol. 12 (3). – Pp. 305–313. – <https://doi.org/10.1177/026988119801200311>
72. Ogle N.R., Akkerman S.R. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults // *Journal of Pharmacy Practice*. – 2013. – Vol. 26 (4). – Pp. 389–396. – <https://doi.org/10.1177/0897190012467210>
73. Jastrebov D.V. Simptomatika, associirovannaja s prekrashheniem priema antidepressantov // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. – 2008. – № 10. – С. 51–60.
74. Jastrebov D.V. Simptomatika, associirovannaja s prekrashheniem priema antidepressantov: mehanizmy razvitiya, sposoby predotvrashhenija i korrekcii // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 14–20.
75. British National Formulary. – 2011. – Available at: https://farabipharma.ir/wp-content/uploads/2017/07/bnf_61.pdf (accessed May 3, 2023).
76. Keks N., Hope J., Keogh, S. Switching and stopping antidepressants // *Australian Prescriber*. – Vol. 39 (3). – Pp. 76–83. – <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.039>

Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов

Д.И. Малин, П.В. Рывкин, Д.Р. Булатова

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

РЕЗЮМЕ

Синдром удлиненного интервала QT является опасным осложнением психофармакотерапии и может вызывать развитие сердечной аритмии, приводящей к внезапной смерти. В наибольшей степени удлинение интервала QT вызывают антипсихотики первого поколения, и особенно тиоридазин. Из антипсихотиков второго поколения наибольшее влияние оказывают сертиндол и zipрасидон. Среди антидепрессантов пролонгацию интервала QT в наибольшей степени вызывают трициклические антидепрессанты, циталопрам и эсциталопрам. Выделены факторы риска развития синдрома удлиненного интервала QT при применении антипсихотиков и антидепрессантов. При назначении психотропных средств, способных вызывать удлинение интервала QT, необходимо соблюдать определенные принципы терапии, включающие динамический контроль ЭКГ и электролитного баланса. В случае увеличения исходного скорректированного интервала QT более чем на 50 мс или превышения абсолютного значения 500 мс следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении приема препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром удлиненного интервала QT, антипсихотики и антидепрессанты, сердечная аритмия, внезапная смерть

КОНТАКТ: Малин Дмитрий Иванович, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Малин Д.И., Рывкин П.В., Булатова Д.Р. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 48–56. –

DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

QT Prolongation Syndrome with Antipsychotic and Antidepressant Drugs

D.I. Malin, P.W. Ryvkin, D.R. Bulatova

Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the V.P. Serbina" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

QT prolongation syndrome is a dangerous complication of psychopharmacotherapy and can cause the development of cardiac arrhythmia, leading to sudden death. First-generation antipsychotics and especially thioridazine cause prolongation of the QT interval to the greatest extent. Of the second-generation antipsychotics, sertindole and ziprasidone have the greatest effect. Among antidepressants, the tricyclic antidepressants, citalopram and escitalopram, cause the most prolongation of the QT interval. Risk factors for the development of long QT syndrome in the use of antipsychotics and antidepressants have been identified. When prescribing psychotropic drugs that can cause a prolongation of the QT interval, it is necessary to follow certain principles of therapy, including dynamic monitoring of the ECG and electrolyte balance. In case of an increase in the initial corrected QT interval of more than 30 ms or an absolute value exceeding 500 ms, a dose reduction or discontinuation of the drug should be considered.

KEY WORDS: QT prolongation syndrome, antipsychotics and antidepressants, cardiac arrhythmia sudden death

CONTACTS: Malin Dmitry Ivanovich, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

CITATION: Malin D.I., Ryvkin P.W., Bulatova D.R. QT prolongation syndrome with Antipsychotic and Antidepressant Drugs // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 2. – Pp. 48–56. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Синдром удлиненного интервала QT характеризуется увеличением интервала QT на электрокардиограмме, превышающим значение нормы, и обусловлен нарушением **электрической реполяризации сердца**. Лежащие в основе этого процесса физиологические механизмы являются результатом перемещения ионов натрия, калия и кальция через специфические рецепторы, расположенные в клеточной мембране и эндоплазматическом ретикулуме. Натриевые каналы в основном ответственны за деполяризацию, в то время как поздний натриевый ток способствует реполяризации. Кальциевые каналы важны для поддержания фазы плато потенциала действия, а калиевые каналы играют важную роль в реполяризации [1, 2]. В одних случаях синдром удлинения интервала QT может протекать бессимптомно, в других проявляться учащенным сердцебиением, недомоганием, потерей сознания (синкопальными состояниями), судорогами, тяжелой артериальной гипотензией. Удлинение интервала QT опасно тем, что может приводить к развитию желудочковой «пируэтной» тахикардии – torsades de pointes (TdP) с переходом к фибрилляции желудочков и внезапной смерти [3, 4].

Интервал QT меняется в зависимости от частоты сокращений сердца. Чтобы нивелировать для анализа влияние частоты сердечных сокращений на интервал QT, используют оценку скорректированного интервала QTc, который рассчитывают по формуле Базетта [5]. Нормальные значения интервала QTc обычно не превышают 450 мс у мужчин и 460 мс у женщин. С увеличением интервала QT на каждые 10 мс риск развития аритмии возрастает примерно на 5 % [6, 7]. Анализ частоты встречаемости удлиненного интервала QT среди общей популяции населения (от 12 лет и выше) показал, что распространенность заболевания варьируется в пределах от 1 : 7000 до 1 : 3000 человек [8].

Причины удлинения интервала QT можно подразделить на две категории: врожденные и приобре-

тенные. Синдром врожденного удлинения интервала QT является наследственным заболеванием, имеет несколько форм и вызывается мутациями в генах, кодирующих специфические субъединицы ионного канала или регуляторные белки [9, 10].

Методика исследования

В статье представлен обзор литературы, касающийся синдрома удлиненного интервала QT при применении антипсихотиков и антидепрессантов. Анализ литературы был выполнен на основании поиска в PubMed по ключевым словам *antipsychotics drug-induced QT prolongation syndrome, cardiovascular side effects of antipsychotics and antidepressants, cardiac arrhythmia, and sudden death and antipsychotics or antidepressants*. В работу включены данные 70 научных публикаций, отражающих результаты крупных обсервационных исследований и систематических обзоров по данной проблематике.

Факторы риска увеличения интервала QT при назначении антипсихотиков и антидепрессантов

Развитию клинически значимого удлинения интервала QT, в том числе с фатальным исходом, при назначении психотропных средств способствуют определенные факторы риска, к которым относят женский пол, пожилой возраст, наследственную предрасположенность, наличие структурной патологии сердца, заболевания печени и/или почек, нарушения электролитного обмена (гипокалиемию и гипوماгниемию), использование лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, и их комбинацию [11, 12]. В табл. 1 представлены факторы риска развития пируэтной желудочковой тахикардии и удлинения интервала QT. Эти факторы должны строго учитываться при назначении препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Установлено, что

Таблица 1. Факторы риска развития пируэтной желудочковой тахикардии и удлинения интервала [7, 12, 13]

Table 1. Risk factors for torsades de pointes and interval prolongation [7, 12, 13]

Немодифицируемые факторы	Модифицируемые факторы
1. Врожденный синдром удлиненного интервала QT	1. Брадикардия
2. Структурные заболевания сердца, такие как сердечная недостаточность (низкая фракция выброса желудочка), гипертрофия левого желудочка и инфаркт миокарда	2. Электролитные нарушения (гипокалиемию, гипوماгниемию, гипокальциемию)
3. Заболевания щитовидной железы (чаще встречается при гипотиреозе)	3. Назначение нескольких лекарственных средств, удлиняющих интервал QT
4. Нарушение функции печени или почек (замедление метаболизма лекарственных средств)	4. Назначение сильных ингибиторов печеночного метаболизма, способных вызывать замедление биотрансформации лекарственных средств, удлиняющих интервал QT
5. Женский пол	5. Использование диуретиков
6. Возраст более 65 лет	6. Быстрая скорость внутривенной инфузии препаратов, удлиняющих интервал QT
	7. Использование высоких доз препаратов, удлиняющих интервал QT

большинство клинических случаев лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT происходит при наличии по крайней мере одного из этих факторов риска и более 70 % – при наличии двух или более факторов [7].

Помимо антипсихотиков и антидепрессантов удлинение интервала QT могут вызывать множество лекарственных средств различных групп и классов, таких как антибиотики, антиаритмические, антигистаминные, противомаларийные, противогрибковые и антиретровирусные препараты [14–16]. Их список постоянно обновляется на интернет-сайте <http://crediblemeds.org>. CredibleMeds® включает официально одобренный список удлиняющих QT-препаратов, которые подразделяются на три различные группы: 1) «с установленным риском развития TdP» (имеются убедительные доказательства, подтверждающие, что данные препараты удлиняют интервал QT и могут спровоцировать развитие TdP при использовании в соответствии с инструкцией); 2) «с возможным риском TdP» (имеются недостаточно полные доказательства, что эти препараты, используемые в соответствии с инструкцией, могут удлинять интервал QT и вызывать TdP); 3) «с условным риском TdP» (данные препараты удлиняют интервал QT и имеют риск развития TdP только при определенных условиях, например, при избыточной дозе или передозировке, наличии сердечно-сосудистой патологии или назначении одновременно нескольких препаратов, вызывающих удлинение интервала QT или замедляющих их метаболизм). С практической точки зрения беспокойство должны вызывать препараты, способные удлинять интервал QT на 20 и более миллисекунд, так называемые препараты с высоким риском (или когда назначается одновременно не-

сколько препаратов, имеющих умеренный и условный риск увеличения интервала QT) [7]. Перечень основных соматотропных средств с высоким риском развития пируэтной желудочковой тахикардии и удлинения интервала QT представлен в табл. 2.

Антипсихотики

К психотропным средствам, способным вызвать развитие синдрома удлиненного интервала QT, в первую очередь относятся антипсихотические препараты [17, 18]. Известно, что смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц, страдающих шизофренией и принимающих антипсихотическую терапию, достоверно превышает таковую среди населения в целом [19, 20]. Одной из ее причин может быть пируэтная желудочковая аритмия, развивающаяся вследствие побочных эффектов антипсихотических средств [21–24]. Распространенность удлинения интервала QT среди пациентов, получающих антипсихотическую терапию, составляет 2,5 % (мужчины – 3,7 %, женщины – 1,0 %), что значительно выше, чем в общей популяции населения [25].

Установлено, что антипсихотики и трициклические антидепрессанты (ТАД) проявляют электрофизиологические эффекты, характерные для антиаритмических препаратов класса Ia, в связи с чем они могут удлинять интервал QT и индуцировать развитие аритмии [26]. Этот механизм связан с ингибированием антипсихотиками и антидепрессантами ионных каналов Na^+ , Ca^{2+} и K^+ , приводящим к нарушению процессов деполяризации и реполяризации сердца [27, 28], а также с электролитными нарушениями [29]. Электрофизиологические исследования с использованием широкого спектра моделей *in vitro* показали,

Таблица 2. Основные группы лекарственных средств соматотропного действия, вызывающих риск развития пируэтной желудочковой тахикардии и удлинение интервала QT *

Table 2. The main groups of somatotropic drugs that cause the risk of developing torsades de pointes and prolongation of the QT interval *

Фармакологическая группа	Препараты
Антиаритмические средства	Класс IA блокаторы Na^+ -каналов: хинидин, дизопирамид, прокаинамид Класс III блокаторы K^+ -каналов: N-ацетилпрокаинамид, амиодарон, соталол Класс IV блокаторы Ca^{2+} -каналов: бепридил, лидофлазин
Антигистаминные средства	I поколение: хлорфенамин, дифенилгидрамин, гидроксизин, прометазин II поколение: терфенадин, цетиризин, фексофенадин, лоратадин, мизоластин
Антибиотики	Макролиды: азитромицин, кларитромицин, эритромицин, спирамицин Фторхинолоны: ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин
Антиретровирусные средства	Атазановир, ритонавир и др.
Агонисты β_2 -адренорецепторов	Фенотерол, сальбутамол, тербуталин
Диуретики (за исключением калий-сберегающих)**	Гидрохлортиазид, индапамид, фуросемид, торасемид
Противогрибковые средства	Кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол
Противомаларийные средства	Галофатрин, мефлохин, примахин, хинин, хлорохин, гидроксихлорохин
Противоопухолевые средства	Тамоксифен, октреотид, сунитиниб, циклофосфамид
Сульфаниламиды	Сульфаметоксазол

* Для составления таблицы использованы данные сайта crediblemeds.org

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

что антипсихотики различных химических групп оказывали негативное влияние на сердце, изменяя его ионные свойства и электрические потоки во время потенциала действия [30]. В отличие от антипсихотиков и антидепрессантов, бензодиазепины и антипаркинсонические корректоры (за исключением амантадина) и нормотимики (за исключением солей лития) не влияют на интервал QT (табл. 3).

Наибольшим негативным потенциалом в плане удлинения интервала QT обладают антипсихотики первого поколения и особенно тиоридазин. Исследования показали, что при назначении тиоридазина интервал QT в среднем увеличивался на 35,6 мс [31, 32]. В июле 2000 г. по запросу Food and Drug Administration (FDA) фармацевтическая компания Novartis внесла серьезные изменения в маркировку тиоридазина, в которой указывается на риск развития TdP и внезапной смерти при лечении этим антипсихотиком. В связи с угрожающими жизни осложнениями препарат разрешено использовать для лечения шизофрении только в случае непереносимости или неэффективности других лекарственных средств [33, 34]. При этом в случае назначения высоких доз препарата необходимо обеспечить постоянный мониторинг ЭКГ и избегать назначения лекарств, оказывающих дополнительный пролонгирующий эффект на интервал QT, таких как дизопирамид, прокаинамид, хинидин [34, 35].

Другие антипсихотики первого поколения обладают также достаточно выраженным негативным

влиянием на продолжительность интервала QT. Было показано, что внутривенное введение галоперидола существенно увеличивает продолжительность интервала QT [36]. В выборке из 1017 пациентов с шизофренией был установлен зависимый от дозы негативный эффект хлопромазина и левомепромазина на длительность интервала QT [25]. В отличие от антипсихотиков первого поколения антипсихотики второго поколения, за исключением сертиндола и зипрасидона, обладают меньшим кардиотоксическим эффектом и соответственно в меньшей степени вызывают удлинение интервала QT [37].

Показано, что рисперидон, кветиапин, клозапин, оланзапин оказывают минимальное воздействие на длительность интервала QT [38, 39]. Большое ретроспективное когортное исследование Medicaid-Medicare среди взрослых в возрасте 30–75 лет, получавших нейролептики, показало, что галоперидол приводит к значительно большему риску желудочковых аритмий или внезапной смерти по сравнению с оланзапином или кветиапином [40]. Отмечено, что при лечении оланзапином интервал QT увеличивается в среднем на 0,3 мс, кветиапином – на 2,0 мс, рисперидоном – на 4,4 мс и сертиндолом – на 21,0 мс [41].

Среди антипсихотиков второго поколения в наибольшей степени пролонгацию интервала QT вызывают сертиндол и зипрасидон [42–44]. В исследовании, включающем анализ более 355 000 пациентов, получавших нейролептики по всему миру, сертиндол и зипрасидон оказались антипсихотическими

Таблица 3. Психотропные средства, способные вызывать развития пируэтной желудочковой тахикардии и удлинять интервал QT*

Table 3. Psychotropic drugs that can cause the development of torsades de pointes and prolong the QT interval*

Высокий риск	Возможный риск	Условный риск
<i>Антипсихотики</i>		
Хлорпромазин Хлорпротиксен Галоперидол Левомепромазин Сертиндол Сультрипид Тиоридазин Зуклопентиксол	Арипипразол Клозапин Флупентиксол Луразидон Перфеназин Тиаприд	Амисульприд Оланзапин Кветиапин Рисперидон Зипрасидон
<i>Антидепрессанты</i>		
Циталопрам	Дезипрамин Имипрамин Миансерин Миртазапин Венлафаксин	Амитриптилин Кломипрамин Доксепин Флуоксетин Пароксетин Сертралин Тразодон
<i>Нормотимики</i>		
–	Литий	–
<i>Анксиолитики</i>		
–	–	Гидроксизин
<i>Антипаркинсонические корректоры</i>		
–	–	Амантадин

* Для составления таблицы использованы данные сайта crediblemeds.org

препаратами второго поколения, связанными с наибольшим риском удлинения интервала QT. Этот обширный обзор показал, что зипрасидон приводит к умеренному увеличению QT (в среднем на 3,6 мс) у большинства пациентов, однако у 9 % наблюдалось удлинение QT более чем на 30 мс [45]. Достаточно безопасным препаратом из антипсихотиков второго поколения в плане кардиотоксических эффектов является карипразин. Исследование, проведенное у 2048 больных, получавших карипразин, показало, что увеличение интервала QT было зафиксировано менее чем у 1 % больных, и только у 0,4 % это повышение достигало критических значений – более 500 мс [46].

Безопасным антипсихотиком, оказывающим слабое воздействие на интервал QT, также является лurasидон. Исследование, проведенное у 43 пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, показало, что после приема лurasидона в дозе 120 мг в сутки интервал QT в среднем увеличивался на 4,6 мс [47].

Отдельную проблему в плане риска развития пируэтной желудочковой тахикардии и удлинения интервала QT представляет антипсихотическая полипрагмазия, поскольку возникающие фармакодинамические и фармакокинетические лекарственные взаимодействия могут приводить к усилению кардиотоксического эффекта препаратов [48]. Несмотря на то что современные рекомендации по лечению больных шизофренией указывают на предпочтительность антипсихотической монотерапии, в клинической практике чаще назначают лечение с использованием нескольких антипсихотиков и их комбинации с другими психотропными средствами. В ряде работ показано, что большинство больных шизофренией как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения получают комбинированную терапию несколькими антипсихотиками [49, 50]. В настоящее время не представлено достаточно обоснованных доказательств влияния антипсихотической полипрагмазии на удлинение интервалов QT по сравнению с монотерапией, поэтому данная проблема требует дальнейших исследований. В то же время было показано, что комбинация некоторых нейролептиков может вызывать увеличение интервала QT. Это прежде всего касается комбинированного лечения клозапином в сочетании с зипрасидоном и сертиндоллом [51]. В этом случае риск развития осложнения нарастает при увеличении дозы клозапина свыше 600 мг в сутки [52].

Антидепрессанты

К числу лекарственных средств, способных провоцировать удлинение интервала QT, относятся и антидепрессанты [53, 54]. Крупные наблюдательные исследования показали повышенную смертность, связанную с назначением высоких доз ТАД, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также венлафаксина [55]. В наибольшей степени это касается ТАД. Была отмечена возможность удлинения интервала QT при применении amitриптилина, доксепина, дезипрамина, имипрамина и кломипрамина. При лечении тремя последними препаратами наблюдались случаи внезапной смерти и развитие желудоч-

ковых тахикардий [56–58]. ТАД замедляют скорость проведения электрического возбуждения по пучкам Гиса и его ветвям, что увеличивает комплекс QRS и продолжительность интервала QT [30, 59].

Более безопасными в этом плане являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина за исключением циталопрама и эсциталопрама и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, за исключением венлафаксина. Анализ проведенных исследований показал, что флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, тразодон, миртазапин и дулоксетин не вызывают клинически значимого удлинения интервала QT [60, 61].

Данные ряда наблюдательных исследований показывают, что эсциталопрам [62] и циталопрам [63, 64] по сравнению с плацебо могут вызывать увеличение интервала QT более чем на 30 мс. При этом отмечена положительная связь между более высокими дозами эсциталопрама и циталопрама и более длительным интервалом QT. Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA обозначили, что доза циталопрама не должна превышать 40 мг/сут в связи с дозозависимым увеличением продолжительности интервала QT, которое может приводить к развитию TdP [65].

Постмаркетинговое наблюдательное исследование выявило 7 случаев удлинения интервала QT и 58 случаев TdP у лиц, получавших венлафаксин [60]. Результаты ряда обсервационных исследований свидетельствуют о том, что прием венлафаксина связан с повышенным риском внезапной смерти у взрослых с сердечно-сосудистыми заболеваниями [66]. При этом не установлено связи между венлафаксином и удлинением интервала QT у взрослых без сердечно-сосудистых заболеваний. Опубликованные отчеты предполагают связь между терапевтическими дозами венлафаксина и удлинением QT у пожилых людей, принимающих сопутствующие препараты [67–69]. Исследования показывают связь между передозировкой венлафаксина и удлинением интервала QT у взрослых при одновременном употреблении алкоголя и наркотиков [60].

Проведенный анализ базы данных фармаконадзора Всемирной Организации Здравоохранения показал, что новый антидепрессант вортиоксетин, механизм действия которого связан с прямой модулирующей серотонинергической активностью и ингибированием белка – переносчика серотонина, является безопасным антидепрессантом в плане кардиотоксических побочных эффектов и не вызывает удлинения интервала QT [70].

Рекомендации по назначению антипсихотиков и антидепрессантов с высоким риском удлинения интервала QT

В настоящее время разработаны практические рекомендации по назначению лекарственных средств, обладающих высоким риском удлинения интервала QT и развития TdP, которые включают следующие пункты [7]:

1) при назначении лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, рекомендуется провести контроль исходной ЭКГ;

2) в случае выявления исходного увеличения интервала QT (более 450 мс у мужчин и более 460 мс у женщин) следует отказаться от назначения удлиняющих интервал QT препаратов и рассмотреть в качестве альтернативы использование других лекарственных средств;

3) рекомендуется осуществить контроль электролитного баланса и устранить исходную гипокалиемию и гипомagneмию;

4) избегать одновременного назначения нескольких лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, или препаратов, существенно замедляющих печеночный метаболизм;

5) осуществлять динамический контроль исходной ЭКГ и при значительном увеличении интервала QT (например, увеличении более чем на 50 мс или превышении абсолютного значения 500 мс) следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении приема препарата.

Заключение

Смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц с различной формой психической патологии, принимающих психотропные средства, достоверно превышает таковую среди населения в целом. Одной из ее причин может быть желудочковая тахикардия, развивающаяся при применении психотропных средств, вызывающих удлинение интервала QT. В наибольшей степени среди антипсихотиков удлинение интервала QT вызывают тиоридазин, сертиндол и зипрасидон. Среди антидепрессантов в наибольшей степени пролонгацию интервала QT вызывают ТАД, циталопрам и эсциталопрам. При назначении психотропных средств, способных приводить к удлинению интервала QT, необходимо соблюдать определенные принципы терапии, включающие динамический контроль ЭКГ и электролитного баланса. При увеличении исходного скорректированного интервала QT более чем на 50 мс или превышении абсолютного значения 500 мс следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении приема препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- Drici M.D., Barhanin J. Cardiac K⁺ channels and drug-acquired long QT syndrome // *Therapie*. – 2000. – Vol. 55 (1). – Pp. 185–193.
- Al-Khatib S.M., Lapointe N.A., Kramer J.M. et al. What clinicians should know about the QT interval // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – Pp. 2120–2127. – <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2120>
- Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Синдром удлиненного интервала QT // *Клиническая фармакология и терапия*. – 1999. – № 5. – С. 44–46.
- Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлиненного QT-интервала // *Анналы аритмологии*. – 2015. – Т. 12, №. 2. – С. 114–127.
- Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms // *Heart*. – 1920. – Vol. 7. – Pp. 353–370.
- Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. – Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Co // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 53. – Pp. 982–991. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>
- Khatib R., Sabir F.N., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgrad Med J*. – 2021. – Vol. 97 (1149). – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
- Stramba – Badiale M., Crotti L., Goulene K., et al. Electrocardiographic and genetic screening for long QT syndrome: Results from a prospective study on 44,596 neonates // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116 (Abstr Suppl.), part II. – 377 p.
- Zang X., Li, Zhao Y. et al. Systematic meta-analysis of the association between a common NOS1AP genetic polymorphism, the QTc interval, and sudden death // *Int Heart J*. – 2019. – Vol. 60. – Pp. 1083–1090. – <https://doi.org/10.1536/ihj.19-024>
- Baracaldo-Santamaria D., Llinás-Caballero K., Corso-Ramirez J.M. et al. Genetic and Molecular Aspects of Drug-Induced QT Interval Prolongation // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 28, no. 22 (15). – Art. 8090. – <https://doi.org/10.3390/ijms22158090>
- Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно – индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // *Consilium Medicum*. – 2019. – Вып. 25, № 5. – С. 62–67. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
- Roden D.M. Predicting drug – induced QT prolongation and torsades de pointes // *J Physiol*. – 2016. – Vol.594. – Pp. 2459–2468. – <https://doi.org/10.1113/JP270526>
- Zeltser D., Justo D., Halkin A. et al. Torsade de pointes due to noncardiac drugs most patients have easily identifiable risk factors // *Medicine (Baltimore)*. – 2003. – Vol. 82. – Pp. 282–290. – <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085057.63483.9b>
- Nachimuthu S., Assar M.D. Schussler J.M. Drug – induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management // *Ther Adv Drug Saf*. – 2012. – Vol. 3 (5). – Pp. 241–253. – <https://doi.org/10.1177/2042098612454283>
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова; Вып. XIII. – М.: Эко, 2012.

REFERENCES

- Drici M.D., Barhanin J. Cardiac K⁺ channels and drug-acquired long QT syndrome // *Therapie*. – 2000. – Vol. 55 (1). – Pp. 185–193.
- Al-Khatib S.M., Lapointe N.A., Kramer J.M. et al. What clinicians should know about the QT interval // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – Pp. 2120–2127. – <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2120>
- Ol'binskaya L.I., Ignatenko S.B. Syndrom udlinennogo intervala QT // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. – 1999. – № 5. – S. 44–46.
- Bokeriya O.L., Sanakoev M.K. Sindrom udlinennogo QT-intervala // *Annaly aritmologii*. – 2015. – T. 12, №. 2. – S. 114–127.
- Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms // *Heart*. – 1920. – Vol. 7. – Pp. 353–370.
- Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. – Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Co // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 53. – Pp. 982–991. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>
- Khatib R., Sabir F.N., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgrad Med J*. – 2021. – Vol. 97 (1149). – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
- Stramba – Badiale M., Crotti L., Goulene K., et al. Electrocardiographic and genetic screening for long QT syndrome: Results from a prospective study on 44,596 neonates // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116 (Abstr Suppl.), part II. – 377 p.
- Zang X., Li, Zhao Y. et al. Systematic meta-analysis of the association between a common NOS1AP genetic polymorphism, the QTc interval, and sudden death // *Int Heart J*. – 2019. – Vol. 60. – Pp. 1083–1090. – <https://doi.org/10.1536/ihj.19-024>
- Baracaldo-Santamaria D., Llinás-Caballero K., Corso-Ramirez J.M. et al. Genetic and Molecular Aspects of Drug-Induced QT Interval Prolongation // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 28, no. 22 (15). – Art. 8090. – <https://doi.org/10.3390/ijms22158090>
- Ostroumova O.D. Goloborodova I.V. Lekarstvenno – indutsirovannoe udlinenie intervala QT: rasprostranennost', faktory riska, lechenie i profilaktika // *Consilium Medicum*. – 2019. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
- Roden D.M. Predicting drug – induced QT prolongation and torsades de pointes // *J Physiol*. – 2016. – Vol.594. – Pp. 2459–2468. – <https://doi.org/10.1113/JP270526>
- Zeltser D., Justo D., Halkin A. et al. Torsade de pointes due to noncardiac drugs most patients have easily identifiable risk factors // *Medicine (Baltimore)*. – 2003. – Vol. 82. – Pp. 282–290. – <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085057.63483.9b>
- Nachimuthu S., Assar M.D. Schussler J.M. Drug – induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management // *Ther Adv Drug Saf*. – 2012. – Vol. 3 (5). – Pp. 241–253. – <https://doi.org/10.1177/2042098612454283>
- Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova; Vyp. XIII. – М.: Ekho, 2012.

16. Isbister G. K., Page C. B. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice // *British journal of clinical pharmacology*. – 2013. – Т. 76, № 1. – С. 48–57. – <https://doi.org/10.1111/bcp.12040>
17. Sicouri S., Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs // *Expert Opin Drug Saf*. – 2008. – Vol. 7 (2). – Pp. 181–194. – <https://doi.org/10.1517/14740338.7.2.181>
18. Gury C., Canceil O., Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia // *Encephale*. – 2000. – Vol. 26. – Pp. 62–72.
19. Taipale H., Mittendorfer – Rutz E., Alexanderson K. et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 197. – Pp. 274–280. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
20. Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs // *BMI*. – 2002. – Vol. 30, no. 325 (7375). – Pp. 1253–1254. – <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7375.1253>
21. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr*. – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1774–1782. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774>
22. Witchel H., Hancox J. and Nutt D. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death // *J Clin Psychopharmacol*. – 2003. – Vol. 23. – Pp. 58–77. – <https://doi.org/10.1097/00004714-200302000-00010>
23. Zhu J., Hou W., Xu Y. et al. Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps // *Psychiatry Res*. – 2019. – Vol. 281. – Art. 112598. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112598>
24. Pickham D., Helfenbein E., Shinn J. A. et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study // *Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 2 (40). – Pp. 394–399. – <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232db4a>
25. Ozeki Y., Fujii K., Kurimoto N. et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34 (2). – Pp. 401–405. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.008>
26. Zareba W., Lin D.A. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation // *Psychiatr Q*. – 2003. – Vol. 74 (3). – Pp. 291–306. – <https://doi.org/10.1023/a:1024122706337>
27. Muir W.W., Strauch S.M., Schaal S.F. Effects of tricyclic antidepressant drugs on the electrophysiological properties of dog Purkinje fibers // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1982. – Vol. – Pp. 82–90. – <https://doi.org/10.1097/00005344-198201000-00014>
28. Valenzuela C., Sánchez-Chapula J., Delpón E. et al. Imipramine blocks rapidly activating and delays slowly activating K⁺ current activation in guinea pig ventricular myocytes // *Circ Res*. – 1994. – Vol. 74 (4). – Pp. 687–699. – <https://doi.org/10.1161/01.res.74.4>
29. Aunsholt N.A. Prolonged Q-T interval and Hypokalemia by haloperidol // *Acta Psychiatr Scand*. – 1989. – Vol. 79 (4). – Pp. 411–420. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1989.tb10279.x>
30. Pachter P., Kecskemet V. Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? // *Curr Pharm Des*. – 2004. – Vol. 10 (20). – Pp. 2463–2475. – <https://doi.org/10.2174/1381612043383872>
31. Buckley N.A., Whyte I.M., Dawson A.H. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics // *J Toxicol Clin Toxicol*. – 1995. – Vol. 33. – Pp. 199–204. – <https://doi.org/10.3109/15563659509017984>
32. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi. B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci*. – 1978. – Vol. 67 (2). – Pp. 155–157. – <https://doi.org/10.1002/jps.2600670208>
33. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении. // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
34. Novartis Gives Mellaril Black Box Warning to Alert MDs of Arrhythmia Risk. Reuters Health Jul 26, 2000. – Available at: <http://www.reutershealth.com/frame2/arch.html>
35. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – 10-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М.: Экхо, 2009.
36. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol*. – 1993. – Vol. 13 (2). – Pp. 128–132.
37. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
38. Gury C., Canceil O., Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia // *Encephale*. – 2000. – Vol. 26. – Pp. 62–72.
39. Bordet C., Garcia P., Salvo F. et al. Antipsychotics and risk of QT prolongation: A pharmacovigilance study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2023. – Vol. 240 (1). – Pp. 199–202. – <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06293-4>
16. Isbister G. K., Page C. B. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice // *British journal of clinical pharmacology*. – 2013. – Т. 76, № 1. – С. 48–57. – <https://doi.org/10.1111/bcp.12040>
17. Sicouri S., Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs // *Expert Opin Drug Saf*. – 2008. – Vol. 7 (2). – Pp. 181–194. – <https://doi.org/10.1517/14740338.7.2.181>
18. Gury C., Canceil O., Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia // *Encephale*. – 2000. – Vol. 26. – Pp. 62–72.
19. Taipale H., Mittendorfer – Rutz E., Alexanderson K. et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 197. – Pp. 274–280. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
20. Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs // *BMI*. – 2002. – Vol. 30, no. 325 (7375). – Pp. 1253–1254. – <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7375.1253>
21. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr*. – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1774–1782. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774>
22. Witchel H., Hancox J. and Nutt D. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death // *J Clin Psychopharmacol*. – 2003. – Vol. 23. – Pp. 58–77. – <https://doi.org/10.1097/00004714-200302000-00010>
23. Zhu J., Hou W., Xu Y. et al. Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps // *Psychiatry Res*. – 2019. – Vol. 281. – Art. 112598. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112598>
24. Pickham D., Helfenbein E., Shinn J. A. et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study // *Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 2 (40). – Pp. 394–399. – <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232db4a>
25. Ozeki Y., Fujii K., Kurimoto N. et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34 (2). – Pp. 401–405. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.008>
26. Zareba W., Lin D.A. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation // *Psychiatr Q*. – 2003. – Vol. 74 (3). – Pp. 291–306. – <https://doi.org/10.1023/a:1024122706337>
27. Muir W.W., Strauch S.M., Schaal S.F. Effects of tricyclic antidepressant drugs on the electrophysiological properties of dog Purkinje fibers // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1982. – Vol. – Pp. 82–90. – <https://doi.org/10.1097/00005344-198201000-00014>
28. Valenzuela C., Sánchez-Chapula J., Delpón E. et al. Imipramine blocks rapidly activating and delays slowly activating K⁺ current activation in guinea pig ventricular myocytes // *Circ Res*. – 1994. – Vol. 74 (4). – Pp. 687–699. – <https://doi.org/10.1161/01.res.74.4>
29. Aunsholt N.A. Prolonged Q-T interval and Hypokalemia by haloperidol // *Acta Psychiatr Scand*. – 1989. – Vol. 79 (4). – Pp. 411–420. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1989.tb10279.x>
30. Pachter P., Kecskemet V. Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? // *Curr Pharm Des*. – 2004. – Vol. 10 (20). – Pp. 2463–2475. – <https://doi.org/10.2174/1381612043383872>
31. Buckley N.A., Whyte I.M., Dawson A.H. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics // *J Toxicol Clin Toxicol*. – 1995. – Vol. 33. – Pp. 199–204. – <https://doi.org/10.3109/15563659509017984>
32. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi. B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci*. – 1978. – Vol. 67 (2). – Pp. 155–157. – <https://doi.org/10.1002/jps.2600670208>
33. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii. // *Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
34. Novartis Gives Mellaril Black Box Warning to Alert MDs of Arrhythmia Risk. Reuters Health Jul 26, 2000. – Available at: <http://www.reutershealth.com/frame2/arch.html>
35. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). – 10-e izd., pererab. i dop. / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – М.: Ekho, 2009.
36. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol*. – 1993. – Vol. 13 (2). – Pp. 128–132.
37. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // *Psikhtriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – М.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 299–328.
38. Gury C., Canceil O., Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia // *Encephale*. – 2000. – Vol. 26. – Pp. 62–72.
39. Bordet C., Garcia P., Salvo F. et al. Antipsychotics and risk of QT prolongation: A pharmacovigilance study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2023. – Vol. 240 (1). – Pp. 199–202. – <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06293-4>

40. Leonard C.E., Freeman C.P., Newcomb C.W. et al. Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all-cause death: Cohort studies in medicaid and dually-eligible Medicaid-medicare beneficiaries of five states // *J Clin Exp Cardiol.* – 2013. – Suppl. 10 (6). – Pp. 1–9. – <https://doi.org/10.4172/2155-9880.S10-006>
41. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes // *J Psychiatry Neurosci.* – 2000. – Vol. 25 (2). – Pp. 154–160.
42. Nielsen J, Wang F, Graff C, Kanters J. QT dynamics during treatment with sertindole // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015 – Vol. 5 (1) – Pp. 26–31. – <https://doi.org/10.1177/2045125314560738>
43. Lewis R, Bagnall A., Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – Vol. (2). – CD 001715. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001715>
44. Beach S.R., Celano C.M., Noseworthy P.A. et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications // *Psychosomatics.* – 2013. – Vol. 54 (1). – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1016/j.psym.2012.11.001>
45. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M. et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5 – Year Update // *Psychosomatics.* – 2018. – Vol. 59 (2). – Pp. 105–122. – <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.10.009>
46. Barabásky Á., Sebe B., Acsai K, Laszlovsky I. et al. Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Schizophrenia: A Pooled Analysis of Eight Phase II/III Studies // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2021. – Vol. 7, no. 17. – Pp. 957–970. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S301225>
47. Sanford M. Lurasidone: in the treatment of schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2013. – Vol. 27 (1). – Pp. 67–80. – <https://doi.org/10.1007/s40263-012-0026-x>
48. Spina E., Hiemke C., de Leon J. Assessing drug – drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second – generation antipsychotics // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2016. – Vol. 12 (4). – Pp. 407–422. – <https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1154043>
49. Костюк Г.П., Шмуклер А.Б., Голубев С.А. и др. Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2017. – № 3. – С. 5–9.
50. Westaway K., Sluggett J., Alderman C. et al. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness // *Int J Evid-Based Healthc.* – 2016. – Vol. 14 (3). – Pp. 104–112. – <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000082>
51. Takeuchi H., Suzuki T., Remington G., Uchida H. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–222. – <https://doi.org/10.1177/070674371506000503>
52. Kim K., Kim Y.S., Joo E.J. et al. Clozapine blood concentration predicts corrected QT-interval prolongation in patients with psychoses // *J Clin Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 42 (6). – Pp. 536–543. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001605>
53. Yap Y.G, Camm J. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Doctors need to be aware that many drugs can cause QT prolongation // *BMJ.* – 2000. – Vol. 29, no. 320 (7243). – Pp. 1158–1159. – <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7243.1158>
54. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
55. Aronow W.S., Shamliyan T.A. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders // *Arch Med Sci.* – 2020. – Vol. 29, no. 16 (4). – Pp. 727–741. – <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86928>
56. Burckhardt D., Raeder E., Muller V. et al. Cardiovascular effects of tricyclic and tetracyclic antidepressants // *JAMA.* – 1978. – Vol. 16, no. 239 (3). – Pp. 213–216.
57. Glassman A.H., Bigger J.T. Jr Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review // *Arch Gen Psychiatry.* – 1981. – Vol. 38. – Pp. 815–820. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320095011>
58. Baker B., Dorian P., Sandor P. et al. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder // *J Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17 (1). – Pp. 15–21. – <https://doi.org/10.1097/00004714-199702000-00004>
59. Feenstra J., Grobbee D.E., Remme W.J. et al. Drug-induced heart failure // *Journal of the American College of Cardiology.* – 1999. – Vol. 33. – Pp. 1152–1162. – [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00006-6.51](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00006-6.51)
60. Aronow W.S., Shamliyan T.A. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders // *Arch Med Sci.* – 2020. – Vol. 29, no. 16 (4). – Pp. 727–741. – <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86928>
61. Funk K.A., Bostwick J.R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs // *Ann Pharmacother.* – 2013. – Vol. 47 (10). – Pp. 1330–1341. – <https://doi.org/10.1177/1060028013501994>
62. Bose A., Li D., Gandhi C. Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2008. – Vol. 16. – Pp. 14–20. – <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181591c09>
63. Thase M.E., Larsen K.G., Reines E., Kennedy S.H. The cardiovascular safety profile of escitalopram // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23. – Pp. 1391–1400. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.011>
40. Leonard C.E., Freeman C.P., Newcomb C.W. et al. Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all-cause death: Cohort studies in medicaid and dually-eligible Medicaid-medicare beneficiaries of five states // *J Clin Exp Cardiol.* – 2013. – Suppl. 10 (6). – Pp. 1–9. – <https://doi.org/10.4172/2155-9880.S10-006>
41. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes // *J Psychiatry Neurosci.* – 2000. – Vol. 25 (2). – Pp. 154–160.
42. Nielsen J, Wang F, Graff C, Kanters J. QT dynamics during treatment with sertindole // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015 – Vol. 5 (1) – Pp. 26–31. – <https://doi.org/10.1177/2045125314560738>
43. Lewis R, Bagnall A., Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – Vol. (2). – CD 001715. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001715>
44. Beach S.R., Celano C.M., Noseworthy P.A. et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications // *Psychosomatics.* – 2013. – Vol. 54 (1). – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1016/j.psym.2012.11.001>
45. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M. et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5 – Year Update // *Psychosomatics.* – 2018. – Vol. 59 (2). – Pp. 105–122. – <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.10.009>
46. Barabásky Á., Sebe B., Acsai K, Laszlovsky I. et al. Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Schizophrenia: A Pooled Analysis of Eight Phase II/III Studies // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2021. – Vol. 7, no. 17. – Pp. 957–970. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S301225>
47. Sanford M. Lurasidone: in the treatment of schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2013. – Vol. 27 (1). – Pp. 67–80. – <https://doi.org/10.1007/s40263-012-0026-x>
48. Spina E., Hiemke C., de Leon J. Assessing drug – drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second – generation antipsychotics // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2016. – Vol. 12 (4). – Pp. 407–422. – <https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1154043>
49. Kostyuk G.P., Shmukler A.B., Golubev S.A. i dr. Epidemiologicheskie aspekty diagnostiki shizofrenii v Moskve // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya.* – 2017. – № 3. – S. 5–9.
50. Westaway K., Sluggett J., Alderman C. et al. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness // *Int J Evid-Based Healthc.* – 2016. – Vol. 14 (3). – Pp. 104–112. – <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000082>
51. Takeuchi H., Suzuki T., Remington G., Uchida H. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–222. – <https://doi.org/10.1177/070674371506000503>
52. Kim K., Kim Y.S., Joo E.J. et al. Clozapine blood concentration predicts corrected QT-interval prolongation in patients with psychoses // *J Clin Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 42 (6). – Pp. 536–543. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001605>
53. Yap Y.G, Camm J. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Doctors need to be aware that many drugs can cause QT prolongation // *BMJ.* – 2000. – Vol. 29, no. 320 (7243). – Pp. 1158–1159. – <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7243.1158>
54. Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. – 568 s.
55. Aronow W.S., Shamliyan T.A. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders // *Arch Med Sci.* – 2020. – Vol. 29, no. 16 (4). – Pp. 727–741. – <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86928>
56. Burckhardt D., Raeder E., Muller V. et al. Cardiovascular effects of tricyclic and tetracyclic antidepressants // *JAMA.* – 1978. – Vol. 16, no. 239 (3). – Pp. 213–216.
57. Glassman A.H., Bigger J.T. Jr Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review // *Arch Gen Psychiatry.* – 1981. – Vol. 38. – Pp. 815–820. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320095011>
58. Baker B., Dorian P., Sandor P. et al. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder // *J Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17 (1). – Pp. 15–21. – <https://doi.org/10.1097/00004714-199702000-00004>
59. Feenstra J., Grobbee D.E., Remme W.J. et al. Drug-induced heart failure // *Journal of the American College of Cardiology.* – 1999. – Vol. 33. – Pp. 1152–1162. – [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00006-6.51](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00006-6.51)
60. Aronow W.S., Shamliyan T.A. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders // *Arch Med Sci.* – 2020. – Vol. 29, no. 16 (4). – Pp. 727–741. – <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86928>
61. Funk K.A., Bostwick J.R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs // *Ann Pharmacother.* – 2013. – Vol. 47 (10). – Pp. 1330–1341. – <https://doi.org/10.1177/1060028013501994>
62. Bose A., Li D., Gandhi C. Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2008. – Vol. 16. – Pp. 14–20. – <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181591c09>
63. Thase M.E., Larsen K.G., Reines E., Kennedy S.H. The cardiovascular safety profile of escitalopram // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23. – Pp. 1391–1400. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.011>

64. Tampi R.R., Balderas M., Carter K.V. et al. Citalopram, QTc prolongation, and torsades de pointes // Psychosomatics. – 2015. – Vol. 56. – Pp. 36–43. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2014.09.002>
65. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses // Drug Safety and Availability. – 2012. – Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm> (accessed March 14, 2023).
66. Whyte I.M., Dawson A.H., Buckley N.A. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants // QJM. – 2003. – Vol. 96 (5). – Pp. 369–774. – <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg062>
67. Kok R., Nolen W., Heeren T. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression // Am J Geriatr Psychiatr. – 2007. – Vol. 15. – Art. 725. – <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3180488358>
68. Bavle A. Venlafaxine induced QTc interval prolongation in a therapeutic dose // Asian J Psychiatr. – 2015. – Vol. 16. – Pp. 63–64. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.06.001>
69. Letsas K., Korantzopoulos P., Pappas L. et al. QT interval prolongation associated with venlafaxine administration // Int J Cardiol. – 2006. – Vol. 109. – Pp. 116–117. – <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.03.065>
70. Bordet C., Rousseau V., Montastruc F., Montastruc J.L. QT prolongation and vortioxetine: A postmarketing study and comparison with other serotonin reuptake inhibitors. Psychopharmacology (Berl.). – 2020. – Vol. 237 (4). – Pp. 1245–1247. – <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05461-8>
64. Tampi R.R., Balderas M., Carter K.V. et al. Citalopram, QTc prolongation, and torsades de pointes // Psychosomatics. – 2015. – Vol. 56. – Pp. 36–43. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2014.09.002>
65. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses // Drug Safety and Availability. – 2012. – Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm> (accessed March 14, 2023).
66. Whyte I.M., Dawson A.H., Buckley N.A. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants // QJM. – 2003. – Vol. 96 (5). – Pp. 369–774. – <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg062>
67. Kok R., Nolen W., Heeren T. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression // Am J Geriatr Psychiatr. – 2007. – Vol. 15. – Art. 725. – <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3180488358>
68. Bavle A. Venlafaxine induced QTc interval prolongation in a therapeutic dose // Asian J Psychiatr. – 2015. – Vol. 16. – Pp. 63–64. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.06.001>
69. Letsas K., Korantzopoulos P., Pappas L. et al. QT interval prolongation associated with venlafaxine administration // Int J Cardiol. – 2006. – Vol. 109. – Pp. 116–117. – <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.03.065>
70. Bordet C., Rousseau V., Montastruc F., Montastruc J.L. QT prolongation and vortioxetine: A postmarketing study and comparison with other serotonin reuptake inhibitors. Psychopharmacology (Berl.). – 2020. – Vol. 237 (4). – Pp. 1245–1247. – <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05461-8>

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				