

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3/2023

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

заслуженный деятель науки РФ, профессор

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

Аведисова А.С. (Москва)

Avedisova A.S. (Moscow)

Александровский Ю.А. (Москва)

Alexandrovsky Y.A. (Moscow)

Алтынбеков С.А. (Казахстан)

Altynbekov S.A. (Kazakhstan)

Ангст Ж. (Швейцария)

Angst J. (Switzerland)

Барденштейн Л.М. (Москва)

Bardenstein L.M. (Moscow)

Биттер И. (Венгрия)

Bitter I. (Hungary)

Гаранян Н.Г. (Москва)

Garanyan N.G. (Moscow)

Горобец Л.Н. (Москва)

Gorobets L.N. (Moscow)

Грюнзе Х. (Германия)

Grunze H. (Germany)

Звартану Э.Э. (Санкт-Петербург)

Zvartanu E.E. (St. Petersburg)

Иванов М.В. (Санкт-Петербург)

Ivanov M.V. (St. Petersburg)

Казаковцев Б.А. (Москва)

Kazakovtsev B.A. (Moscow)

Кибитов А.О. (Москва)

Kibitov A.O. (Moscow)

Краснов В.Н. (Москва)

Krasnov V.N. (Moscow)

Крок М.-А. (Франция)

Crocq M.-A. (France)

Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)

Krupitsky E.M. (St. Petersburg)

Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)

Mazo G.E. (St. Petersburg)

Малин Д.И. (Москва)

Malin D.I. (Moscow)

Недува А.А. (Израиль)

Neduva A.A. (Israel)

Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)

Neznanov N.G. (St. Petersburg)

Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)

Petrova N.N. (St. Petersburg)

Поюровский М. (Израиль)

Poyurovsky M. (Israel)

Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)

Retunsky K.Y. (Ekaterinburg)

Смудевич А.Б. (Москва)

Smulevich A.B. (Moscow)

Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)

Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don)

Усов Г.М. (Омск)

Usov G.M. (Omsk)

Холмогорова А.Б. (Москва)

Kholmogorova A.B. (Moscow)

Цукарзи Э.Э. (Москва)

Tsukarzi E.E. (Moscow)

Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)

Shamrey V.K. (St. Petersburg)

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

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

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3

Московский НИИ психиатрии

проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит во 2-й квартал рекомендованного ВАК РФ

перечня изданий для публикации материалов диссертаций,

индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ

(Российский индекс научного цитирования, <http://www.elibrary.ru>),

Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ),

<https://doaj.org> и представлен на сайте Российского общества психиатров
(<http://www.psychiatr.ru>)

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND

(CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International)

«С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0

Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать

с точкой зрения авторов статей.

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

Издатель: Индивидуальный предприниматель Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 751

ООО «Типография А1»

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

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

PSYCHOPHARMACOTHERAPY

Терапия обсессивно-
компульсивных проявлений
в структуре шизофренических
расстройств

Становая В.В., Иванов М.В. 3

Therapy of Obsessive-Compulsive
Manifestations in Structure
of Schizophrenic Spectrum
Disorders

Stanovaya V.V., Ivanov M.V. 3

Осложнения терапии клозапином:
актуализация информации

Кирилочев О.О. 12

Complications of Clozapine
Treatment: Update of Information

Kirilochev O.O. 12

Обсессивно-компульсивная
симптоматика, индуцированная
применением клозапина
(алгоритм коррекции)

Андрienko Е.В., Мосолова Е.С. 22

Obsessive-Compulsive Symptoms
Induced by Clozapine Treatment
(Management Algorithm)

Andrienko E.V., Mosolova E.S. 22

ПСИХОТЕРАПИЯ

PSYCHOTHERAPY

О концепции тревожных
расстройств на рабочем месте,
ее теоретических основаниях
и эмпирической проверке

Гаранян Н.Г., Шаропова А.В. 32

About the Concept of Anxiety
Disorders in the Workplace,
its Theoretical Foundations
and Empirical Testing

Garanyan N.G., Sharapova A.V. 32

Терапия депрессии
с применением технологий
виртуальной реальности: обзор

Ефимочкина С.М., Безруков В.Е.,

Гамирова А.Н., Петелин Д.С.,

Волель Б.А. 41

Therapy of Depression Using
Virtual Reality Technologies

Efimochkina S.M., Bezrukov V.E.,

Gamirova A.N., Petelin D.S.,

Volel B.A. 41

ПРАКТИКА

PRACTICE

Распространенность
и факторы риска синдрома
удлинения интервала QT
у пациентов городской
психиатрической больницы

Малин Д.И., Булатова Д.Р.,

Шчустова Л.Ю., Гордеева Р.П. 50

Prevalence and Risk Factors
for Long QT Interval Syndrome
in Patients of the City Psychiatric
Hospital

Malin D.I., Bulatova D.R.,

Shchustova L.Yu., Gordeeva R.P. 50

Терапия обсессивно-компульсивных проявлений в структуре шизофренических расстройств

Современная терапия психических расстройств. –
2023. – № 3. – С. 3–11.
DOI: 10.21265/PSYPH.2023.24.86.001

В.В. Становая, М.В. Иванов

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Обсессивно-компульсивные и психотические симптомы демонстрируют высокую степень коморбидности у пациентов с шизофренией. Навязчивые проявления могут возникнуть на любой стадии шизофрении и часто оказывают негативное влияние на течение и исход заболевания. Несмотря на многочисленные данные современной литературы о методах коррекции обсессивно-компульсивных симптомов в структуре шизофренических расстройств, большая часть пациентов не реагирует на терапию должным образом. В связи с вышеуказанным разработка эффективных стратегий лечения является крайне важной. В данном литературном обзоре рассмотрены как основные, часто используемые методы лечения таких состояний, так и перспективные, с установленной эффективностью, но недостаточной изученностью.

Материалы и методы. Был выполнен обзор литературы в базе данных PubMed. Использовались ключевые слова *obsessive-compulsive disorder*, *schizophrenia*, *obsessive-compulsive disorder treatment*, *schizophrenia treatment*. Критерии включения: рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи по шизофрении с обсессивно-компульсивными симптомами. Критерии исключения: статьи низкого качества. В статье также содержится описание собственного наблюдательного исследования с применением карипразина у пациентов с шизообсессиями и наличием у большинства из них проявлений первичной и вторичной терапевтической резистентности.

Результаты. Проведенный анализ литературных данных убедительно показал необходимость применения в терапии шизообсессий препаратов антипсихотической группы. Прежде всего отмечена эффективность назначения антипсихотиков с высокоселективным воздействием на D₂/D₃-рецепторы. Полученные результаты собственного наблюдательного исследования с применением карипразина подтвердили эти данные. Антипсихотики с серотониновым профилем воздействия, согласно приведенным данным, следует рассматривать в качестве препаратов резерва. При недостаточной эффективности антипсихотической терапии показано использование аугментации серотонинергическими антидепрессантами и нормотимиками из группы противоэпилептических средств (ламотриджин). В дополнение авторы рассматривают эффективность применения в терапии препаратов других фармакологических групп, общебиологических воздействий, а также методов психокоррекции. Предварительно полученные данные применения некоторых из них свидетельствуют о целесообразности их последующей изучения. Основные сложности для экстраполяции в клиническую практику опубликованных данных, отнесенных в обзоре к разряду перспективных, преимущественно связаны с методическими недостатками этих исследований: малые выборки пациентов, отсутствие рандомизации, непродолжительные сроки наблюдения.

Выводы. Основные достижения в области современной терапии шизообсессий, согласно результатам обзора литературы, преимущественно связаны с применением психотропных препаратов. Наиболее показаны для терапии средства из классов антипсихотиков, антидепрессантов и нормотимиков. При неэффективности монотерапии антипсихотиками целесообразно применение аугментации средствами других фармакологических групп. Необходимо дальнейшее изучение возможностей коррекции этих расстройств с использованием биологических воздействий и методов психокоррекции в рамках интегрированных лечебных воздействий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения, шизообсессии, лечение обсессивно-компульсивного расстройства, лечение шизофрении

КОНТАКТ: Становая Виктория Владимировна, vika06.95@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5851-0626

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Становая В.В., Иванов М.В. Терапия обсессивно-компульсивных проявлений в структуре шизофренических расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 3–11. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.24.86.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of Obsessive-Compulsive Manifestations in Structure of Schizophrenic Spectrum Disorders

V.V. Stanovaya, M.V. Ivanov

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

SUMMARY

Introduction: Obsessive-compulsive and psychotic symptoms demonstrate high degree of comorbidity in patients with schizophrenia. Obsessive symptoms can occur at any stage of schizophrenia and often have a negative impact on the course and outcome of the disease. Despite currently available literature data on methods of obsessive-compulsive symptoms management in the structure of schizophrenic disorders, most patients do not respond properly to therapy. Therefore, the development of effective treatment strategies is extremely important. In this literature review, both basic and frequently used methods of the management of such conditions, as well as promising ones with established effectiveness, but insufficient knowledge, were discussed.

Materials and methods: Data search was performed using the PubMed database with the following keywords: *obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia, obsessive-compulsive disorder treatment, schizophrenia treatment*. Inclusion criteria were: randomized and non-randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews, relevant full-text articles on schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms. Exclusion criteria were: articles of poor quality. This article also presents the results of our own observational study on the treatment with cariprazine of patients with schizo-obsessions and the presence of primary and secondary treatment resistance.

Results: The analysis of the literature data has convincingly shown the need for the use of antipsychotics in the management of schizo-obsessions. First of all, the effectiveness of prescribing antipsychotics with highly selective effect on D₂/D₃ receptors was noted. The obtained results of our own observational study using cariprazine confirmed these data. Antipsychotics that affect serotonin receptors, according to the data provided, should be considered as reserve drugs. With insufficient effectiveness of antipsychotic therapy, the use of augmentation with serotonergic antidepressants and normothimics from the group of antiepileptic drugs (lamotrigine) is indicated. The authors also consider the effectiveness of medications from other pharmacological groups, general biological effects, as well as methods of psychocorrection. The previously obtained data on its use indicate the expediency of their subsequent study. The main difficulties for extrapolating the published data, classified as promising in the review, into clinical practice are mainly related to the methodological shortcomings of these studies: small samples, lack of randomization, short follow-up periods.

Conclusions: The main achievements in the field of modern therapy of schizo-obsessions, according to the results of the literature review, are mainly associated with the use of psychotropic medications. The most indicated for therapy are antipsychotics, antidepressants and normothimics. If monotherapy with antipsychotics is ineffective, it is advisable to use augmentation by means of medications from other pharmacological groups. It is necessary to perform further studies on the correction of these disorders using biological methods of psychocorrection within the framework of integrated therapeutic approach.

KEY WORDS: obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia, obsessive-compulsive disorder treatment, schizophrenia treatment

CONTACTS: Stanovaya Victoriya Vladimirovna, vika06.95@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5851-0626

CITATION: Stanovaya V.V., Ivanov M.V. Therapy of Obsessive-Compulsive Manifestations in Structure of Schizophrenic Frustration // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders] – 2023. – No. 3. – Pp. 3–11. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.86.41.003 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Предтечей изучения взаимосвязи между психическим нарушением, получившим в последующем название «шизофрения» в понимании Э. Крепелина, и обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), вероятно, следует признать работу К. Westphal 1878 г. [1], в которой впервые было приведено описание столь сложной психопатологической картины. Несколько позже эту проблемную область психиатрии исследовали Р. Janet и М. Bleuler [2, 3]. Авторы заметили, что у некоторых пациентов с ОКР навязчивости на самом деле были проявлениями шизофрении, тем самым подчеркивая сходство этих двух расстройств. Кроме того, они указывали на возможную шизофреническую трансформацию отдельных невротических состояний, в частности, ОКР.

К настоящему времени, с применением современной терминологии, показатель коморбидности шизофрении и ОКР оказался значительно выше, чем предполагалось ранее. Результаты двух мета-анализов, один из которых включал 52 исследования с участием в общей сложности 4032 пациентов, другой – 43 исследования с участием 3978 пациентов, показали, что распространенность ОКР среди больных шизофренией составляла 12,1 и 30,3 % соответственно [4, 5]. Частое наличие одновременно проявлений

шизофрении и ОКР привело к появлению концепции «шизообсессивного расстройства» как отдельной клинической формы [6]. Изучение динамики таких многокомпонентных психопатологических структур позволило установить, что как ОКР, так и шизофрения обычно начинаются в подростковом возрасте и имеют эпизодическое или хроническое течение. При этом симптомы ОКР могут существовать не только в периоде развернутых клинических проявлений шизофрении, но и в период продрома [7]. При изучении преобладающей тематики переживаний было отмечено, что обсессии при шизофрении часто носят сексуальный, агрессивный или религиозный характер, связаны с загрязнением и соматическим здоровьем [8].

Большинство авторов сходятся во мнении, что наличие симптомов ОКР в структуре шизофренических расстройств сопряжено не только с большей продолжительностью госпитализаций, тяжестью продуктивных, негативных и когнитивных симптомов, частотой депрессивных симптомов и суицидальных попыток, но и с более частым формированием резистентности к терапии, а также большей частотой инвалидизации по сравнению со случаями шизофрении без таких коморбидных проявлений [9, 10]. Вместе с тем, по мнению ряда других исследователей, присутствие таких психопатологических проявлений в структуре шизофрении не всегда ухудшает прогноз, а наоборот,

замедляет прогрессирование шизофренического процесса [11–13].

Наличие столь противоположных суждений крайне важно, поскольку они служат наглядным подтверждением точки зрения, приведенной ранее в работе J. Zohar (1997) [14], что больные с коморбидным ОКР при шизофрении представляют собой особую категорию. Немаловажным для подтверждения этого суждения служит установленная сходная генетическая предрасположенность для шизофрении и ОКР [15]. Предполагается также, что у этих больных может существовать специфический паттерн нейробиологической дисфункции, которым объясняется одновременное проявление симптомов [13, 16]. Речь идет о вовлечении сходных областей головного мозга, а именно передней части поясной извилины, орбитофронтальной коры, области височной коры, базальных ганглиев и таламуса [17]. Кроме того, значительное совпадение наблюдается и в дисфункции нейротрансмиттеров, участвующих в патогенезе данных расстройств, в частности, серотонина, дофамина и глутамата [13, 18]. Вероятно, именно с таким характером нейрохимических изменений и связано преимущественное влияние на ОКР при шизофрении антипсихотиков, прежде всего последней генерации.

Отметим, что назначение отдельных лекарственных препаратов, о которых будет сказано далее, должно проводиться крайне осторожно с предварительным тщательным анализом психопатологической картины во избежание возможных последующих эскалаций. Необходимость такого особого внимания при диагностике объясняется некоторыми данными из полученного в исследованиях фактического материала, приведенного ниже. Принимая во внимание несомненную актуальность решения проблемы по оптимизации терапии этих состояний, целесообразным представлялось рассмотрение данных как масштабных исследований, так и полученных при небольшом числе клинических наблюдений. По нашему мнению, именно такой анализ материала не только способствует повышению эффективности актуальной терапевтической тактики, но и предоставляет возможность для формирования перспективных направлений оказания помощи данной категории больных.

До настоящего времени лечение обсессивно-компульсивных проявлений в психопатологическом пространстве шизофрении имеет определенные сложности ввиду частой терапевтической резистентности этих состояний [19, 20]. Наиболее распространены две стратегии лечения: монотерапия антипсихотическими препаратами или сочетанное назначение антипсихотиков с серотонинергическими антидепрессантами. Монотерапия шизообсессий антидепрессантами не рекомендуется [21–23]. В ряде публикаций приведены данные о положительном опыте применения аугментации нормотимиками и глутаматергическими средствами. Авторы исследований оценивают также целесообразность применения методов нейростимуляции (электро-судорожная терапия, транскраниальная стимуляция постоянным током, глубокая стимуляция мозга, транскраниальная магнитная стимуляция) и когнитивно-поведенческой терапии.

Применение антипсихотических лекарственных средств

Признание подавляющим большинством авторов этого метода как приоритетного в лечении данных расстройств не исключает необходимости более подробного его обсуждения ввиду некоторой разнородности результатов, приведенных в публикациях. Так, согласно данным достаточно большого числа работ, на фоне приема таких атипичных антипсихотиков, как клозапин [24–26], рисперидон [27], оланзапин [28] и кветиапин [29], обсессивно-компульсивные симптомы могут либо возникать впервые, либо усиливаться. При этом были обнаружены положительные корреляции между тяжестью обсессивно-компульсивных проявлений, дозами препаратов и длительностью их приема [30]. Исследователями было высказано предположение, что в основе формирования ОКР при терапии указанными антипсихотиками лежит их сильный антагонизм к серотониновым рецепторам 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} [31, 32]. Вместе с тем другие авторы показали, что прием этих средств не только не провоцировал усиление ОКР, а наоборот, способствовал улучшению состояния [33, 34].

Одной из возможных причин таких противоречий, вероятно, являлась ошибочная диагностика состояния перед началом терапии, а именно принятие бредовых идей и кататонических симптомов за обсессивно-компульсивные [23]. Результаты крупномасштабного анализа данных, предпринятого в целях уточнения, насколько обосновано предположение о триггерной роли некоторых антипсихотиков при появлении и/или усилении шизообсессий, показали, что связь незначительна [35]. Однако, признавая принцип «не навреди» (non nocere), являющийся одним из основополагающих принципов терапии, вероятно, уместной будет отметить, что вышеуказанные антипсихотики целесообразно рассматривать в качестве препаратов первой линии при шизообсессиях.

Для коррекции расстройств шизообсессивного ряда более показанным следует считать назначение антипсихотических препаратов последней генерации и гораздо реже конвенциональных, преимущественно галоперидола [36]. Из атипичных антипсихотиков, согласно материалу публикаций, прежде всего рекомендовано назначение амисульприда или арипипразола [37–39]. Рассмотрение этих антипсихотиков в качестве препаратов первой линии для лечения шизообсессий объясняется профилем их нейрохимической активности, в первую очередь высокоселективным воздействием на D₂/D₃-рецепторы, при этом механизм действия амисульприда определяется их блокадой [38, 40], а арипипразола – наличием проявлений частичного агонизма [41]. По данным исследований, на фоне приема арипипразола баллы по обсессивно-компульсивной шкале Йеля – Брауна (Y-BOCS) снижались более чем на 35 %, что подтверждает его эффективность [42, 43]. Показательными в отношении эффективности этих двух препаратов являются результаты работы S. Schönfelder и соавт. (2011) [44]. В ней был использован метод перекрестного анализа курсов монотерапии случаев шизофрении с ОКР,

в половине из которых применялся клозапин либо оланзапин, а в другой – амисульприд либо арипипразол. Полученные к окончанию исследования данные свидетельствовали, что в первой группе обсессивно-компульсивные симптомы сохранялись у 71,8 % пациентов, тогда как во второй – только у 9,7 % [44].

Кроме того, положительный эффект при коррекции симптомов ОКР у пациентов с шизофренией был установлен при монотерапии зипрасидоном [45], а также, согласно предварительным результатам, при назначении карипразина [46]. На применении карипразина в лечении шизофрении с ОКР целесообразно остановиться более подробно. С большой вероятностью этот атипичный антипсихотик, терапевтический эффект которого определяется блокадой преимущественно D₃-рецепторов, потенциально можно рассматривать в числе перспективных для лечения этих расстройств [47]. Вместе с тем полноценных современных исследований, результаты которых отвечают принципам доказательной медицины, для оценки эффективности карипразина при шизообсессиях в процессе предпринятого нами литературного поиска не обнаружено. Публикации содержат описание только единичных случаев его применения при этой форме патологии. Так, в 2020 г. в PubMed было опубликовано описание клинического случая, касавшегося развития ОКР у больного шизофренией после года полной ремиссии, получавшего поддерживающую терапию инъекционным палиперидоном длительного действия. Дополнительное назначение низких доз карипразина привело к быстрому и полному устранению этой симптоматики [46].

Положительный опыт, подтвердивший целесообразность применения как монотерапии, так и аугментации карипразином при шизообсессивных расстройствах, был получен также нами. В проведенном пилотном исследовании участвовало 10 пациентов, 7 из которых отвечали критериям первичной и вторичной терапевтической резистентности [48], 3 были нерезистентными. Нерезистентные пациенты были переведены с текущей антипсихотической терапии на прием карипразина (среднесуточная доза 4,3 ± 1,5 мг). При наличии проявлений резистентности к текущей терапии, включающей антипсихотик, серотонинергический антидепрессант и, в некоторых особо тяжелых случаях, стабилизатор настроения, был присоединен карипразин (среднесуточная доза 2,2 ± 0,9 мг). Через месяц терапии в группе нерезистентных пациентов отмечалась полная редукция обсессивно-компульсивных проявлений; в группе резистентных – значимое улучшение, что подтверждалось редукцией суммарной оценки баллов по шкале Y-BOCS с 32,3 ± 6,9 до 13,4 ± 5,4, т. е. более 36 %.

К числу ограничений проведенного нами исследования относятся: небольшая выборка пациентов, отсутствие рандомизации и метода ослепления, непродолжительный (1–2 месяца) срок наблюдения. Вместе с тем представляет интерес опыт применения карипразина в одном из исследованных нами случаев шизофрении с обсессивно-компульсивными симптомами. Приведем конкретный пример.

Пациентка К. 2004 г. р. наблюдалась с диагнозом «Неврозоподобная (псевдоневротическая) шизоф-

рения. F21.3». Из анамнеза известно, что изменения психического состояния начались в школьном возрасте, когда появился страх, что заразится «вшами», часто мыла голову, считала, что если что-то неправильно скажет или сделает, «вши появятся». С этого же времени стала испытывать недовольство собственной внешностью. Считала себя «некрасивой», замечала на себе «неодобрительные взгляды» ровесников. С 12 лет недовольство собой усилилось, стала считать себя «толстой», ограничивала себя в еде (минимальный вес 35 кг при росте 165 см). Тогда же отметила появление частых колебаний настроения с преобладанием тревоги, подавленности, появились мысли о собственной несостоятельности, считала себя «глупой», «никчемной». Снизилась концентрация внимания, с трудом справлялась с учебными нагрузками. С целью «облегчения состояния» начала наносить поверхностные сапоморезы в области предплечий.

Отчетливое ухудшение психического состояния произошло летом 2019 г., когда после перенесенного оперативного вмешательства по поводу удаления кисты яичника стойко снизилось настроение, тревога стала носить постоянный характер, появились трудности засыпания. С осени 2019 г. появились боли в животе «сжимающего, колющего характера». Проходила обследования у разных врачей, испытывала страх повторной операции, «прислушивалась к работе организма». Подозревала наличие инфекционного, неврологического заболевания, искала в Интернете подтверждения собственных опасений.

В феврале 2020 г. впервые обратилась к психиатру. Назначались сульпирид, кломипрамин, эсциталопрам, пароксетин, сертралин, кветиапин, дозы препаратов пациентка не помнит, значимого эффекта от терапии не отмечалось. Летом 2020 г. состояние ухудшилось: возникли мысли о «заражении онкологическим заболеванием», неотступно прокручивала их в голове, появился страх загрязнения, подолгу мыла руки, перестала пользоваться вещами домашнего обихода, предпочитала одноразовую посуду. Нарастали апатия, заторможенность, большую часть дня проводила в постели, практически ничего не ела. Появились мысли о нежелании жить.

В то же время была плаксива, раздражительна, инициировала конфликты с родителями. Впервые госпитализировалась в психиатрический стационар в марте 2021 г. Получала терапию флувоксамином, амитриптилином, карбамазепином, кветиапином, оланзапином, рисперидоном без значимой динамики. После выписки состояние продолжало ухудшаться, в связи с чем была госпитализирована в НЦПЗ. При поступлении предъявляла жалобы на сниженное настроение с преобладанием тревоги, апатию, физическую слабость. Высказывала опасения о «заражении» онкологическим заболеванием, мысли о котором носили навязчивый характер, прокручивала в голове возможные симптомы, прислушивалась к работе организма. Испытывала страх загрязнения, в связи с чем была вынуждена подолгу мыть руки, по несколько десятков раз в день. Выполняла стереотипные ритуалы при приеме пищи. Кроме того, предъявляла жалобы на неприятные ощущения «сжатия», «покалывания» в области темени и затылка, живота.

Сообщала, что периодически слышит внутри головы «писк». Подозревала, что «мать установила в квартире видеокамеры», чтобы «контролировать ее».

В отделении получала терапию галоперидолом до 15 мг в/в, оланзапином до 20 мг, флупентиксолом до 20 мг в сутки, флувоксамином до 200 мг, арипипразолом до 30 мг, окскарбазепином до 900 мг/сут. В течение первых трех недель лечения психическое состояние оставалось нестабильным, сохранялись жалобы на сниженное настроение, тревогу, навязчивый страх «заражения онкологическим заболеванием», высказывала бредовые идеи малоценности, отношения. Постепенно редуцировалась депрессивно-бредовая, обсессивно-компульсивная симптоматика, нормализовался аффективный фон, восстановился сон. Выписалась с рекомендациями приема поддерживающей терапии оланзапином 20 мг/сут, флувоксамином 200 мг/сут, окскарбазепином 900 мг/сут, арипипразолом 30 мг/сут, бипериденом 8 мг/сут. После выписки поддерживающую терапию принимала регулярно, однако вскоре состояние вновь ухудшилось с актуализацией прежних переживаний.

В 2022 г. повторно была госпитализирована в НЦПЗ, выписана с незначительной положительной динамикой с рекомендациями приема поддерживающей терапии клозапином, перфеназином, окскарбазепином, амитриптилином, тразадолом, бипериденом. В последующем амбулаторно корректировались дозы препаратов, однако состояние оставалось прежним: сохранялись жалобы на снижение настроения, повышенную утомляемость, нежелание чем-либо заниматься, тревогу в течение дня, навязчивые страхи заболеть онкологическим заболеванием. Ухудшение состояния с января 2023 г., когда вышеуказанные переживания стали более выраженными. В сопровождении отца обратилась на консультацию в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, после чего была госпитализирована. На момент поступления принимала поддерживающую терапию азалептином 200 мг/сут, этаперазином 20 мг/сут, карбамазепином 600 мг/сут, амитриптилином 100 мг/сут, тразадолом 250 мг/сут. При поступлении предъявляла жалобы на навязчивые, неконтролируемые мысли, что заболит раком, если что-то неправильно скажет или сделает, или, наоборот, не скажет, не сделает, что нужно себя наказывать, чтобы не заболеть раком, на навязчивое мытье рук, снижение настроения, концентрации внимания, нежелание чем-либо заниматься, с кем-то общаться. Высказывала дисморфоманические переживания, идеи особого к себе отношения окружающих. Мышление было нецеленаправленным.

В отделении была назначена терапия карипразином 3 мг/сут, кветиапином 50 мг/сут, продолжена терапия карбамазепином 600 мг/сут, амитриптилином 100 мг/сут. В первую неделю госпитализации наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения частоты возникновения, интенсивности обсессивно-компульсивных проявлений, связанных с раком, со слов, «стало легче отвлекаться, быстрее проходят». Кроме того, улучшилось настроение, несколько дезактуализировались дисморфоманические переживания, повысилась активность, общительность, нормализовался сон. При этом в прежней степени выраженности

сохранялись тревога, навязчивое мытье рук, ощущения особого к себе отношения окружающих. В последующем доза карипразина была увеличена до 6 мг/сут, кветиапина до 300 мг/сут, продолжена терапия амитриптилином 100 мг/сут, карбамазепином 600 мг/сут. Постепенно состояние улучшилось: нормализовался аффективный фон, улучшились когнитивное, социальное функционирование, консолидировалось мышление, дезактуализировались дисморфоманические переживания, идеи особого к себе отношения окружающих, редуцировалась тревога, уменьшилась частота, длительность навязчивого мытья рук, в значительной степени уменьшилась выраженность обсессивно-компульсивных проявлений, связанных с опасностью заболеть раком. Буквальные слова пациентки в это время: «Периодически возникают мысли о раке, но меня уже это не тревожит, я знаю, что это болезнь, и знаю, что я не заболею раком, если буду или, наоборот, не буду что-то делать».

Применение антидепрессантов

При недостаточной эффективности антипсихотической монотерапии исследователи рассматривают варианты присоединения антидепрессантов. В рамках аугментационных подходов оценивалось влияние серотонинергических антидепрессантов, в частности кломипрамина [49–52], флувоксамина [53, 54], флуоксетина [55], эсциталопрама [56, 57], а также ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина – милнаципрама [58].

В большинстве исследований присоединение к текущей антипсихотической терапии кломипрамина приводило к снижению баллов по шкале Y-BOCS более чем на 35 %. Помимо влияния на обсессивно-компульсивную симптоматику наблюдалось уменьшение и симптомов шизофрении [49–52]. Вместе с тем у отдельных больных на фоне приема кломипрамина отмечались возбуждение и усиление психотической симптоматики [50]. Приводимая в публикациях частота таких нарушений не превышала 8–10 %, что позволяет расценить риск обострений как невысокий. Принимаемые дозы кломипрамина составляли от 100 до 300 мг/сут.

Более высокие показатели эффективности сочетанного применения антипсихотиков и антидепрессантов были получены в случае применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [53–57]. Положительные результаты при их назначении составляли не менее 42–46 % редукции баллов по шкале Y-BOCS. Наиболее высокий показатель (около 70 %) положительного ответа на сочетанную терапию был получен при использовании аугментации флуоксетином [55]. Переносимость лекарственных сочетаний с назначением антидепрессантов этой группы была хорошей, обострения психотической симптоматики отсутствовали. В исследованиях назначались дозы препаратов, соответствовавшие рекомендованным стандартам их применения.

При рассмотрении возможностей повышения эффективности противорезистентной терапии шизообсессий заслуживают внимания предварительно полученные данные о целесообразности применения аугментации антидепрессантами двойного действия

при недостаточном терапевтическом ответе на прием препаратов группы СИОЗС. В работе А. Hung с соавт. (2014) приведен положительный результат замены эсциталопрама милнаципраном при сохранении базового антипсихотика в комплексной противорезистентной терапии случая шизообсессивных расстройств [58]. Изменение терапевтической тактики привело к уменьшению проявлений ОКР, отразившейся в редукации симптоматики по шкале Y-BOCS на 48 % [58].

Применение глутаматергических средств и нормотимиков

Как отмечено во вступительном разделе статьи, нарушение функционирования глутаматергической системы имеет существенное значение в патогенезе шизообсессий, чем, вероятно, объясняется уместность использования препаратов, влияющих на обмен глутамата, в качестве средств аугментации.

Эффективность применения глутаматергических средств, в частности, мемантина и амантадина, вначале была установлена при первичном ОКР [59, 60]. Метаанализ исследований с применением в терапии пациентов с ОКР аугментации этими средствами показал эффективность такого варианта лечения более чем в 35 % случаев [61]. У пациентов с шизофренией мемантин изучали в качестве дополнения для лечения негативных и когнитивных симптомов. Препарат продемонстрировал хорошие показатели как эффективности, так и безопасности [62]. С учетом эффективности мемантина при ОКР и переносимости мемантина у пациентов с шизофренией представляется обнадеживающим проведение исследований мемантина и амантадина у пациентов, страдающих шизофренией с обсессивно-компульсивными симптомами.

Из числа нормотимиков заслуживает внимания ламотриджин, который, как известно, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую нейротрансмиссию, за счет чего и развивается противообсессивный эффект. Так, в исследовании М. Poyurovsky с соавт. (2019) [63] при использовании ламотриджина в качестве средства аугментации при терапии шизофрении и шизоаффективного расстройства с проявлениями ОКР показатель редукации баллов по шкале Y-BOCS составил 28 %. Нежелательных реакций на фоне приема ламотриджина не наблюдалось.

Методы нелекарственной терапии

Предпринятый анализ литературного материала показал, что из методов нелекарственной терапии шизообсессий в настоящее время в большей степени изучаются отдельные виды нейростимуляции и когнитивно-поведенческая терапия.

Неинвазивные электрические методы

Эффективность электросудорожной терапии в лечении обсессивно-компульсивных симптомов при шизофрении, несмотря на отдельные исследования с положительным результатом, до настоящего времени подтверждена не была [64].

Вместе с тем в работах содержатся данные, согласно которым применение другого метода из этого ряда, а именно транскраниальной стимуляции постоянным током (tDCS), показало эффективность и безопасность в качестве дополнительного лечения как при ОКР [65–67], так и при шизообсессиях [68]. Внимание заслуживает сравнительно недавняя публикация S.B. Nayak с соавт. (2021) [68], в которой приведено описание случая применения данного метода в терапии шизофрении с обсессивно-компульсивными симптомами с положительным как непосредственным эффектом после его окончания, так и отсроченным, в виде полной редукации обсессий в течение месяца после стимуляции.

На основании положительных результатов применения другой разновидности метода, а именно глубокой стимуляции мозга (DBS), направленной на лобно-стриато-таламическую цепь при ОКР [69], исследователями было выдвинуто предположение, что глубокая стимуляция мозга может быть эффективной также и при ОКР, коморбидной шизофрении. Первоначальный положительный опыт применения стимуляции передней ножки внутренней капсулы приведен в работе С. Plewnia (2008) [70]. Достигнутый эффект характеризовался редукацией симптоматики по шкале Y-BOCS на 40 % и улучшением показателей социального функционирования больного. Нежелательные реакции в виде тошноты, возбуждения, ухудшения симптомов ОКР наблюдались только при попытке повышения интенсивности стимуляции. Полученные результаты сохранялись при повторном обследовании через 6 месяцев после окончания курса лечения. Принимая во внимание первоначальный позитивный опыт применения двух последних приведенных методов терапии, можно сказать, что актуальной задачей является подтверждение их эффективности не в единичных случаях, а на основе рандомизированных клинических исследований.

Неинвазивные магнитные методы

Наибольшее распространение из этих вариантов терапии имеет транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) головного мозга [71]. Полученные к настоящему времени результаты, характеризующие его эффективность при шизообсессиях, в целом имеют отрицательную оценку, что подтверждают данные, приводимые отечественными авторами. Так, в работе С.Г. Капилетти, Э.Э. Цукарзи, С.Н. Мосолова (2008) [72] использование ТМС, проводившейся в пульсовом режиме, было наиболее адекватно при ОКР, в структуре которых доминируют двигательные обсессии, сопряженные с выраженным тревожно-депрессивным аффектом. При анализе результатов авторами была установлена зависимость эффекта терапии от диагностической принадлежности. У 60 % респондеров диагностировалась коморбидная депрессия, в остальных случаях – шизотипическое расстройство или «чистые» ОКР. При наличии шизотипического расстройства эффективность ТМС была минимальной, что, собственно, согласуется с общими сведениями об отрицательном прогностическом значении данного диагноза.

Когнитивно-поведенческая терапия

Согласно полученным данным, когнитивно-поведенческая терапия успешно применяется в лечении первичного ОКР [73]. Результаты отдельных натуралистических исследований указывают также на значительное снижение тяжести навязчивостей, коморбидных шизофрении, в процессе применения сочетанной медикаментозной и когнитивно-поведенческой терапии [74, 75]. Вместе с тем доступные в настоящее время руководства не содержат рекомендаций по применению данного метода при лечении обсессивно-компульсивных проявлений в структуре шизофрении.

Заключение

Резюмируя приведенный в статье материал, отметим, что значительная часть пациентов, страдающих шизофренией, имеет сопутствующие обсессивно-компульсивные симптомы. Клиническая картина сочетанного течения очень разнообразна и предполагает различные подгруппы с гетерогенными патогенетическими механизмами. Обсессивно-компульсивные симптомы могут возникать до психоза, т. е. в продромальный период, одновременно с первым психотическим эпизодом, в течение болезни и на фоне приема антипсихотических препаратов.

Наличие обсессивно-компульсивных проявлений при шизофрении часто приводит к большей тяжести состояния, формированию терапевтической резистентности и, соответственно, к худшему прогнозу. На основании анализа данных современной литературы представляется возможным констатировать, что стратегии коррекции данных состояний должны включать применение антипсихотиков, прежде всего с высокоселективным воздействием на D_2/D_3 -рецепторы.

В свою очередь, применение антипсихотиков с преимущественно серотониновым профилем активности не исключается, но скорее эти средства следует рассматривать в группе резерва. При недостаточной эффективности антипсихотической монотерапии целесообразно рассмотреть использование аугментации текущей антипсихотической терапии серотонинергическими антидепрессантами и стабилизаторами настроения. Кроме того, в арсенале возможностей для оптимизации терапевтического процесса шизообсессий, согласно данным публикаций, рассматриваются возможности применения разнообразных методов нейростимуляции и когнитивно-поведенческой терапии. Принимая во внимание несомненно позитивный опыт этих видов лечебных воздействий, рекомендации по их последующему применению в широкой клинической практике можно сформировать только после проведения дальнейших крупномасштабных доказательных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Tezenas du Montcel C., Pelissolo A. et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: an up-to-date review of literature // *Curr Psychiatry Rep.* – 2019. – Vol. 21. – Pp. 64–67.
- Attademo L., Bernardini F., Paolini E., Quartesan R. History and conceptual problems of the relationship between obsessions and hallucinations // *Harv Rev Psychiatry.* – 2015. – Vol. 23. – Pp. 19–27.
- Bleuler M., Bleuler R. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler // *Br J Psychiatry.* – 1986. – Vol. 149. – Pp. 661–664.
- Achim A.M., Maziade M., Raymond E. et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – Pp. 811–821.
- Swets M., Dekker J., van Emmerik-van Oortmerssen K. et al. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 458–468.
- Attademo L., Giorgio G., Quartesan R., Moretti P. Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: from comorbidity to schizo-obsessive disorder // *Riv Psichiatr.* – 2012. – Vol. 47. – Pp. 106–115.
- Steketee G. Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder // *Canadian Journal of Psychiatry.* – 1997. – Vol. 42. – Pp. 919–928.
- Jaydeokar S., Gore Y., Diwan P. et al. Obsessive-compulsive symptoms in chronic schizophrenia: a new idea or an old belief? // *Indian J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 39. – Pp. 324–328.
- Ohta M., Kokai M., Morita Y. Features of obsessive-compulsive disorder in patients primarily diagnosed with schizophrenia // *Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2003. – Vol. 57. – Pp. 67–74.
- Cavaco T.B., Ribeiro J.S. Drawing the line between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15. – Pp. 19–27.
- Poyurovsky M., Fuchs K., Weizman A. Obsessive-compulsive symptoms in patients with first-episode schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – Pp. 1998–2000.
- Nasrollahi N., Bigdelli I., Mohammadi M.R., Hosseini S.M. The relationship between obsessions and compulsions and negative and positive symptoms in schizophrenia // *Iran J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 7. – Pp. 140–145.
- Raj M., Farooq S. Interventions for obsessive compulsive symptoms in people with schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 2. – Pp. 35–39.
- Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype: the schizo-obsessive subtype? // *CNS Spectr.* – 1997. – Vol. 2. – Pp. 49–50.
- Hong K.S., De Haan L., Schirmbeck F., Zink M. Gene-environment interactions in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Springer International Publishing.* – 2015. – Vol. 7. – Pp. 115–133.
- Bottas A., Cooke R.G., Richter M.A. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? // *J Psychiatry Neurosci.* – 2005. – Vol. 30. – Pp. 187–193.
- Gross-Isseroff R., Hermesh H., Zohar J., Weizman A. Neuroimaging communality between schizophrenia and obsessive compulsive disorder: A putative basis for schizo-obsessive disorder? // *World J Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 4. – Pp. 129–134.
- Tezenas du Montcel C., Pelissolo A. et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: an up-to-date review of literature // *Curr Psychiatry Rep.* – 2019. – Vol. 21. – Pp. 64–67.
- Attademo L., Bernardini F., Paolini E., Quartesan R. History and conceptual problems of the relationship between obsessions and hallucinations // *Harv Rev Psychiatry.* – 2015. – Vol. 23. – Pp. 19–27.
- Bleuler M., Bleuler R. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler // *Br J Psychiatry.* – 1986. – Vol. 149. – Pp. 661–664.
- Achim A.M., Maziade M., Raymond E. et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – Pp. 811–821.
- Swets M., Dekker J., van Emmerik-van Oortmerssen K. et al. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 458–468.
- Attademo L., Giorgio G., Quartesan R., Moretti P. Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: from comorbidity to schizo-obsessive disorder // *Riv Psichiatr.* – 2012. – Vol. 47. – Pp. 106–115.
- Steketee G. Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder // *Canadian Journal of Psychiatry.* – 1997. – Vol. 42. – Pp. 919–928.
- Jaydeokar S., Gore Y., Diwan P. et al. Obsessive-compulsive symptoms in chronic schizophrenia: a new idea or an old belief? // *Indian J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 39. – Pp. 324–328.
- Ohta M., Kokai M., Morita Y. Features of obsessive-compulsive disorder in patients primarily diagnosed with schizophrenia // *Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2003. – Vol. 57. – Pp. 67–74.
- Cavaco T.B., Ribeiro J.S. Drawing the line between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15. – Pp. 19–27.
- Poyurovsky M., Fuchs K., Weizman A. Obsessive-compulsive symptoms in patients with first-episode schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – Pp. 1998–2000.
- Nasrollahi N., Bigdelli I., Mohammadi M.R., Hosseini S.M. The relationship between obsessions and compulsions and negative and positive symptoms in schizophrenia // *Iran J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 7. – Pp. 140–145.
- Raj M., Farooq S. Interventions for obsessive compulsive symptoms in people with schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 2. – Pp. 35–39.
- Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype: the schizo-obsessive subtype? // *CNS Spectr.* – 1997. – Vol. 2. – Pp. 49–50.
- Hong K.S., De Haan L., Schirmbeck F., Zink M. Gene-environment interactions in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Springer International Publishing.* – 2015. – Vol. 7. – Pp. 115–133.
- Bottas A., Cooke R.G., Richter M.A. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? // *J Psychiatry Neurosci.* – 2005. – Vol. 30. – Pp. 187–193.
- Gross-Isseroff R., Hermesh H., Zohar J., Weizman A. Neuroimaging communality between schizophrenia and obsessive compulsive disorder: A putative basis for schizo-obsessive disorder? // *World J Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 4. – Pp. 129–134.

18. Venkatasubramanian G., Rao N.P., Behere R.V. Neuroanatomical, neurochemical, and neurodevelopmental basis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Indian J Psychol Med.* – 2009. – Vol.31. – Pp. 3–10.
19. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27. – Pp. 333–346.
20. Scheltens Beduin A.A., Swets M., Machielsen M., Korver N. Genetic risk and outcome of psychosis investigators. obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: A naturalistic cross-sectional study comparing treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, and no antipsychotics in 543 patients // *J Clin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 73. – Pp. 1395–1402.
21. Яковлев Д.В. Терапия обсессивных и тревожных расстройств у больных с психотическими формами шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2012. – № 3. – С. 65–72.
22. Faucher S., Dardennes R., Gha m O., Gueffi J.D. Obsessive-compulsive symptoms treatment in: schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 50. – Pp. 423–428.
23. Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Insight into pathomechanisms facilitates treatment // *Adv Med.* – 2014. – Vol. 14. – Pp. 334–339.
24. Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Eni N., Yazici K.M. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2005. – Vol. 59. – Pp. 219–222.
25. Grover S., Hazari N., Chakrabarti S., Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispeciality tertiary care centre // *Asian J Psychiatr.* – 2015. – Vol. 15. – Pp. 56–61.
26. Андриенко Е.В., Мосолова Е.С. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина (алгоритм коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – №3. – С. 22–31. – <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
27. Alevizos B., Lykouras L., Zervas I.M., Christodoulou G.N. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 461–467.
28. Van Nimwegen L., De Haan L., Van Beveren N. et al. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 214–218.
29. Khullar A., Chue P., Tibbo P. Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): Case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS // *J Psychiatry Neurosci.* – 2001. – Vol. 26. – Pp. 55–59.
30. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27. – Pp. 333–346.
31. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 32. – Pp. 224–226.
32. López-Gil X., Artigas F., Adell A. Unraveling monoamine receptors involved in the action of typical and atypical antipsychotics on glutamatergic and serotonergic transmission in prefrontal cortex // *Curr Pharm Des.* – 2010. – Vol. 16. – Pp. 502–515.
33. Peters B., de Haan L. Remission of schizophrenia psychosis and strong reduction of obsessive-compulsive disorder after adding clozapine to aripiprazole // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2009. – Vol. 33. – Pp. 1576–1577.
34. van Nimwegen L., De Haan L., Van Beveren N. et al. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 214–218.
35. Cederlöf M., Lichtenstein P., Larsson H. et al. Obsessive-compulsive disorder, psychosis, and bipolarity: A longitudinal cohort and multigenerational family study // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41. – Pp. 1076–1083.
36. Sa A.R., Hounie A.G., Sampaio A.S. et al. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol // *Compr Psychiatry.* – 2009. – Vol. 50. – Pp. 437–442.
37. Connor K.M., Payne V.M., Gadde K.M., Zhang W., Davidson J.R.T. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: Preliminary observations in 8 patients // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 49–51.
38. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. et al. Amisulpride improves obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients taking atypical antipsychotics: An open-label switch study // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 349–352.
39. Eryilmaz G., Sayar G.H., Ozten E. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Annals of General Psychiatry.* – 2013. – Vol. 12. – Pp. 40–47.
40. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 32. – Pp. 224–226.
41. Schönfelder S., Schirmbeck F., Waltreit R., Englisch S., Zink M. Aripiprazole improves olanzapine-associated obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 34. – Pp. 256–257.
42. Connor K.M., Payne V.M., Gadde K.M., Zhang W., Davidson J.R.T. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 49–51.
43. Glick I.D., Poyurovsky M., Ivanova O., Koran L.M. Aripiprazole in schizophrenia patients with comorbid obsessive-compulsive symptoms: An open-label study of 15 patients // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1856–1859.
44. Schönfelder S., Schirmbeck F., Waltreit R., Englisch S., Zink M. Aripiprazole/ Amisulpride improves Clozapine/Olanzapine associated obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 34. – Pp. 256–257.
45. Juven-Wetzler A., Fostick L., Cwikel-Hamzany S., Balaban E., Zohar J. Treatment with Ziprasidone for schizophrenia patients with OCD // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 24. – Pp. 1454–1462.
18. Venkatasubramanian G., Rao N.P., Behere R.V. Neuroanatomical, neurochemical, and neurodevelopmental basis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Indian J Psychol Med.* – 2009. – Vol.31. – Pp. 3–10.
19. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27. – Pp. 333–346.
20. Scheltens Beduin A.A., Swets M., Machielsen M., Korver N. Genetic risk and outcome of psychosis investigators. obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: A naturalistic cross-sectional study comparing treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, and no antipsychotics in 543 patients // *J Clin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 73. – Pp. 1395–1402.
21. Yakovlev D.V. Terapiya obessivnykh i trevoznykh rasstroystv u bol'nykh s nepсихотическими формами шизофрении // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2012. – № 3. – С. 65–72.
22. Faucher S., Dardennes R., Gha m O., Gueffi J.D. Obsessive-compulsive symptoms treatment in: schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 50. – Pp. 423–428.
23. Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Insight into pathomechanisms facilitates treatment // *Adv Med.* – 2014. – Vol. 14. – Pp. 334–339.
24. Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Eni N., Yazici K.M. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2005. – Vol. 59. – Pp. 219–222.
25. Grover S., Hazari N., Chakrabarti S., Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispeciality tertiary care centre // *Asian J Psychiatr.* – 2015. – Vol. 15. – Pp. 56–61.
26. Андриенко Е.В., Мосолова Е.С. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина (алгоритм коррекции) // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstroystv.* – 2023. – № 3. – С. 22–31. – <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
27. Alevizos B., Lykouras L., Zervas I.M., Christodoulou G.N. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 461–467.
28. Van Nimwegen L., De Haan L., Van Beveren N. et al. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 214–218.
29. Khullar A., Chue P., Tibbo P. Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): Case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS // *J Psychiatry Neurosci.* – 2001. – Vol. 26. – Pp. 55–59.
30. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27. – Pp. 333–346.
31. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 32. – Pp. 224–226.
32. López-Gil X., Artigas F., Adell A. Unraveling monoamine receptors involved in the action of typical and atypical antipsychotics on glutamatergic and serotonergic transmission in prefrontal cortex // *Curr Pharm Des.* – 2010. – Vol. 16. – Pp. 502–515.
33. Peters B., de Haan L. Remission of schizophrenia psychosis and strong reduction of obsessive-compulsive disorder after adding clozapine to aripiprazole // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2009. – Vol. 33. – Pp. 1576–1577.
34. van Nimwegen L., De Haan L., Van Beveren N. et al. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 214–218.
35. Cederlöf M., Lichtenstein P., Larsson H. et al. Obsessive-compulsive disorder, psychosis, and bipolarity: A longitudinal cohort and multigenerational family study // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41. – Pp. 1076–1083.
36. Sa A.R., Hounie A.G., Sampaio A.S. et al. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol // *Compr Psychiatry.* – 2009. – Vol. 50. – Pp. 437–442.
37. Connor K.M., Payne V.M., Gadde K.M., Zhang W., Davidson J.R.T. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: Preliminary observations in 8 patients // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 49–51.
38. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. et al. Amisulpride improves obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients taking atypical antipsychotics: An open-label switch study // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 349–352.
39. Eryilmaz G., Sayar G.H., Ozten E. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Annals of General Psychiatry.* – 2013. – Vol. 12. – Pp. 40–47.
40. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 32. – Pp. 224–226.
41. Schönfelder S., Schirmbeck F., Waltreit R., Englisch S., Zink M. Aripiprazole improves olanzapine-associated obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 34. – Pp. 256–257.
42. Connor K.M., Payne V.M., Gadde K.M., Zhang W., Davidson J.R.T. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 49–51.
43. Glick I.D., Poyurovsky M., Ivanova O., Koran L.M. Aripiprazole in schizophrenia patients with comorbid obsessive-compulsive symptoms: An open-label study of 15 patients // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1856–1859.
44. Schönfelder S., Schirmbeck F., Waltreit R., Englisch S., Zink M. Aripiprazole/ Amisulpride improves Clozapine/Olanzapine associated obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 34. – Pp. 256–257.
45. Juven-Wetzler A., Fostick L., Cwikel-Hamzany S., Balaban E., Zohar J. Treatment with Ziprasidone for schizophrenia patients with OCD // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 24. – Pp. 1454–1462.

46. De Berardis D., Vellante F., Fornaro M. et al. Rapid improvement of obsessive-compulsive disorder associated with schizophrenia with cariprazine add-on in a subject under paliperidone long-acting injection: A case report // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 35. – Pp. 113–118.
47. 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.2022.46.63.00>
48. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова.* – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.
49. Berman I., Sapers B.L., Chang H.H.J. et al. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 1995. – Vol. 15. – Pp. 206–210.
50. Zohar J., Kaplan Z., Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry.* – 1993. – Vol. 54. – Pp. 385–388.
51. Tejera C.A., Mayerhoff D.I., Ramos-Lorenzi J. Clomipramine for obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13. – Pp. 290–298.
52. Poyurovsky M., Weizman A. Intravenous clomipramine for a schizophrenic patient with obsessive-compulsive symptoms // *Am J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – Pp. 993–998.
53. Reznik I., Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: A randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 20. – Pp. 410–416.
54. Poyurovsky M., Isakov V., Hromnikov S. et al. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: An add-on open study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 14. – Pp. 95–100.
55. Agarwal V., Agarwal K.M. Treatment of obsessive compulsive symptoms in schizophrenia with fluoxetine // *Indian J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 42. – Pp. 291–294.
56. Stryker R., Dambinsky Y., Timinsky I. et al. Escitalopram in the treatment of patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: an open-label, prospective study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 28. – Pp. 96–98.
57. Rubin-Kahana D.S., Shelef A., Weizman A. et al. The effectiveness of high-dose escitalopram in the treatment of patients suffering from schizophrenia with comorbid obsessive-compulsive disorder: An open-label study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 34. – Pp. 179–183.
58. Hung Sh., Hung G.Ch.-L. A rapid improvement in obsessive-compulsive disorder with milnacipran in a patient with schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2014. – Vol. 34. – Pp. 653–654. – <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000191>
59. Stryker R., Budnik D., Ebert T. et al. Amantadine augmentation therapy for obsessive compulsive patients resistant to SSRIs-an open-label study // *Clin Neuropharmacol.* – 2014. – Vol. 37. – Pp. 79–81.
60. Aboujaoude E., Barry J.J., Gamel N. Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29. – Pp. 51–55.
61. Modarresi A., Chaibakhsh S., Koulaeinejad N., Koupaei S.R. A systematic review and meta-analysis: Memantine augmentation in moderate to severe obsessive-compulsive disorder // *Psychiatry Res.* – 2019. – Vol. 282. – Pp. 345–353.
62. Andrade C. Memantine as an augmentation treatment for schizophrenia: Limitations of meta-analysis for evidence-based evaluation of research // *J Clin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 78. – Pp. 1307–1309.
63. Poyurovsky M., Glick I., Koran L.M. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms // *J Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 24. – Pp. 861–866.
64. Li K., Long J., Deng W., Cheng B., Wang J. Electroconvulsive therapy for obsessive-compulsive disorder: A retrospective study // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9. – Pp. 13–17.
65. Thimmashetty V.H., Parlikar R., Selvaraj S. et al. Target specific effects of direct current stimulation in schizo-obsessive disorder: A case report // *Brain Stimulat.* – 2020. – Vol. 13. – Pp. 858–860.
66. Gowda S.M., Narayanaswamy J.C., Hazari N. et al. Efficacy of pre-supplementary motor area transcranial direct current stimulation for treatment resistant obsessive compulsive disorder: A randomized, double blinded, sham controlled trial // *Brain Stimulat.* – 2019. – Vol. 12. – Pp. 922–929.
67. Brunelin J., Mondino M., Gassab L. et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia // *Am J Psychiatr.* – 2012. – Vol. 169. – Pp. 719–724.
68. Nayok S.B., Pathak H., Suhas S. et al. Concurrent conventional & high-definition transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with co-morbid obsessive-compulsive disorder: A case report // *Brain Stimulat.* – 2021. – Vol. 14. – Pp. 1483–1485.
69. Abelson J.L., Curtis G.C., Sagar. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder // *Biological Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57. – Pp. 510–516.
70. Plewnia C. Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 11. – Pp. 1181–1183.
71. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Масленников Н.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии / под ред. С.Н. Мосолова. – Иваново: Нейрософт, 2023. – 576 с.
72. Каплиетти С.Г., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в терапии обсессивно-компульсивного расстройства // *Терапия психических расстройств.* – 2008. – № 1. – С. 42–47.
73. Gava I., Barbui C., Aguglia E. et al. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD) // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – Vol. 18. – Pp. 27–35.
74. Tundo A., Salvati L., Di Spigno D. et al. Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder as a comorbidity with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Psychotherapy and Psychosomatics.* – 2011. – Vol. 81. – Pp. 58–60.
75. Tundo A., Necci R. Cognitive-behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder co-occurring with psychosis: Systematic review of evidence // *World J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 6. – Pp. 449–455.
46. De Berardis D., Vellante F., Fornaro M. et al. Rapid improvement of obsessive-compulsive disorder associated with schizophrenia with cariprazine add-on in a subject under paliperidone long-acting injection: A case report // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 35. – Pp. 113–118.
47. Medvedev V.E. Kariprazin – sovremennyyi preparat dlya lecheniya shizofrenii i bipolyarnogo rasstroistva // *Sovremennaya Terapiya Psichiceskikh Rasstrojstv.* – 2022. – № 3. – S. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.00>
48. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Sovremennyye metody preodoleniya terapevticheskoj rezistentnosti pri shizofrenii // *Biologicheskie metody terapii psichiceskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova.* – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 102–117.
49. Berman I., Sapers B.L., Chang H.H.J. et al. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 1995. – Vol. 15. – Pp. 206–210.
50. Zohar J., Kaplan Z., Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry.* – 1993. – Vol. 54. – Pp. 385–388.
51. Tejera C.A., Mayerhoff D.I., Ramos-Lorenzi J. Clomipramine for obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13. – Pp. 290–298.
52. Poyurovsky M., Weizman A. Intravenous clomipramine for a schizophrenic patient with obsessive-compulsive symptoms // *Am J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – Pp. 993–998.
53. Reznik I., Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: A randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 20. – Pp. 410–416.
54. Poyurovsky M., Isakov V., Hromnikov S. et al. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: An add-on open study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 14. – Pp. 95–100.
55. Agarwal V., Agarwal K.M. Treatment of obsessive compulsive symptoms in schizophrenia with fluoxetine // *Indian J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 42. – Pp. 291–294.
56. Stryker R., Dambinsky Y., Timinsky I. et al. Escitalopram in the treatment of patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: an open-label, prospective study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 28. – Pp. 96–98.
57. Rubin-Kahana D.S., Shelef A., Weizman A. et al. The effectiveness of high-dose escitalopram in the treatment of patients suffering from schizophrenia with comorbid obsessive-compulsive disorder: An open-label study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 34. – Pp. 179–183.
58. Hung Sh., Hung G.Ch.-L. A rapid improvement in obsessive-compulsive disorder with milnacipran in a patient with schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2014. – Vol. 34. – Pp. 653–654. – <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000191>
59. Stryker R., Budnik D., Ebert T. et al. Amantadine augmentation therapy for obsessive compulsive patients resistant to SSRIs-an open-label study // *Clin Neuropharmacol.* – 2014. – Vol. 37. – Pp. 79–81.
60. Aboujaoude E., Barry J.J., Gamel N. Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29. – Pp. 51–55.
61. Modarresi A., Chaibakhsh S., Koulaeinejad N., Koupaei S.R. A systematic review and meta-analysis: Memantine augmentation in moderate to severe obsessive-compulsive disorder // *Psychiatry Res.* – 2019. – Vol. 282. – Pp. 345–353.
62. Andrade C. Memantine as an augmentation treatment for schizophrenia: Limitations of meta-analysis for evidence-based evaluation of research // *J Clin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 78. – Pp. 1307–1309.
63. Poyurovsky M., Glick I., Koran L.M. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms // *J Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 24. – Pp. 861–866.
64. Li K., Long J., Deng W., Cheng B., Wang J. Electroconvulsive therapy for obsessive-compulsive disorder: A retrospective study // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9. – Pp. 13–17.
65. Thimmashetty V.H., Parlikar R., Selvaraj S. et al. Target specific effects of direct current stimulation in schizo-obsessive disorder: A case report // *Brain Stimulat.* – 2020. – Vol. 13. – Pp. 858–860.
66. Gowda S.M., Narayanaswamy J.C., Hazari N. et al. Efficacy of pre-supplementary motor area transcranial direct current stimulation for treatment resistant obsessive compulsive disorder: A randomized, double blinded, sham controlled trial // *Brain Stimulat.* – 2019. – Vol. 12. – Pp. 922–929.
67. Brunelin J., Mondino M., Gassab L. et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia // *Am J Psychiatr.* – 2012. – Vol. 169. – Pp. 719–724.
68. Nayok S.B., Pathak H., Suhas S. et al. Concurrent conventional & high-definition transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with co-morbid obsessive-compulsive disorder: A case report // *Brain Stimulat.* – 2021. – Vol. 14. – Pp. 1483–1485.
69. Abelson J.L., Curtis G.C., Sagar. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder // *Biological Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57. – Pp. 510–516.
70. Plewnia C. Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 11. – Pp. 1181–1183.
71. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Maslenikov N.V. Primenenie transkraniial'noi magnitnoi stimulyatsii v psikiatrii / pod red. S.N. Mosolova. – Ivanovo: Neurosoft, 2023. – 576 s.
72. Kaplietti S.G., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Transkraniial'naya magnitnaya stimulyatsiya v terapii obsessivno-kompul'sivnogo rasstroistva // *Terapiya psichiceskikh rasstrojstv.* – 2008. – № 1. – S. 42–47.
73. Gava I., Barbui C., Aguglia E. et al. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD) // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – Vol. 18. – Pp. 27–35.
74. Tundo A., Salvati L., Di Spigno D. et al. Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder as a comorbidity with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Psychotherapy and Psychosomatics.* – 2011. – Vol. 81. – Pp. 58–60.
75. Tundo A., Necci R. Cognitive-behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder co-occurring with psychosis: Systematic review of evidence // *World J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 6. – Pp. 449–455.

Осложнения терапии клозапином: актуализация информации

О.О. Кирилочев

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Астрахань, Россия

РЕЗЮМЕ

Наиболее опасными неблагоприятными лекарственными реакциями, возникающими на фоне психофармакотерапии, считаются те, которые сопровождаются риском летального исхода. Антипсихотический лекарственный препарат второго поколения клозапин, являющийся единственным доказано эффективным фармакологическим средством для лечения терапевтически резистентной шизофрении, имеет высокую частоту развития подобных осложнений, а динамическое накопление новых научных данных о безопасности его применения свидетельствует о некотором смещении акцентов, касающихся их частоты и тяжести. Целью данного обзора является сосредоточение внимания клиницистов на вопросах клозапин-ассоциированных пневмонии и миокардита, уточнение некоторых аспектов других побочных эффектов клозапина, а также изучение возможностей их выявления, мониторинга и профилактики, что должно позволить своевременно оптимизировать лекарственную терапию и существенно повысить ее безопасность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин, неблагоприятные лекарственные реакции, безопасность фармакотерапии, терапевтически резистентная шизофрения

КОНТАКТ: Кирилочев Олег Олегович, kirilochev@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8788-8510

КАК ЦИТИРОВАТЬ СТАТЬЮ: Кирилочев О.О. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.11.37.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Complications of Clozapine Treatment: Update of Information

O.O. Kirilochev

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The most dangerous adverse drug reactions arising from psychopharmacotherapy are considered to be those that are associated with the risk of a fatal outcome. The second-generation antipsychotic drug clozapine, which is the only antipsychotic approved for the treatment-resistant schizophrenia, has a high incidence of such complications, and the dynamic accumulation of new scientific data on the safety of its use indicates a certain shift in emphasis regarding their frequency and severity. The aim of this review is to focus clinicians' attention on the issues of clozapine-associated pneumonia and myocarditis, to clarify some aspects of other side effects of clozapine, and to study the possibilities of their detection, monitoring, and prevention, which should allow timely optimization of drug therapy and significantly improve its safety.

KEY WORDS: clozapine, adverse drug reactions, pharmacotherapy safety, treatment-resistant schizophrenia

CONTACTS: Kirilochev Oleg Olegovich, kirilochev@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8788-8510

FOR CITATION: Kirilochev O.O. Complications of clozapine treatment: update of information // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 3. – Pp. 12–20. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.11.37.002 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declare no conflict of interest.

Введение

В 2023 г. исполняется 50 лет с начала применения лекарственного препарата «клозапин» в России. Полвека – значительный срок для любого лекарственного средства, особенно при нынешних темпах развития фармацевтической промышленности. Данный возраст позволил клозапину пройти через несколько периодов формирования мирового здравоохранения – совершенствование доклинических и клинических испытаний, отсутствие и необходимость фармакокинетических исследований для регистрации лекарственных средств, развитие фармаконадзора и внедрение принципов доказательной медицины, наконец, фармакогеномные изыскания – и сохранить к настоящему времени статус единственного доказано эффективного лекарственного препарата для

лечения терапевтически резистентной шизофрении (ТРШ).

Несмотря на общую тенденцию недостаточного использования клозапина при существующих показаниях [1], а также активное изучение возможностей нефармакологического воздействия на резистентные формы психических заболеваний [2–4], он является препаратом-лидером по частоте назначения среди антипсихотиков второго поколения (АВП) в амбулаторной [5] и стационарной [6] клинических практиках в России. В этой связи особую актуальность приобретает безопасность применения клозапина, основные аспекты которой претерпевают некоторые изменения в мировой психиатрической практике [7]. Наименьшая широта терапевтического действия клозапина среди всех АВП [8, 9], быстрое наращивание дозы [10], явление феноконверсии

[11] способны привести к неблагоприятным лекарственным реакциям клозапина, среди которых можно выделить не столько агранулоцитоз, осведомленность о котором довольно широка среди практикующих психиатров, сколько клозапин-ассоциированные пневмонию и миокардит, распространенность и летальность которых выше миелотоксичности клозапина [12]. Традиционное повышенное внимание практикующих врачей к агранулоцитозу способно приводить к недостаточно точной диагностике и некоторой недооценке обсуждаемых выше лекарственных осложнений [13, 14]. Несомненно, данный аспект не отменяет значимости других неблагоприятных лекарственных реакций при применении клозапина в формировании лекарственной безопасности пациентов психиатрического профиля. К этим лекарственным осложнениям можно отнести ортостатическую гипотензию, брадикардию, обмороки, метаболический синдром, судороги, кардиомиопатию, недостаточность митрального клапана, гипомоторику желудочно-кишечного тракта, гиперсаливацию и некоторые другие [15]. В этой связи актуализация информации о возможностях выявления нежелательных лекарственных реакций клозапина [16] и его рациональном применении при ТРШ [17] с учетом персонализированного титрования в зависимости от этнического происхождения, пола, фактора курения, приема сопутствующих лекарственных препаратов, ожирения, воспаления и потенциального генетически обусловленного медленного метаболизма [18, 19] является важной задачей. Знание не только основных, но и редких побочных реакций клозапина, возможности их профилактики и тактики ведения пациента при их выявлении должно позволить практикующему психиатру существенно снизить риски лекарственных осложнений, в том числе с потенциальным летальным исходом. Таким образом, целью данного информационного обзора явилась актуализация научных и практических сведений об осложнениях терапии клозапином пациентов психиатрического профиля.

Материалы и методы

Обзор литературы был выполнен с учетом актуальных международных рекомендаций по написанию данного типа публикаций [20, 21]. Поиск релевантных источников литературы, посвященный безопасности лечения клозапином, осуществлялся в следующих базах данных: PubMed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) и Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru). Были использованы следующие поисковые термины на английском и русском языках: *клозапин, безопасность, смертность, неблагоприятные лекарственные реакции, побочные эффекты, осложнения (clozapine, safety, mortality, adverse drug reactions, side effects, complications)*. Поиск осуществлялся по названиям, аннотациям и ключевым словам. Также были применены другие методы идентификации соответствующих публикаций, в частности, по спискам литературы найденных статей. Поиск и отбор источников литературы осуществлялся с апреля по август

2023 г. Для решения поставленного научно-исследовательского вопроса по актуализации информации об осложнениях терапии клозапином в современных условиях в обзор литературы были включены 88 источников, преимущественно опубликованные в период с 2018 по 2023 г., а также более ранние источники, представляющие исторический интерес.

Клозапин и смертность

Рассмотрение вопроса безопасности фармакотерапии клозапином не представляется возможным без освещения проблематики смертности в период лечения данным лекарственным препаратом ввиду вероятности развития фатальных неблагоприятных лекарственных реакций. Однако обсуждение вышеуказанной информации требует учета определенной двойственности влияния клозапина на данный статистический показатель.

С одной стороны, клозапин – единственный одобренный лекарственный препарат для лечения ТРШ в большинстве стран мира [17, 22]. Этот факт является очень ценным ввиду меньшей продолжительности жизни пациентов с шизофренией [23] и высокой частоты резистентности к терапии, достигающей четверти случаев среди пациентов с первым психотическим эпизодом шизофрении и трети – среди пациентов с рецидивом [24, 25]. Кроме того, по данным 20-летнего проспективного когортного исследования 62 250 пациентов с шизофренией, терапия клозапином значительно снижала риск смертности от всех причин (отношение рисков = 0,48; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) = 0,46–0,51) [26], в том числе по данным метаанализа, при непрерывной терапии по сравнению с другими антипсихотическими средствами [27] (стандартизованный коэффициент смертности = 0,56; 95%-ный ДИ = 0,36–0,85). Данный аспект подкрепляется антисуицидальными свойствами клозапина [28], являющимися основой для его назначения пациентам с шизофренией или шизоаффективным психозом с высоким суицидальным риском.

С другой стороны, клозапин – лекарственный препарат, способный приводить к фатальным осложнениям с высокой частотой. В результате исследования, посвященного оценке неблагоприятных побочных реакций с летальным исходом у взрослых пациентов, клозапин занял четвертое место среди всех лекарственных препаратов во всем мире и первое среди пациентов от 18 до 64 лет за 10-летний период (01.01.2010–31.12.2019). Эти сведения были получены на основании извещений врачей, зафиксированных в базе данных по фармаконадзору Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [29], с существенным преобладанием таких исходов в Великобритании [30]. Анализ вышеуказанной всемирной базы данных демонстрирует четыре основные причины летальных исходов во время приема клозапина с момента ее создания и до 2019 г. – пневмония, внезапная смерть, агранулоцитоз и миокардит [31], с превалированием последнего над угнетением ростков кроветворения, если анализировать причины смерти с 2000 г. [14].

Нежелательные реакции со стороны органов дыхания

Пневмония служит ведущей причиной смерти во всем мире у пациентов, получавших лечение клозапином [13]. Число летальных исходов от пневмонии в 4 раза выше, чем у пациентов с клозапин-ассоциированным агранулоцитозом с 2000 по 2019 г. [14] и с момента появления клозапина на фармацевтическом рынке [31]. По результатам извещений в базу данных фармаконадзора ВОЗ, почти треть пациентов во всем мире с развившейся на фоне лечения клозапином пневмонией имеют риск летального исхода, что объясняется сочетанием пневмонии и клозапин-ассоциированной интоксикации [31], причем данный риск может быть выше, чем при применении других антипсихотических препаратов [32, 33].

Патогенетический механизм взаимного влияния ТРШ, приема клозапина и пневмонии изящно продемонстрирован в одном из современных исследований [34] и затрагивает следующие аспекты. В процессе фармакотерапии изучаемым антипсихотическим препаратом большая часть риска может быть обусловлена терапевтически резистентной шизофренией и связанными с ней факторами: курением, ожирением, полипрагмазией. Роль клозапина в развитии пневмонии обусловлена как снижением синтеза антител у некоторых пациентов, так и повышением уровня антагониста рецептора интерлейкина-1 [35]. Кроме того, ассоциированная с приемом клозапина гиперсаливация и нарушение глотания вкупе с седацией способны вносить существенный вклад в развитие аспирационного механизма пневмонии [36, 37]. Более того, в патогенезе клозапин-ассоциированной пневмонии могут проследиваться явления порочного круга, проявляющиеся повышением концентрации препарата в крови и более ярким проявлением его токсических свойств в результате угнетения его биотрансформации путем ингибирования основного фермента метаболизма клозапина – CYP1A2 – воспалительными цитокинами на фоне развившейся пневмонии [38] или в результате вынужденного процесса прерывания курения в связи с данным соматическим осложнением [39, 40].

Профилактика развития пневмонии на фоне лечения клозапином должна сводиться к выявлению ранних признаков инфекционного процесса клинически и лабораторно с помощью определения исходного уровня С-реактивного белка и ежедневных измерений в течение месяца [12, 18], информированности пациентов и их родственников о вероятности данного осложнения, использованию низких доз, а также уменьшению дозы или отмене препарата до тех пор, пока не разрешится воспалительный процесс [31]. Ввиду малоизученности данного лекарственного осложнения и недостаточного количества научных и практических данных по обсуждаемому вопросу, но высокого уровня летальных исходов, следует тщательно мониторить состояние пациента, принимать решения с учетом всех потенциальных рисков, включая заболевание COVID-19 [41, 42].

Нежелательные реакции со стороны системы кровообращения

Согласно исследованию, проведенному в 2021 г. на основании изучения базы данных фармаконадзора ВОЗ, при применении клозапина было зафиксировано 3572 случая миокардита; это значение выше, чем при применении других антипсихотических средств [43]. Анализ тех же данных, но с 2000 по 2019 г., выявил, что число летальных исходов вследствие миокардита превысило таковое, обусловленное агранулоцитозом, уступив лидирующую позицию только пневмонии. При этом относительная летальность составила 11,1 % по сравнению с 1,5 % при развитии агранулоцитоза [14]. Определенную настороженность вызывает тот факт, что более половины случаев возникновения миокардита и треть летальных исходов связаны с приемом клозапина в Австралии, что, возможно, вызвано как повышенным вниманием к данной неблагоприятной лекарственной реакции в указанном регионе, так и более быстрым титрованием препарата [43]. Именно с быстрой эскалацией дозы некоторые исследователи связывают развитие клозапин-ассоциированного миокардита, особенно у пациентов с замедленным метаболизмом клозапина [44], что в некоторой степени определяет ранние сроки его развития – обычно первый месяц лечения [45].

Патогенетической основой клозапин-ассоциированного миокардита служит высокая концентрация препарата в крови вследствие быстрого титрования и замедленного метаболизма, что в итоге приводит к выбросу цитокинов, также угнетающих биотрансформацию клозапина, и продолжению повышения его концентрации. Данный механизм может привести к аутоиммунному процессу, способствующему развитию миокардита [10].

Кардиомиопатия, вызванная клозапином, в отличие от миокардита, имеет более поздние сроки развития, однако факторы риска данного осложнения до конца не изучены [46]. Ортостатическая гипотензия [47], тахикардия [48] и удлинение интервала QT также описаны в процессе фармакотерапии клозапином. Хотя риск развития последнего осложнения невысок [49], следует учитывать антипсихотическую полипрагмазию [50], особенно в условиях высокой частоты встречаемости комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к удлинению интервала QT, риску развития пируэтной тахикардии и внезапной смерти [49, 51].

Тактика ведения пациента с целью выявления неблагоприятных лекарственных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с приемом клозапина, заключается в мониторинге артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела ежедневно в процессе титрования в течение первых двух недель. Инструментально могут быть рекомендованы электрокардиография и, при наличии показаний, эхокардиография до начала терапии клозапином и ежегодно в случае отсутствия необходимости в более частом применении, а также

лабораторная диагностика до начала фармакотерапии и далее еженедельно в течение двух месяцев: С-реактивный белок и тропонин для миокардита [12, 18], мозговой натрийуретический пептид и его N-терминальный фрагмент для кардиомиопатии [17]. В большинстве случаев при развитии миокардита или кардиомиопатии прием клозапина прекращают.

Нежелательные реакции со стороны крови и кроветворных органов

Клозапин-ассоциированный агранулоцитоз при снижении абсолютного числа нейтрофилов до значения менее 500 клеток/мм³ и клозапин-индуцированная нейтропения при снижении абсолютного числа нейтрофилов до значения менее 1500 клеток/мм³ являются широко известными нежелательными побочными эффектами клозапина с 1975 г., когда финские врачи впервые сообщили о восьми летальных исходах, связанных с агранулоцитозом [52]. Частота встречаемости данного лекарственного осложнения составляет примерно 1% [53]. Вышеуказанное исследование летальных исходов пациентов, принимавших клозапин с 2000 по 2019 г., свидетельствует о 29 586 случаях потенциального агранулоцитоза с 433 смертельными исходами и относительной летальностью 1,5 %, что значительно ниже этого показателя при пневмонии и миокардите [14]. Тем не менее данное жизнеугрожающее осложнение требует внимательного мониторинга состояния пациента. Патогенез угнетения ростков кроветворения сложен и может быть обусловлен не только с токсическим действием клозапина, но и иммунологическими и генетическими механизмами [15].

Тактика ведения пациентов с возникшим угнетением ростков кроветворения в зависимости от конкретных лабораторных показателей (в частности, числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов) выходит за рамки данного обзора, тем не менее, обсуждаемая информация достаточно подробно описана как в официальных инструкциях по медицинскому применению клозапина, так и в современной научной литературе [17]. Отметим, что контроль числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов еженедельно на протяжении 18 недель, а затем ежемесячно до окончания лечения клозапином служит универсальным и доступным способом профилактики агранулоцитоза в психиатрической клинической практике.

Нежелательные реакции со стороны эндокринной системы

Метаболический синдром, ассоциированный с назначением клозапина и включающий увеличение массы тела, гипергликемию и дислипидемию, является неблагоприятным осложнением лекарственной терапии с риском дальнейшего развития жизнеугрожающих состояний [54]. Согласно данным литературы, частота указанного осложнения может превышать 60 % [16]. Патофизиологический меха-

низм связан с воздействием клозапина на разные типы рецепторов, главным образом гистаминовые, что сопровождается увеличением потребления пищи [55]. Мониторинг развития метаболического синдрома заключается в контроле индекса массы тела и определении уровня глюкозы ежемесячно первые три месяца терапии и далее ежеквартально, а также липидов крови каждые три или шесть месяцев [16]. Фармакологическая коррекция данного состояния и профилактика сосредоточены на использовании лекарственного препарата метформина [56] и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 [57]. В этой связи актуальной видится разработка новых комбинированных лекарственных препаратов для минимизации рисков подобных осложнений [58]. Из нефармакологических вмешательств могут быть рассмотрены изменения образа жизни и психотерапия [59].

Нежелательные реакции со стороны органов пищеварения

Снижение моторики желудочно-кишечного тракта клинически проявляется как дисфагией, так и развитием обстипации вплоть до паралитического илеуса [60], что может являться жизнеугрожающим состоянием [61]. Патогенетическим механизмом служит влияние клозапина на гистаминовые, серотониновые, а также холинергические рецепторы, что особенно актуально в силу повышенной антихолинергической нагрузки у пациентов психиатрического профиля [62]. Тактика ведения должна включать обязательный и регулярный опрос пациента о возможной побочной реакции, информирование о риске развития, а также рассмотрение вопроса о назначении слабительных лекарственных препаратов [17].

Гиперсаливация служит частой неблагоприятной лекарственной реакцией клозапина [63], зависящей от его концентрации в крови и дозы [37]. Она может являться не только фактором снижения качества жизни пациентов [64], но и причиной еще более тяжелого осложнения, описанного выше, – аспирационной пневмонии. Патогенетический механизм гиперсаливации на фоне приема клозапина связан с такими процессами, как снижение перистальтики гортани, возбуждение M₄-мускариновых рецепторов и блокада α₂-рецепторов, что отражает некую «парадоксальность» данной побочной реакции, учитывая в целом высокий антимускариновый потенциал клозапина [64]. В случае выраженных проявлений сиалореи допустимо применение антихолинергических лекарственных средств и замещенных бензамидов [65].

Нежелательные реакции со стороны нервной системы

Клозапин способен снижать судорожный порог, что, как правило, является дозозависимым явлением, а также вызывать изменения на электроэнцефалограмме [66]. Актуальный метаанализ продемонстрировал наиболее сильные ассоциации применения

клозапина с увеличением частоты судорог по сравнению с другими АВП в рандомизированных контролируемых исследованиях [67]. Коррекция данного осложнения, как правило, не требует отмены лекарственного препарата, а сводится к снижению дозы и рассмотрению вопроса о назначении противосудорожных средств [17].

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – опасная неблагоприятная лекарственная реакция, связанная с блокадой дофаминергической системы. В случае применения клозапина, по мнению исследователей, может протекать в виде клозапин-индуцированной гипертермии [68], хотя последнее также может быть проявлением клозапин-индуцированного воспаления [10]. Указанный синдром является редкой побочной реакцией при применении клозапина [69], что в определенной степени обуславливает рекомендацию его применения в качестве терапии первой линии после перенесенного ЗНС, связанного с применением других антипсихотических препаратов [70].

Седация связана с блокадой гистаминовых и альфа-адренергических рецепторов клозапином и может быть неблагоприятным фактором развития аспирационной пневмонии [34]. Контроль данной побочной реакции и ее профилактика заключаются в учете времени суток при назначении дозового режима, применении минимально эффективных доз и исключении сопутствующей фармакотерапии, обладающей схожими свойствами, например, бензодиазепиновых анксиолитиков [70].

Другие нежелательные реакции, связанные с приемом клозапина

К иным нежелательным побочным реакциям, возникающим во время лечения клозапином, можно отнести синдром лекарственной гиперчувствительности [71], гепатит, панкреатит, интерстициальный нефрит [72], обсессивно-компульсивную симптоматику [73, 74], акатизию [75], риск падений, что имеет существенное значение для пациентов пожилого возраста [76–78].

Общие возможности мониторинга и управления фармакотерапией

Описанные в обзоре неблагоприятные лекарственные реакции разнообразны по своим клиническим проявлениям и тяжести. Некоторые из них, такие как агранулоцитоз или гиперсаливация, легко диагностируются, однако другие – миокардит, кардиомиопатия, паралитический илеус – требуют значительного клинического опыта, привлечения врачей других специальностей и взвешенности решения о продолжении или отмене фармакотерапии ввиду риска фатальных осложнений. Выявление и профилактика побочных реакций в условиях оказания психиатрической медицинской помощи также могут осуществляться с помощью специализированных методов, таких как «Триггеры неблагоприят-

ных лекарственных явлений» [79], а также благодаря наиболее объективному способу профилактики лекарственных осложнений препаратов с узким терапевтическим индексом – терапевтическому лекарственному мониторингу [80]. Определение концентрации клозапина и его метаболитов позволяет не только прогнозировать развитие побочных реакций, но и в кратчайшие сроки фиксировать некомплаентность пациента с возможностью корректировки дозового режима лекарственного препарата [81].

С практической точки зрения для клиницистов важной является информация о возможностях повторного приема клозапина после его отмены вследствие возникновения неблагоприятных лекарственных реакций. Актуальное исследование 2023 г. на эту тему дает ценные общие рекомендации по возобновлению фармакотерапии клозапином:

- агранулоцитоз или кардиомиопатия служат прямыми показаниями к отмене клозапина и противопоказаниями к его дальнейшему использованию;
- клозапин-ассоциированный миокардит или удлинение интервала QTc более чем на 500 мс должен сигнализировать о прекращении фармакотерапии с возможностью ее возобновления после нормализации функции левого желудочка или интервала QTc;
- при развитии иных неблагоприятных лекарственных реакций допустимо возобновление терапии клозапином при наличии обоснованной клинической необходимости и под строгим мониторингом состояния пациента [16].

Отметим, что данные решения принимаются психиатром с учетом клинического мышления и состояния каждого отдельно взятого пациента.

Наибольшую безопасность фармакотерапии клозапином может обеспечить специальный режим дозирования препарата – медленное титрование, поскольку часть неблагоприятных лекарственных реакций, описанных в научной литературе, были ассоциированы с быстрым наращиванием дозы [82, 83]. Схемы титрования присутствуют в официальных инструкциях по медицинскому применению клозапина и выходят за рамки данного обзора, однако все же следует выделить некоторые факторы, которые необходимо учитывать при дозировании клозапина. К ним можно отнести этническое происхождение пациента [84], пол и статус курения [82], сопутствующее ожирение, воспаление и потенциальный генетически обусловленный медленный метаболизм клозапина [85]. Ввиду большого разнообразия потенциальных межлекарственных взаимодействий в психиатрической практике [86] и высокой частоты их встречаемости [87] следует учитывать также этот фактор, влияющий на концентрацию клозапина в крови и риск неблагоприятных лекарственных реакций, сделав акцент на препаратах вальпроевой кислоты [85], амидароне, флувоксамине, ципрофлоксацине [38], оральных контрацептивах [88], в наибольшей степени влияющих на метаболизм клозапина и обуславливающих явление феноконверсии.

Указанные аспекты укладываются в современную концепцию безопасного применения клозапина, учитывающую персонализированное титрование лекарственного препарата в зависимости от вышепе-

речисленных факторов, и подробно представлены в «Международном руководстве по повышению безопасности титрования дозы клозапина для взрослых с помощью шести персонализированных схем титрования на основании этнического происхождения пациента и с учетом концентраций С-реактивного белка и клозапина» [18].

Заключение

Накопление научных данных о безопасности применения клозапина свидетельствует о некотором смещении акцентов, касающихся частоты и тяжести неблагоприятных лекарственных реакций. Правила обязательного гематологического мониторинга, реализованные в нашей стране, позволяют вовремя диагностировать и успешно предотвращать развитие тяжелых нейтропений и агранулоцитоза. Однако указанные в данном обзоре сведения о частоте летальных исходов вследствие клозапин-ассоциированных

воспалительных процессов, в частности пневмонии и миокардита, должны привлечь внимание клиницистов к этим неблагоприятным лекарственным реакциям и послужить поводом для включения этой информации в российские клинические рекомендации «Шизофрения». Вследствие сложного и не всегда очевидного для практикующего врача механизма развития клозапин-ассоциированных пневмонии и миокардита, патогенетические основы которого формируются в научной литературе лишь в последнее время, риск недостаточно точной диагностики этих осложнений может быть довольно высок. В этой связи суммирование новых данных по безопасности клозапина, уточнение некоторых аспектов хорошо известных побочных эффектов, а также дальнейшее изучение этого лекарственного препарата должны позволить оптимизировать его применение в повседневной психиатрической практике и избежать многих, в том числе тяжелых и опасных для жизни осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Farooq S., Choudry A., Cohen D. et al. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Systematic review // *BJPsych Bull.* – 2019. – Vol. 43, no. 1. – Pp. 8–16.
2. Оленева Е.В., Рыбкин П.В., Мосолов С.Н. Клинические предикторы эффективности применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2021. – № 2. – С. 11–18.
3. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Маслеников Н.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии / под ред. С.Н. Мосолова. – Иваново: Нейрософт, 2023. – 576 с.
4. Мосолов С.Н., Егоров А.Ю., Скоромец Т.А., Цукарзи Э.Э., Горелик А.Л., Нарышкин А.Г., Аничков А.Д., Поляков Ю.И. Нефармацевтические методы биологической терапии в психиатрии // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 952–995.
5. Kostev K., Osina G., Konrad M. Treatment patterns of patients with schizophrenia based on the data from 44,836 outpatients in Russia // *Hear Mind.* – 2019. – Vol. 3, no. 4. – Pp. 161–164.
6. Васькова Л.Б., Тяпкина М.В., Михайленко Е.В. Сравнительный анализ объема потребления антипсихотических препаратов для лечения больных шизофренией на стационарном этапе лечения: 5-летнее ретроспективное исследование // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2020. Т. 13, № 3. – С. 251–261.
7. Leung J.G., de Leon J., Frye M. et al. The modernization of Clozapine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 42, no. 6. – Pp. 565–580.
8. Hiemke C., Bergemann N., Clement H. et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017 // *Pharmacopsychiatry.* – 2018. – Vol. 51, no. 01/02. – Pp. 9–62.
9. Schoretsanitis G., Kane J., Correll C. et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice // *J Clin Psychiatry.* – 2020. – Vol. 81, no. 3. – Art. 19cs13169.
10. de Leon J. Reflections on the complex history of the concept of clozapine-induced inflammation during titration // *Psychiatr. Danub.* – 2022. – Vol. 34, no. 3. – Pp. 411–421.
11. Ruan C.-J., de Leon J. Is there a future for CYP1A2 pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? // *Pharmacogenomics.* – 2020. – Vol. 21, no. 6. – Pp. 369–373.
12. de Leon J., Ruan C., Schoretsanitis G. et al. An international guideline with six personalised titration schedules for preventing myocarditis and pneumonia associated with clozapine // *Gen Psychiatry.* – 2022. – Vol. 35, no. 3. – Art. e100773.
13. de Leon J., Arrojo-Romero M., Verdoux H. et al. Escaping the long shadow cast by agranulocytosis // *J Clin Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 43, no. 3. – Pp. 239–245.
14. de Leon J., De las Cuevas C., Sanz E. et al. Clozapine and the risk of haematological malignancies // *The Lancet Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9, no. 7. – Pp. 537–538.
15. Berger S.J., Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: Monitoring und Rechallenge – eine narrative Übersicht // *Neuropsychiatrie.* – 2023 – June 30.
16. Berger S.J., Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Titration und Therapeutisches Drug Monitoring – eine narrative Übersicht // *Neuropsychiatrie.* – 2023.
17. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A Guideline and checklist for initiating and managing Clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2022. – Vol. 36, no. 7. – Pp. 659–679.
18. de Leon J., Schoretsanitis G., Smith R. et al. An International adult guideline for making Clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels // *Pharmacopsychiatry.* – 2022. – Vol. 55, no. 02. – Pp. 73–86.

REFERENCES

1. Farooq S., Choudry A., Cohen D. et al. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Systematic review // *BJPsych Bull.* – 2019. – Vol. 43, no. 1. – Pp. 8–16.
2. Oleneva E.V., Rybkin P.V., Mosolov S.N. Klinicheskie prediktory effektivnosti primeneniya elektrosudorozhnoi terapii pri terapevicheski rezistentnoi shizofrenii // *Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2021. – № 2. – S. 11–18.
3. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Maslennikov N.V. Primenenie transkranialnoi magnitnoi stimulyatsii v psikiatrii / pod red. S.N. Mosolova. – Ivanovo: Neurosoft, 2023. – 576 s.
4. Mosolov S.N., Egorov A.Yu., Skoromets T.A., Tsukarzi E.E., Gorelik A.L., Naryshkin A.G., Anichkov A.D., Polyakov Yu.I. Nelekarstvennyye metody biologicheskoi terapii v psikiatrii // *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovsckogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 952–995.
5. Kostev K., Osina G., Konrad M. Treatment patterns of patients with schizophrenia based on the data from 44,836 outpatients in Russia // *Hear Mind.* – 2019. – Vol. 3, no. 4. – Pp. 161–164.
6. Vas'kova L.B., Tyapkina M.V., Mikhailenko E.V. Sravnitel'nyi analiz ob'ema potrebleniya antipsikhoticheskikh preparatov dlya lecheniya bol'nykh shizofreniei na stacionarnom etape lecheniya: 5-letnee retrospektivnoe issledovanie // *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* – 2020. T. 13, № 3. – S. 251–261.
7. Leung J.G., de Leon J., Frye M. et al. The modernization of Clozapine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 42, no. 6. – Pp. 565–580.
8. Hiemke C., Bergemann N., Clement H. et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017 // *Pharmacopsychiatry.* – 2018. – Vol. 51, no. 01/02. – Pp. 9–62.
9. Schoretsanitis G., Kane J., Correll C. et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice // *J Clin Psychiatry.* – 2020. – Vol. 81, no. 3. – Art. 19cs13169.
10. de Leon J. Reflections on the complex history of the concept of clozapine-induced inflammation during titration // *Psychiatr. Danub.* – 2022. – Vol. 34, no. 3. – Pp. 411–421.
11. Ruan C.-J., de Leon J. Is there a future for CYP1A2 pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? // *Pharmacogenomics.* – 2020. – Vol. 21, no. 6. – Pp. 369–373.
12. de Leon J., Ruan C., Schoretsanitis G. et al. An international guideline with six personalised titration schedules for preventing myocarditis and pneumonia associated with clozapine // *Gen Psychiatry.* – 2022. – Vol. 35, no. 3. – Art. e100773.
13. de Leon J., Arrojo-Romero M., Verdoux H. et al. Escaping the long shadow cast by agranulocytosis // *J Clin Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 43, no. 3. – Pp. 239–245.
14. de Leon J., De las Cuevas C., Sanz E. et al. Clozapine and the risk of haematological malignancies // *The Lancet Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9, no. 7. – Pp. 537–538.
15. Berger S.J., Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: Monitoring und Rechallenge – eine narrative Übersicht // *Neuropsychiatrie.* – 2023 – June 30.
16. Berger S.J., Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Titration und Therapeutisches Drug Monitoring – eine narrative Übersicht // *Neuropsychiatrie.* – 2023.
17. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A Guideline and checklist for initiating and managing Clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2022. – Vol. 36, no. 7. – Pp. 659–679.
18. de Leon J., Schoretsanitis G., Smith R. et al. An International adult guideline for making Clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels // *Pharmacopsychiatry.* – 2022. – Vol. 55, no. 02. – Pp. 73–86.

19. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клоzapина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
20. Gasparyan A.Y., Ayvazyan L., Blackmore H., Kitas G. Writing a narrative biomedical review: Considerations for authors, peer reviewers, and editors // *Rheumatol Int.* – 2011. – Vol. 31, no. 11. – Pp. 1409–1417.
21. Baethge C., Goldbeck-Wood S., Mertens S. SANRA – a scale for the quality assessment of narrative review articles // *Res Integr Peer Rev.* – 2019. – Vol. 4, no. 1. – P. 5.
22. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.
23. Hjørthøj C., Stürup A., McGrath J., Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *The Lancet Psychiatry.* – 2017. – Vol. 4, no. 4. – Pp. 295–301.
24. Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: Systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2022. – Vol. 220, no. 3. – Pp. 115–120.
25. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2002. – С. 47–81.
26. Taipale H., Tanskanen A., Mehtälä J. et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20) // *World Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 61–68.
27. Vermeulen J.M., van Rooijen G., van de Kerkhof M. et al. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years // *Schizophr Bull.* – 2019. – Vol. 45, no. 2. – Pp. 315–329.
28. Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисудисидальный эффект клоzapина (алгоритм назначения и клинического мониторинга) // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – №4. – <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.001> (в печати)
29. Montastruc J., Lafaurie M., Canecaude C. et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database // *Br J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 87, no. 11. – Pp. 4334–4340.
30. de Leon J. According to the WHO clozapine pharmacovigilance database, the United Kingdom accounts for 968 fatal outcomes versus 892 in the rest of the world // *Br J Clin Pharmacol.* – 2022. – Vol. 88, no. 12. – Pp. 5434–5435.
31. de Leon J., Sanz E.J., De las Cuevas C. Data From the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with Clozapine adverse drug reactions // *Schizophr Bull.* – 2020. – Vol. 46, no. 1. – Pp. 1–3.
32. Rohde C., Siskind D., de Leon J., Nielsen J. Antipsychotic medication exposure, clozapine, and pneumonia: results from a self-controlled study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2020. – Vol. 142, no. 2. – Pp. 78–86.
33. de Leon J., Sanz E., Norén G., De las Cuevas C. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics // *World Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 120–121.
34. Schoretsanitis G., Ruan C.-J., Rohde C. et al. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 14, no. 2. – Pp. 145–149.
35. de Leon J., Ruan C.-J., Verdoux H., Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation // *Gen Psychiatry.* – 2020. – Vol. 33, no. 2. – Art. e100183.
36. Cicala G., Barbieri M., Spina E., de Leon J. A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2019. – Vol. 12, no. 3. – Pp. 219–234.
37. Schoretsanitis G., Kuzin M., Kane J.M. et al. Elevated Clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation // *Clin Pharmacokinet.* – 2021. – Vol. 60, no. 3. – Pp. 329–335.
38. de Leon J., Ruan C.-J., Schoretsanitis G., De las Cuevas C. A Rational use of Clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology // *Psychother Psychosom.* – 2020. – Vol. 89, no. 4. – Pp. 200–214.
39. Moschny N., Hefner G., Grohmann R. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs—Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics // *Pharmaceuticals.* – 2021. – Vol. 14, no. 6. – P. 514.
40. Мирошниченко И.И., Баймеева Н.В., Платова А.И., Каледа В.Г. Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихотических препаратов в повседневной психиатрической практике // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 5. – С. 145–152.
41. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 2–23.
42. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Цукарзи Э.Э., Костюкова Е.Г. Особенности психофармакотерапии пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 34–39.
43. De las Cuevas C., Sanz E., Ruan C.-J., de Leon J. Clozapine-associated myocarditis in the World Health Organization's pharmacovigilance database: Focus on reports from various countries // *Rev Psychiatr Salud Ment.* – 2021. – Vol. 15, no. 4. – Pp. 238–250.
44. Koenig M., McCollum B., Spivey J. et al. Four cases of myocarditis in US hospitals possibly associated with clozapine poor metabolism and a comparison with prior published cases // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2022. – Vol. 24, no. 1. – Pp. 29–41.
45. Alifimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N. Prognosticheskie faktory terapevticheskoi effektivnosti klozapina pri shizofrenii // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2013. – No. 2. – S. 21–29.
46. Gasparyan A.Y., Ayvazyan L., Blackmore H., Kitas G. Writing a narrative biomedical review: Considerations for authors, peer reviewers, and editors // *Rheumatol Int.* – 2011. – Vol. 31, no. 11. – Pp. 1409–1417.
47. Baethge C., Goldbeck-Wood S., Mertens S. SANRA – a scale for the quality assessment of narrative review articles // *Res Integr Peer Rev.* – 2019. – Vol. 4, no. 1. – P. 5.
48. Oleneva E.V., Tsukarzi E.E., Alifimov P.V., Mosolov S.N. Sovremennyye metody preodoleniya terapevticheskoi rezistentnosti pri shizofrenii // *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova.* – M.: Sotsialno-politicheskaya mysl', 2012. – S. 102–117.
49. Hjørthøj C., Stürup A., McGrath J., Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *The Lancet Psychiatry.* – 2017. – Vol. 4, no. 4. – Pp. 295–301.
50. Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: Systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2022. – Vol. 220, no. 3. – Pp. 115–120.
51. Mosolov S.N. Polveka neurolepticheskoi terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // *Novye dostizheniya v terapii.* – M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2002. – S. 47–81.
52. Taipale H., Tanskanen A., Mehtälä J. et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20) // *World Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 61–68.
53. Vermeulen J.M., van Rooijen G., van de Kerkhof M. et al. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: A Systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years // *Schizophr Bull.* – 2019. – Vol. 45, no. 2. – Pp. 315–329.
54. Khasanova A.K., Kovrizhnykh I.V., Mosolov S.N. Antisuditsidal'nyi effekt klozapina [algorithm naznacheniya i klinicheskogo monitoringa] // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2023. – № 4. <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.001> (in press)
55. Montastruc J., Lafaurie M., Canecaude C. et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database // *Br J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 87, no. 11. – Pp. 4334–4340.
56. de Leon J. According to the WHO clozapine pharmacovigilance database, the United Kingdom accounts for 968 fatal outcomes versus 892 in the rest of the world // *Br J Clin Pharmacol.* – 2022. – Vol. 88, no. 12. – Pp. 5434–5435.
57. de Leon J., Sanz E.J., De las Cuevas C. Data From the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with Clozapine adverse drug reactions // *Schizophr Bull.* – 2020. – Vol. 46, no. 1. – Pp. 1–3.
58. Rohde C., Siskind D., de Leon J., Nielsen J. Antipsychotic medication exposure, clozapine, and pneumonia: results from a self-controlled study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2020. – Vol. 142, no. 2. – Pp. 78–86.
59. de Leon J., Sanz E., Norén G., De las Cuevas C. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics // *World Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 120–121.
60. Schoretsanitis G., Ruan C.-J., Rohde C. et al. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 14, no. 2. – Pp. 145–149.
61. de Leon J., Ruan C.-J., Verdoux H., Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation // *Gen Psychiatry.* – 2020. – Vol. 33, no. 2. – Art. e100183.
62. Cicala G., Barbieri M., Spina E., de Leon J. A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2019. – Vol. 12, no. 3. – Pp. 219–234.
63. Schoretsanitis G., Kuzin M., Kane J.M. et al. Elevated Clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation // *Clin Pharmacokinet.* – 2021. – Vol. 60, no. 3. – Pp. 329–335.
64. de Leon J., Ruan C.-J., Schoretsanitis G., De las Cuevas C. A Rational use of Clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology // *Psychother Psychosom.* – 2020. – Vol. 89, no. 4. – Pp. 200–214.
65. Moschny N., Hefner G., Grohmann R. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs—Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics // *Pharmaceuticals.* – 2021. – Vol. 14, no. 6. – P. 514.
66. Miroshnichenko I.I., Baimeeva N.V., Platova A.I., Kaleda V.G. Terapevticheskii lekarstvennyi monitoring antipsichoticheskikh preparatov v povesdnevnoi psikhiatricheskoi praktike // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2023. – T. 123, no. 5. – S. 145–152.
67. Mosolov S.N. Dlitel'nye psichicheskije narusheniya posle perenesennoi ostroi koronavirusnoi infektsii SARS-CoV-2 // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2021. – № 3. – S. 2–23.
68. Mosolov S.N., Malin D.I., Tsukarzi E.E., Kostyukova E.G. Osobennosti psikhofarmakoterapii patsientov s koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2020. – № 2. – S. 34–39.
69. De las Cuevas C., Sanz E., Ruan C.-J., de Leon J. Clozapine-associated myocarditis in the World Health Organization's pharmacovigilance database: Focus on reports from various countries // *Rev Psychiatr Salud Ment.* – 2021. – Vol. 15, no. 4. – Pp. 238–250.
70. Koenig M., McCollum B., Spivey J. et al. Four cases of myocarditis in US hospitals possibly associated with clozapine poor metabolism and a comparison with prior published cases // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2022. – Vol. 24, no. 1. – Pp. 29–41.

45. Bellissima B.L., Tingle M., Cicović A. et al. A systematic review of clozapine-induced myocarditis // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 259. – Pp. 122–129.
46. Vickers M., Ramineni V., Malacova E. et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 145, no. 5. – Pp. 442–455.
47. Tanzer T.D., Brouard T., Pra S. et al. Treatment strategies for clozapine-induced hypotension: a systematic review // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 204512532210929.
48. Lally J., Docherty M.J., McCabe J.H. Pharmacological interventions for clozapine-induced sinus tachycardia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016.
49. 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.
50. Kim K., Kim Y., Joo E.-J. et al. Clozapine blood concentration predicts corrected QT-interval prolongation in patients with psychoses // *J Clin Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 42, no. 6. – Pp. 536–543.
51. Кирилочев О.О. Безопасность фармакотерапии в психиатрическом стационаре и интервал QT // *Вестник РАМН.* – 2021. – Т. 76, № 2. – С. 169–176.
52. Idänpään-Heikkilä J., Alhava E., Olkinuora M., Palva I. Letter: Clozapine and agranulocytosis // *Lancet.* – 1975. – Vol. 306, no. 7935. – Art. 611.
53. Myles N., Myles H., Xia S. et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 138, no. 2. – Pp. 101–109.
54. Pillinger T., McCutcheon R., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis // *The Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7, no. 1. – Pp. 64–77.
55. Yuen J.W.Y., Kim D., Procyshyn R. et al. A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine // *Front Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12.
56. Stogios N., Maksyutynska K., Navaganavel J. et al. Metformin for the prevention of clozapine-induced weight gain: A retrospective naturalistic cohort study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 146, no. 3. – Pp. 190–200.
57. Siskind D., Hahn M., Correll C.U. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis // *Diabetes Obes Metab.* – 2019. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 293–302.
58. Мирошниченко И.И. На пути создания новых эффективных антипсихотических средств // *Фарматека.* – 2022. – Т. 13, № 29. – С. 59–61.
59. Gurrera R.J., Gearin P.F., Love J. et al. Recognition and management of clozapine adverse effects: A systematic review and qualitative synthesis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 145, no. 5. – Pp. 423–441.
60. Every-Palmer S., Inns S.J., Grant E., Ellis P.M. Effects of Clozapine on the Gut: Cross-Sectional Study of Delayed Gastric Emptying and Small and Large Intestinal Dysmotility // *CNS Drugs.* – 2019. – Vol. 33, no. 1. – Pp. 81–91.
61. Xu Y., Amdanee N., Zhang X. Antipsychotic-induced constipation: A review of the pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment // *CNS Drugs.* – 2021. – Vol. 35, no. 12. – Pp. 1265–1274.
62. Кирилочев О.О., Умерова А.Р. Анализ антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов психиатрического профиля // *Современные проблемы науки и образования.* – 2020. – № 5. – С. 122.
63. Chen S.-Y., Ravindran G., Zhang Q. et al. Treatment strategies for Clozapine-induced sialorrhea: A systematic review and meta-analysis // *CNS Drugs.* – 2019. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 225–238.
64. Maher S., Cunningham A., O'Callaghan N. et al. Clozapine-induced hypersalivation: An estimate of prevalence, severity and impact on quality of life // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 6, no. 3. – Pp. 178–184.
65. Sockalingam S., Shammi C., Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: A review of treatment strategies // *Can J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 52, no. 6. – Pp. 377–384.
66. Jackson A., Seneviratne U. EEG changes in patients on antipsychotic therapy: A systematic review // *Epilepsy Behav.* – 2019. – Vol. 95. – Pp. 1–9.
67. Reichelt L., Efthimiou O., Leucht S., Schneider-Thoma J. Second-generation antipsychotics and seizures – a systematic review and meta-analysis of serious adverse events in randomized controlled trials // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2023. – Vol. 68. – Pp. 33–46.
68. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Злокачественный нейролептический синдром // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 4. – С. 13–21.
69. Agarwal P., Omoruyi A., Perai K.G. et al. Neuroleptic malignant syndrome (NMS) on Clozapine with a potential atypical interaction with Paliperidone // *Case Rep Psychiatry.* – 2021. – Vol. 2021. – Pp. 1–3.
70. Qubad M., Bittner R.A. Second to none: Rationale, timing, and clinical management of clozapine use in schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. 204512532311581.
71. de Filippis R., Kane J.M., Kuzo N. et al. Screening the European pharmacovigilance database for reports of clozapine-related DRESS syndrome: 47 novel cases // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 60. – Pp. 25–37.
45. Bellissima B.L., Tingle M., Cicović A. et al. A systematic review of clozapine-induced myocarditis // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 259. – Pp. 122–129.
46. Vickers M., Ramineni V., Malacova E. et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 145, no. 5. – Pp. 442–455.
47. Tanzer T.D., Brouard T., Pra S. et al. Treatment strategies for clozapine-induced hypotension: a systematic review // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 204512532210929.
48. Lally J., Docherty M.J., McCabe J.H. Pharmacological interventions for clozapine-induced sinus tachycardia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016.
49. Malin D.I., Ryvkin P.V., Bulatova D.R. Sindrom udlinennogo intervala QT pri primenenii antipsikhoticheskikh i antidepressivnykh preparatov // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskikh Rasstrojstv.* – 2023. – № 2. – С. 48–56.
50. Kim K., Kim Y., Joo E.-J. et al. Clozapine blood concentration predicts corrected QT-interval prolongation in patients with psychoses // *J Clin Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 42, no. 6. – Pp. 536–543.
51. Kirilochev O.O. Bezopasnost' farmakoterapii v psikiatricheskom stacionare i interval QT // *Vestnik RAMN.* – 2021. – Т. 76, № 2. – С. 169–176.
52. Idänpään-Heikkilä J., Alhava E., Olkinuora M., Palva I. Letter: Clozapine and agranulocytosis // *Lancet.* – 1975. – Vol. 306, no. 7935. – Art. 611.
53. Myles N., Myles H., Xia S. et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 138, no. 2. – Pp. 101–109.
54. Pillinger T., McCutcheon R., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis // *The Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7, no. 1. – Pp. 64–77.
55. Yuen J.W.Y., Kim D., Procyshyn R. et al. A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine // *Front Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12.
56. Stogios N., Maksyutynska K., Navaganavel J. et al. Metformin for the prevention of clozapine-induced weight gain: A retrospective naturalistic cohort study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 146, no. 3. – Pp. 190–200.
57. Siskind D., Hahn M., Correll C.U. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis // *Diabetes Obes Metab.* – 2019. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 293–302.
58. Miroshnichenko I.I. Na puti sozdaniya novykh effektivnykh antipsikhoticheskikh sredstv // *Farmateka.* – 2022. – Т. 13, № 29. – С. 59–61.
59. Gurrera R.J., Gearin P.F., Love J. et al. Recognition and management of clozapine adverse effects: A systematic review and qualitative synthesis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 145, no. 5. – Pp. 423–441.
60. Every-Palmer S., Inns S.J., Grant E., Ellis P.M. Effects of Clozapine on the Gut: Cross-Sectional Study of Delayed Gastric Emptying and Small and Large Intestinal Dysmotility // *CNS Drugs.* – 2019. – Vol. 33, no. 1. – Pp. 81–91.
61. Xu Y., Amdanee N., Zhang X. Antipsychotic-induced constipation: A review of the pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment // *CNS Drugs.* – 2021. – Vol. 35, no. 12. – Pp. 1265–1274.
62. Kirilochev O.O., Umerova A.R. Analiz antikholinergicheskoi nagruzki u pozhihlykh patsientov psikiatricheskogo profilya // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* – 2020. – № 5. – С. 122.
63. Chen S.-Y., Ravindran G., Zhang Q. et al. Treatment strategies for Clozapine-induced sialorrhea: A systematic review and meta-analysis // *CNS Drugs.* – 2019. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 225–238.
64. Maher S., Cunningham A., O'Callaghan N. et al. Clozapine-induced hypersalivation: An estimate of prevalence, severity and impact on quality of life // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 6, no. 3. – Pp. 178–184.
65. Sockalingam S., Shammi C., Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: A review of treatment strategies // *Can J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 52, no. 6. – Pp. 377–384.
66. Jackson A., Seneviratne U. EEG changes in patients on antipsychotic therapy: A systematic review // *Epilepsy Behav.* – 2019. – Vol. 95. – Pp. 1–9.
67. Reichelt L., Efthimiou O., Leucht S., Schneider-Thoma J. Second-generation antipsychotics and seizures – a systematic review and meta-analysis of serious adverse events in randomized controlled trials // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2023. – Vol. 68. – Pp. 33–46.
68. Vaiman E.E., Shnaider N.A., Arkhipov V.V., Nasyrova R.F. Zlokachestvennyi neurolepticheskii sindrom // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskikh Rasstrojstv.* – 2020. – № 4. – С. 13–21.
69. Agarwal P., Omoruyi A., Perai K.G. et al. Neuroleptic malignant syndrome (NMS) on Clozapine with a potential atypical interaction with Paliperidone // *Case Rep Psychiatry.* – 2021. – Vol. 2021. – Pp. 1–3.
70. Qubad M., Bittner R.A. Second to none: Rationale, timing, and clinical management of clozapine use in schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. 204512532311581.
71. de Filippis R., Kane J.M., Kuzo N. et al. Screening the European pharmacovigilance database for reports of clozapine-related DRESS syndrome: 47 novel cases // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 60. – Pp. 25–37.

72. Lally J., al Kalbani H., Krivoy A. et al. Hepatitis, interstitial nephritis, and pancreatitis in association with clozapine treatment // *J Clin Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 38, no. 5. – Pp. 520–527.
73. Schirmbeck F., Zink M. Clozapine-Induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A critical review // *Curr Neuropharmacol.* – 2012. – Vol. 10, no. 1. – Pp. 88–95.
74. Андриенко Е.В., Мосолова Е.С. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина (алгоритм коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – № 3. – С. 22–31. – <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
75. Poyurovsky M., Weizman A. Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: Role of Serotonin 5-HT_{2a} Receptor Antagonists // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80, no. 9. – Pp. 871–882.
76. Korkatti-Puoskari N., Tiihonen M., Caballero-Mora M. et al. Therapeutic dilemma's: antipsychotics use for neuropsychiatric symptoms of dementia, delirium and insomnia and risk of falling in older adults, a clinical review // *Eur Geriatr Med.* – 2023. – No. 0123456789.
77. Seppala L.J., Petrovic M., Ryg J. et al. STOPPFall (Screening tool of older persons prescriptions in older adults with high fall risk): A delphi study by the EuGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs // *Age Ageing.* – 2021. – Vol. 50, no. 4. – Pp. 1189–1199.
78. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: Эко, 2006.
79. Кирилочев О.О., Умерова А.Р. Триггеры неблагоприятных лекарственных явлений в психиатрии как инструмент повышения безопасности фармакотерапии // *Уральский медицинский журнал.* – 2019. – Т. 180, № 12. – С. 172–180.
80. Мирошниченко И.И. Мониторинг эффективности антипсихотической терапии // *Психиатрия.* – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 128–138.
81. Баймеева Н.В., Красных Л.М., Каледа В.Г. и др. Мониторинг концентрации клозапина и норклозапина при терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 1. – С. 29–33.
82. de Leon J. The history of clozapine in clinical practice: From its introduction to a guideline proposing personalized titrations // *J Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 36, no. 6. – Pp. 657–660.
83. Chopra N., de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy // *Int J Psychiatry Med.* – 2016. – Vol. 51, no. 1. – Pp. 104–115.
84. de Leon J. Reflections on the Lack of consideration of ethnic ancestry to stratify Clozapine dosing // *Psychiatry Investig.* – 2023. – Vol. 20, no. 3. – Pp. 183–195.
85. Ertuğrul A., Anil Yağcıoğlu A.E., Ağaoğlu E. et al. Valproate, obesity and other causes of clozapine poor metabolism in the context of rapid titration may explain clozapine-induced myocarditis: A re-analysis of a Turkish case series // *Rev Psiquiatri y Salud Ment.* – 2022. – Vol. 15, no. 4. – Pp. 281–286.
86. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 51. – С. 2–35.
87. Kirilochev O.O., Dorfman I.P., Umerova A.R., Bataeva S.E. Potential drug-drug interactions in the psychiatric hospital: Frequency analysis // *Res Results Pharmacol.* – 2019. – Vol. 5, no. 4. – Pp. 1–6.
88. Schoretsanitis G., Kane J.M., de Leon J. Adding oral contraceptives to Clozapine may require halving the Clozapine dose // *J Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 40, no. 3. – Pp. 308–310.
72. Lally J., al Kalbani H., Krivoy A. et al. Hepatitis, interstitial nephritis, and pancreatitis in association with clozapine treatment // *J Clin Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 38, no. 5. – Pp. 520–527.
73. Schirmbeck F., Zink M. Clozapine-Induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A critical review // *Curr Neuropharmacol.* – 2012. – Vol. 10, no. 1. – Pp. 88–95.
74. Andrienko E.V., Mosolova E.S. Obsessivno-kompulsivnaya simptomatika, indutsirovannaya primeneniem klozapina [algoritm korrektsii] // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2023. – № 3. – S. 22–31. – <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
75. Poyurovsky M., Weizman A. Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: Role of Serotonin 5-HT_{2a} Receptor Antagonists // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80, no. 9. – Pp. 871–882.
76. Korkatti-Puoskari N., Tiihonen M., Caballero-Mora M. et al. Therapeutic dilemma's: antipsychotics use for neuropsychiatric symptoms of dementia, delirium and insomnia and risk of falling in older adults, a clinical review // *Eur Geriatr Med.* – 2023. – No. 0123456789.
77. Seppala L.J., Petrovic M., Ryg J. et al. STOPPFall (Screening tool of older persons prescriptions in older adults with high fall risk): A delphi study by the EuGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs // *Age Ageing.* – 2021. – Vol. 50, no. 4. – Pp. 1189–1199.
78. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – 7-e izd., pererab. i dop. – M.: Ekho, 2006.
79. Kirilochev O.O., Umerova A.R. Triggery neblagopriyatnykh lekarstvennykh yavlenii v psikiatrii kak instrument povysheniya bezopasnosti farmakoterapii // *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* – 2019. – Т. 180, № 12. – S. 172–180.
80. Miroshnichenko I.I. Monitoring effektivnosti antipsikhoticheskoi terapii // *Psikhiatriya.* – 2022. – Т. 20, № 4. – S. 128–138.
81. Baimeeva N.V., Krasnykh L.M., Kaleda V.G. i dr. Monitoring kontsentratsii klozapina i nor-klozapina pri terapii shizofrenii // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2017. – № 1. – S. 29–33.
82. de Leon J. The history of clozapine in clinical practice: From its introduction to a guideline proposing personalized titrations // *J Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 36, no. 6. – Pp. 657–660.
83. Chopra N., de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy // *Int J Psychiatry Med.* – 2016. – Vol. 51, no. 1. – Pp. 104–115.
84. de Leon J. Reflections on the Lack of consideration of ethnic ancestry to stratify Clozapine dosing // *Psychiatry Investig.* – 2023. – Vol. 20, no. 3. – Pp. 183–195.
85. Ertuğrul A., Anil Yağcıoğlu A.E., Ağaoğlu E. et al. Valproate, obesity and other causes of clozapine poor metabolism in the context of rapid titration may explain clozapine-induced myocarditis: A re-analysis of a Turkish case series // *Rev Psiquiatri y Salud Ment.* – 2022. – Vol. 15, no. 4. – Pp. 281–286.
86. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodeistviya preparatov, primenyayemykh v psikiatricheskoi praktike // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2019. – № 51. – S. 2–35.
87. Kirilochev O.O., Dorfman I.P., Umerova A.R., Bataeva S.E. Potential drug-drug interactions in the psychiatric hospital: Frequency analysis // *Res Results Pharmacol.* – 2019. – Vol. 5, no. 4. – Pp. 1–6.
88. Schoretsanitis G., Kane J.M., de Leon J. Adding oral contraceptives to Clozapine may require halving the Clozapine dose // *J Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 40, no. 3. – Pp. 308–310.

Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина (алгоритм коррекции)

Е.В. Андриенко¹, Е.С. Мосолова²

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

Обзорная статья посвящена оценке влияния клозапина на развитие обсессивно-компульсивной симптоматики (ОКС) у пациентов с шизофренией, а также выделению наиболее эффективных методов коррекции данного состояния. В статье проанализированы результаты 11 кросс-секционных, 5 ретроспективных исследований, 3 обзоров кросс-секционных и ретроспективных исследований, 4 систематических обзоров, включающих более 100 клинических случаев, с общей выборкой пациентов более 2000 человек. Частота развития ОКС в группе пациентов, получающих клозапин, варьировалась от 20,6 до 76 %, превышая распространенность ОКС среди пациентов с шизофренией (24 %), а также в общей популяции (1–3 %). Развитие ОКС во время терапии клозапином в большей степени ассоциировано с терапией низкими (до 200 мг/сут) и высокими (более 350 мг/сут) дозами препарата. Патогенетической основой такого эффекта клозапина, по-видимому, служит его антагонизм к 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторам и высокий коэффициент занятости 5-HT_{2A}- по отношению к D₂-рецепторам. Наиболее вероятно, что в патогенезе также задействованы и другие механизмы, рассмотренные в статье. На основе имеющихся данных литературы для пациентов с клозапин-индуцированной ОКС может быть рекомендовано изменение дозировки клозапина, присоединение к терапии арипипразола, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или кломипрамина в зависимости от дозировки препарата и длительности терапии. Связь между развитием ОКС и приемом клозапина, а также других антипсихотиков второго поколения (АВП) с преимущественно антисеротонинергическим действием, безусловно, заслуживает внимания и требует дальнейшего изучения. В статье подчеркивается необходимость проведения крупных рандомизированных исследований, посвященных терапии обсессивно-компульсивного расстройства, индуцированного АВП, в частности клозапином.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обсессивно-компульсивное расстройство, обсессия, компульсия, клозапин, антипсихотики второго поколения

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Андриенко Е.В., Мосолова Е.С. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина [алгоритм коррекции] // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 22–31. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.46.45.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obsessive-Compulsive Symptoms Induced by Clozapine Treatment (Management Algorithm)

E.V. Andrienko¹, E.S. Mosolova²

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

² Federal State Budgetary Institution Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

This review article aimed to study the relationship between the use of clozapine and the development of obsessive-compulsive symptoms (OCS) in patients with schizophrenia as well as to assess potential management strategies. The review article analyzed the results of 11 cross-sectional, 5 retrospective studies, 3 reviews of cross-sectional and retrospective studies, 4 systematic reviews that included over 100 case reports with total sample over 2000 patients. The incidence of OCS in patients during clozapine treatment ranged from 20.6 to 76 % that is higher than in patients with schizophrenia (24 %), as well as in the general population (1–3 %). The development of OCS was associated with low (up to 250 mg/day) and high (over 350 mg/day) doses of clozapine. Clozapine's antagonism to 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and high 5-HT_{2A}/D₂ occupancy ratio are considered to be possible pathogenetic mechanisms for clozapine induced OCS. Presumably, other mechanisms also underline the association between clozapine treatment and OCS development. According to analyzed literature data, clozapine dose modification, addition of aripiprazole, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), or clomipramine may be recommended for patients with clozapine-induced OCD, depending on its dosage and treatment duration. The relationship between OCS development and clozapine, as well as other mainly antiserotonergic second-generation antipsychotics (SGAs) certainly deserves attention and requires further investigation. This review article emphasizes the need for large randomized controlled trials dedicated to the management of SGAs-induced OCD.

KEY WORDS: obsessive-compulsive disorder, obsessions, compulsions, clozapine, second-generation antipsychotics.

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

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

CITATION: Andrienko E.V., Mosolova E.S. Obsessive-compulsive symptoms induced by clozapine treatment (management algorithm) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 3. – Pp. 22–31. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.46.45.003 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Обсессивно-компульсивные симптомы (ОКС) включают в себя обсессии и/или компульсии, которые вызывают выраженный дистресс и могут существенно нарушать повседневное функционирование пациента, но недостаточны для постановки диагноза обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР).

По данным одного из последних метаанализов, распространенность ОКС среди больных шизофренией составляет около 24 %, в то время как частота коморбидного ОКР достигает 12 % [1]. Эти показатели значительно превышают распространенность ОКР в общей популяции – 1–3 % [2, 3]. Частота ОКС в общей популяции несколько выше и может достигать 13 % [4]. Частота ОКС и ОКР у пациентов с шизофренией может варьироваться в зависимости от стадии заболевания и увеличивается с его длительностью [5]. Так, в продромальном периоде ОКС в среднем встречаются приблизительно у 12,1 % (ОКР – у 5,2 %), среди пациентов с первым психотическим эпизодом ОКС обнаруживаются в 17,1 % случаев (ОКР – в 7,3 %), у пациентов с диагнозом шизофрении – в 25 % случаев (ОКР – в 12,1%) [5]. На протяжении заболевания ОКС могут персистировать, флукутировать, разрешаться, или ухудшаться с течением времени [5, 6].

Хотя ранее некоторые исследования предполагали, что ОКС могут оказывать благоприятный эффект в отношении течения шизофрении [7], позднее в крупных метаанализах было доказано, что наличие ОКС ассоциировано с большей выраженностью позитивных симптомов [8]. Помимо усиления позитивной симптоматики, наличие ОКС у пациентов с шизофренией связано с большей выраженностью негативных симптомов [7–10], когнитивными нарушениями (ухудшением внимания и исполнительных функций) [11], худшим социальным функционированием, большими затратами на лечение и ухудшением исходов профессиональной реабилитации [12]. Пациенты с ОКС и шизофренией имели более высокие показатели тревоги и депрессии [10, 13], что ассоциировалось с худшим прогнозом заболевания в целом [7, 8, 10, 11].

Клозапин был первым антипсихотиком второго поколения (АВП), синтезированным в 1958 г. Сегодня он является препаратом выбора у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией [14–17], а также у пациентов с высоким суицидальным риском [18]. Несмотря на эффективность клозапина, его применение ассоциировано с широкой палитрой нежелательных явлений [19–22].

По данным ряда исследований, АВП, в первую очередь клозапин, могут быть связаны с развитием ОКС у пациентов с шизофренией. Первые случаи возникновения ОКС на фоне терапии клозапином были описаны R. Baker, V. Patil и B. Patel в 1992–1993 гг. [23–25]. Эти данные были подтверждены в первом ретроспективном исследовании L. Наан в 1999 г. Так, было установлено, что среди пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством, шизофреноформным расстройством или другим неуточненным психотическим расстройством 20,6 % пациентов, получавших клозапин, имели ОКС, в то время как лишь 1,3 % пациентов, получавших терапию другими ан-

типсихотиками, имели подобную симптоматику [26].

Несмотря на то что в дальнейшем было описано большое количество клинических случаев, а также проведено множество ретроспективных и кросс-секционных исследований, причинно-следственная связь между приемом клозапина и возникновением ОКС *de novo* до сих пор не установлена, а клинических рекомендаций по терапии таких состояний на сегодняшний день не существует.

Цель обзора – анализ имеющейся литературы, посвященной развитию ОКС при терапии клозапином, а также выделение наиболее эффективных методов коррекции данного состояния.

Материалы и методы

Поиск источников литературы осуществлялся по ключевым словам *клозапин, обсессивно-компульсивное расстройство, обсессивно-компульсивные симптомы, обсессия, компульсия, ОКР, ОКС (clozapine, obsessive-compulsive disorder, obsessive-compulsive symptoms, obsessi*, compulsi*, OCD, OCS)* в базах данных eLibrary, PubMed, Google Scholar. При первичном отборе было найдено 1316 публикаций. Из первоначально идентифицированных результатов поиска было проанализировано 11 кросс-секционных [9, 27–36], 5 ретроспективных исследований [26, 37–40], 3 обзора кросс-секционных и ретроспективных исследований [41–43], 4 систематических обзора [44–47], включающих анализ более 100 клинических случаев, с общей выборкой пациентов более 2000 человек.

Обзор кросс-секционных и ретроспективных исследований

Исследований, в которых осуществлялось сравнение распространенности ОКС у пациентов, получающих клозапин и антипсихотики первого поколения (АПП), немного. В работе Sa et al. было установлено, что частота ОКР у пациентов, принимающих только клозапин в течение шести месяцев, составила 20 %, в то время как для пациентов, получающих только галоперидол, – 10 % ($p = 0,54$), дополнительно у пациентов, получающих клозапин, была установлена большая тяжесть симптомов по шкале Йеля – Брауна ($p = 0,027$) [9]. В исследованиях Schirmbeck et al. оценивалась частота развития ОКС в группе пациентов с диагнозом «шизофрения», получавших терапию преимущественно антисеротонинергическими АВП (клозапин или оланзапин) или преимущественно дофаминергическими антипсихотиками (амисульприд или арипипразол). Было установлено, что частота ОКС (более 8 баллов по шкале Йеля – Брауна) в первой группе составила около 72 %, в то время как среди пациентов, получавших терапию амисульпридом или арипипразолом, – около 10 % ($p < 0,0001$) [36]. В группе пациентов, получавших терапию клозапином или оланзапином, было значимо больше как обсессий, так и компульсий; среди последних наиболее часто встречались переповерки и мытье рук [36].

В кросс-секционном исследовании Beduin et al., включавшем 543 пациента с психотическими

Обзор клинических случаев

расстройствами, было установлено, что частота ОКС среди пациентов, принимающих клозапин, составила 38,9 %, оланзапин – 20,1 %, рисперидон – 23,2 %, причем частота развития ОКС была выше у пациентов, принимающих клозапин более шести месяцев (47,3 против 11,8 %, $p = 0,009$) [27].

По данным работы Fernandez-Egea et al., в котором изучались 118 пациентов с шизофренией, распространенность ОКР среди принимающих клозапин составила 47 % и была выше у пациентов, получавших несколько антипсихотических препаратов, по сравнению с пациентами, находившимися на монотерапии клозапином (64 против 31 %; $p = 0,001$). Тяжесть ОКР коррелировала с длительностью терапии клозапином и выраженностью позитивных симптомов [29].

По данным Ertugrul et al., симптомы ОКС встречались у 76 % пациентов, получавших клозапин, в 20 % случаев эти симптомы возникли впервые, у 18 % пациентов произошла эксацербация ранее выявленной ОКС [30]. Согласно Mukhopadhyaya et al., частота ОКС при терапии клозапином составила 24 % среди пациентов с шизофренией [31]. Еще в одном кросс-секционном исследовании частота развития ОКС в группе терапии клозапином составила 38,2 %, в 28,4 % случаев данные симптомы возникли впервые [34]. По данным M. Doyle, частота возникновения ОКС у пациентов с шизофренией при терапии клозапином составила 22 %, частота первичного развития ОКС – 19 % [35]. В другом кросс-секционном исследовании среди пациентов с шизофренией частота ОКС составила 36,7 % в группе клозапина, а у пациентов, получавших другие АВП, – только 16,7 % [33]. В работе Gürcan et al. 2021 г., включавшей в себя результаты исследования 112 пациентов с шизофренией, частота развития ОКС *de novo* при терапии клозапином составила 44,3 %. Однако монотерапию клозапином из них получали только 35 пациентов [28].

При проведении исследования с обратным дизайном, когда изначально были включены больные шизофренией с коморбидными ОКС, было установлено, что 77 % из них принимали клозапин, в то время как в группе без ОКС клозапин принимали лишь 36 % пациентов [32].

В обзоре Fonseka et al., включавшем в основном кросс-секционные исследования, было установлено, что частота возникновения ОКС *de novo* при терапии клозапином составила 20–28 %, а частота эксацербации ранее имеющихся ОКС – 10–18 %. В то же время частота возникновения ОКС у пациентов, получающих оланзапин, оценивалась в 11–20 % [41].

В ретроспективных исследованиях показатели оказались несколько ниже. Так, в ретроспективном анализе Grover et al., основанном на 220 историях болезни, частота ОКС среди пациентов, получавших клозапин, составила в среднем 19,1 %, частота возникновения ОКС *de novo* – 5,9 %, частота эксацербации – около 20 % [40]. В другом ретроспективном исследовании медицинской документации было установлено, что ОКС развивалась *de novo* у 6 % пациентов, получающих клозапин в течение 5–9 месяцев [37]. Еще в одной работе с ретроспективным дизайном частота возникновения ОКС *de novo* у пациентов, получающих клозапин, оценивалась в 9,8 % [39].

На сегодняшний день в литературе описаны десятки клинических случаев [48–51], а также серий клинических случаев [52–54] возникновения или усиления ОКС при терапии АВП, в первую очередь клозапином. Более того, было найдено несколько систематических обзоров клинических случаев [44–47].

Согласно обзору Kim et al., большинство случаев возникновения ОКС во время терапии клозапином описано среди пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством (92,5 %) [45]. Отдельные случаи описаны для пациентов с биполярным расстройством, пограничным расстройством личности, умственной отсталостью, галлюцинаторным расстройством, депрессией с психотическими симптомами и другими психическими расстройствами [45, 46, 55].

Наиболее часто возникновение ОКС описывалось для АВП с преимущественно антисеротонинергическим эффектом, таких как клозапин, рисперидон, оланзапин. Во всех обзорах, посвященных развитию ОКС при приеме АВП, отмечалось, что частота случаев ОКС, индуцированного клозапином, была значимо выше по сравнению с индуцированием другими АВП [44, 46]. Количество клинических случаев, описывающих появление ОКС во время терапии АВП, было гораздо меньше по сравнению с терапией АВП [56, 57].

В данных работах, как правило, оценивались доза препарата, выраженность и особенности ОКС, а также использованные варианты терапии и их эффективность. Во всех исследованиях отмечалось, что ОКС на фоне терапии клозапином чаще возникали у мужчин: 76,6 % [46], 73,8 % [45], 79 % [44]. Тяжесть ОКС была больше среди пациентов, у которых уже отмечались ОКС [45, 46]. В работе, содержащий результаты анализа 107 клинических случаев, средние показатели по шкале Йеля – Брауна составили $27,9 \pm 8,2$ балла, что соответствует тяжелой степени ОКР. Большинство наблюдений описывали возникновение ОКС *de novo* (70,1 %) [45]. Наиболее часто отмечалось возникновение компульсий [45, 46], в первую очередь проверок (40,2 %), навязчивых мыслей агрессивного, религиозного, сексуального содержания (27,6 %), а также ритуалов очищения (25,3 %). Большинство пациентов имели критику к ОКС (80,9 %) [45].

Дозы клозапина, ассоциированные с развитием или усилением ОКС, во всех работах сильно варьировались: $366,4 \pm 190,6$ мг/сут (100–900 мг/сут) [45], 630 ± 95 мг/сут (400–750 мг/сут) [46], 125–800 мг/сут [44]. В работе Poyurovsky et al. отмечалась связь с низкими (150–250 мг/сут) и высокими (350–900 мг/сут) дозами препарата [46]. Среди работ, включенных в обзор Kim et al., только в 10 случаях была указана концентрация клозапина в крови, которая варьировалась от 52,7 до 960 нг/мл [45].

Длительность терапии клозапином также варьировалась и составляла $26,7 \pm 22,8$ недель (4–60 недель) [46], 24 недели (межквартильный интервал 4–96 недель) [45], 5–60 недель [44]. В работе Poyurovsky et al. отмечалась более высокая частота ОКС на ранних (через 4–12 недель) и поздних (через 15–96 недель) этапах применения клозапина [46].

В работе Kim et al. 2020 г. было проанализировано лечение пациентов с ОКР, индуцированным приемом клозапина. В 59 случаях (55 %) к терапии были добавлены антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или кломипрамин) без изменения дозировки клозапина, из них улучшение наступило у 24 пациентов (49,2 %), что сопоставимо с частотой ответа на антидепрессанты во время терапии ОКР [58]. В группе респондеров пациенты были моложе ($p = 0,030$), имели меньшую длительность заболевания ($p = 0,028$), длительность терапии клозапином менее восьми месяцев ($p < 0,00001$) и чаще отмечали навязчивые мысли сексуального или религиозного характера ($p = 0,029$), что также сопоставимо с показателями, ассоциированными с лучшим ответом на применение антидепрессантов у пациентов с ОКР [45]. Согласно обзору Royurovsky et al. 2004 г., для коррекции ОКР, индуцированного приемом клозапина, среди СИОЗС наиболее часто использовались сертралин (50–250 мг/сут), флуоксетин (20–60 мг/сут), флувоксамин (100–300 мг/сут) [46].

Среди пациентов, у которых серотонинергические антидепрессанты оказались неэффективны, 18,2 % отметили улучшение при терапии другим антидепрессантом, 64,0 % отметили улучшение после снижения дозировки клозапина, из них 50 % также получали терапию арипипразолом, 12,5 % – антидепрессантами, 12,5 % – комбинацией антидепрессантов и арипипразолом, 6,25 % – вальпроевой кислотой. Из 31 пациента, которым была снижена дозировка клозапина, 30 отметили улучшение, из них 9 одновременно получали арипипразол, 2 – антидепрессанты, 2 – вальпроевую кислоту, 4 – комбинацию антидепрессантов с арипипразолом, 1 – амисульприд. У 15 пациентов дозировка клозапина была снижена без добавления других препаратов, улучшение наступило у 14 пациентов, но у 4 из них в последующем наблюдалось обострение психотической симптоматики, в то время как у пациентов, которым одновременно назначались другие антипсихотические препараты, обострений отмечено не было. Из 10 пациентов, которым была увеличена дозировка клозапина, 5 отметили улучшение. В 9 случаях отмечалось снижение выраженности ОКР после уменьшения дозировки или отмены клозапина, но ОКР вновь появились после возобновления терапии или увеличения дозы [45].

Из 18 случаев аугментации терапии арипипразолом ОКР уменьшились в 16 случаях, из них в 11 случаях одновременно была снижена дозировка клозапина, в 5 случаях дозировка клозапина не менялась [45].

Связь между дозой клозапина и развитием ОКР

Как упоминается выше, доза клозапина, ассоциированная с развитием ОКР широко варьируется в описанных клинических случаях (100–900 мг/сут) [45]. Некоторые авторы отмечали прямую связь между концентрацией клозапина в крови тяжестью ОКР [34, 36]. В то же время в других работах не была установлена прямая связь между дозой препарата и вы-

раженностью ОКР [29, 30, 35, 45]. Среди клинических случаев описаны такие, когда выраженность ОКР как уменьшалась при понижении дозировки клозапина [38, 40, 54], так и, возникая при небольшой дозировке, постепенно уменьшалась по мере титрации препарата [44, 45].

Kim et al. отмечают, что для тех пациентов, у которых состояние улучшилось после снижения дозировки клозапина, средняя дозировка была выше ($385,6 \pm 183,6$ мг/сут), чем у тех, чье состояние улучшилось после повышения дозировки ($180,0 \pm 124,2$ мг/сут) [45]. В другой работе также отмечалась ассоциация ОКР с низкими (150–250 мг/сут) и высокими (350–900 мг/сут) дозами препарата [46]. В одной из последних работ Kim et al. на основе анализа 46 случаев была установлена нелинейная U-образная зависимость между дозой клозапина и тяжестью ОКР [47], в соответствии с которой степень выраженности ОКР по шкале Йеля – Брауна постепенно уменьшалась при повышении дозы клозапина до 300 мг/сут, и затем постепенно увеличивалась при титрации дозы до 900 мг/сут.

Возможные патогенетические механизмы развития ОКР при терапии клозапином

Антагонизм клозапина к 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторам, а также большое соотношение занятости 5HT_{2A}-рецепторов по отношению D₂-рецепторам рассматриваются большинством авторов как основная причина развития ОКР у пациентов во время терапии клозапином и другими АВП с преимущественно антисеротонинергическим действием, такими как оланзапин и рисперидон [36, 59]. Это соответствует данным о предположительных патогенетических механизмах, обуславливающих развитие ОКР и связанных преимущественно с дисфункцией серотониновой [60, 61] и гиперактивацией дофаминовой систем [62]. С этими же данными соотносится эффективность СИОЗС в терапии ОКР, а также дофаминовых антагонистов или частичных агонистов при резистентности к терапии СИОЗС [63–65].

Исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии показали, что в дозах 75 мг/сут клозапин практически полностью блокирует 5-HT_{2A}-рецепторы, в то время как D₂-рецепторы в этой дозе заняты в меньшей степени. Однако при увеличении дозы клозапина занятость D₂-рецепторов постепенно возрастает (с 16 % при дозе клозапина 75 мг/сут до 60 % при дозе 300 мг/сут), тем самым снижается соотношение 5-HT_{2A}/D₂ (с 6,3 при дозе 75 мг/сут до 1,5 при дозе 300 мг/сут) [66]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в исследовании Kim et al. [47], и объясняют уменьшение тяжести и частоты возникновения ОКР у пациентов во время титрации дозировок клозапина до 300 мг/сут [46].

Однако в работе Kim et al. было также установлено, что при повышении дозировки клозапина более 350 мг/сут выраженность ОКР увеличивалась. Известно, что в отличие от 5-HT_{2A}-рецепторов клозапин полностью не блокирует D₂-рецепторы,

и при повышении дозировки выше 300 мг/сут коэффициент соотношения 5-HT₂/D₂ не меняется [64]. По-видимому, усиление ОКС во время терапии высокими дозами клозапина может иметь иной патогенез, например, в основе может лежать механизм даун-регуляции 5-HT_{2A}-рецепторов при длительной терапии клозапином в высоких дозах [65]. Одна из гипотез объясняет механизм развития ОКС сменой терапии мощными антагонистами D₂-рецепторов на терапию клозапином. Так, известно, что у пациентов, длительное время получавших лечение дофаминовыми блокаторами, повышается чувствительность D₂-рецепторов и растет их количество, в связи с чем при резком переходе на клозапин может усиливаться дофаминовая передача, что, возможно, обуславливает развитие ОКС [47, 67].

Однако стоит отметить, что точный механизм возникновения ОКС при терапии клозапином не установлен и, вероятно, является более сложным [47]. По-видимому, в развитии ОКС также задействовано усиление глутаматергической нейротрансмиссии [68]. Это подтверждается установленной ассоциацией между полиморфизмами в генах SLC1A1 и GRIN2B, связанных с глутаматергической нейротрансмиссией, и клозапин-индуцированным ОКР [69]. Среди других генов также отмечается роль DLGAP3 [70]. Развитие ОКС во время терапии клозапином может быть обусловлено и его влиянием на интернейроны гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [71]. Нельзя исключить, что и другие рецепторы, включая мускариновые и адренергические, также могут быть вовлечены в патогенез клозапин-индуцированного ОКР [47].

В работе Schirmbeck et al. 2015 г. было установлено усиление активации головного мозга в области орбитофронтальной коры, левой парагиппокамповой извилины и бледного шара у пациентов, получавших атипичные антипсихотики с выраженным антисеротонинергическим действием [72]. Дисфункция лобно-стриато-таламокортикальной сети, соединяющей орбитофронтальную кору, переднюю поясную кору, таламус и хвостатое ядро, также рассматривается многими авторами как ведущий патогенетический механизм развития ОКР [73, 74].

Обсуждение и практические рекомендации

Согласно результатам кросс-секционных и ретроспективных исследований, частота развития ОКС в группе пациентов, получающих клозапин, варьировалась от 20,6 до 76 %, частота возникновения симптомов *de novo* составляла от 5,9 до 28 %, а частота эскалации ОКС варьировалась от 10 до 20 %, что выше, чем показатели среди пациентов с шизофренией (24 %) и в общей популяции (13 %). Такая вариабельность полученных результатов может быть обусловлена применением разных методов диагностики ОКС, неоднородностью и небольшим размером изучаемых выборок, а также наличием сопутствующей терапии.

Хотя прямая связь между развитием ОКС и терапией клозапином на сегодняшний день не может

быть установлена, в пользу ее наличия могут свидетельствовать следующие факты.

1. По данным большинства работ ОКС достоверно чаще встречаются у больных шизофренией, получающих антисеротонинергические АВП, по сравнению с теми, кто получает АВП с преимущественной дофаминблокирующим действием или АПП [9, 36, 46]. Среди препаратов с преимущественно антисеротонинергическим действием клозапин наиболее часто вызывал ОКС. В то же время увеличение частоты ОКС было также зарегистрировано при терапии оланзапином и рисперидоном в дозировках более 3 мг/сут [27, 41, 44]. В исследованиях с обратным дизайном отмечалось, что у больных шизофренией с ОКС достоверно чаще применялся клозапин [32].

2. Частота ОКС у пациентов с шизофренией увеличилась после появления на рынке АВП [5], однако такой эффект может быть обусловлен меньшей публикационной активностью и меньшей осведомленностью о коморбидности шизофрении и ОКР в эру применения классических нейролептиков.

3. Большая длительность заболевания шизофренией ассоциирована с большей частотой ОКС [5], что может быть обусловлено длительным приемом АВП. Во многих работах отмечалась связь между выраженностью ОКС и длительностью терапии клозапином [29, 36].

4. Хотя в большинстве случаев развитие ОКС при терапии клозапином описано у пациентов с шизофренией, есть немало сообщений, свидетельствующих о том, что индуцированное клозапином ОКР является транснозологическим феноменом и встречается у пациентов с биполярным расстройством, умственной отсталостью, галлюцинаторным расстройством, депрессией с психотическими симптомами и другими психическими расстройствами [46, 55].

5. Во многих работах отмечали связь между возникновением ОКС и дозой клозапина, по-видимому, эта связь носит нелинейный характер [45–47].

Для решения вопроса о наличии связи между приемом клозапина и возникновением ОКС необходимы дальнейшие исследования, в частности проспективные когортные. Интересно, что в экспериментальных моделях была установлена связь между приемом клозапина и развитием ОКС, которая оценивалась по выраженности груминга у животных [75].

В литературе описаны единичные случаи улучшения состояния пациентов с ОКР после присоединения к терапии клозапина [76]. Это может быть связано с трудностью дифференциальной диагностики между симптомами ОКР и психотической симптоматикой, например бредовым поведением, психическими автоматизмами, псевдогаллюцинациями или речевыми и двигательными стереотипиями в рамках кататонического синдрома. Тем не менее необходимо подчеркнуть, что в клинических рекомендациях для лечения ОКР клозапин не рекомендован даже в случаях лекарственной резистентности в отличие от рисперидона и оланзапина [63, 77, 78]. Во многих случаях развитие ОКС было связано с обострением психотической симптоматики, что еще раз подчеркивает необходимость тщательно дифференциальной диагностики [45].

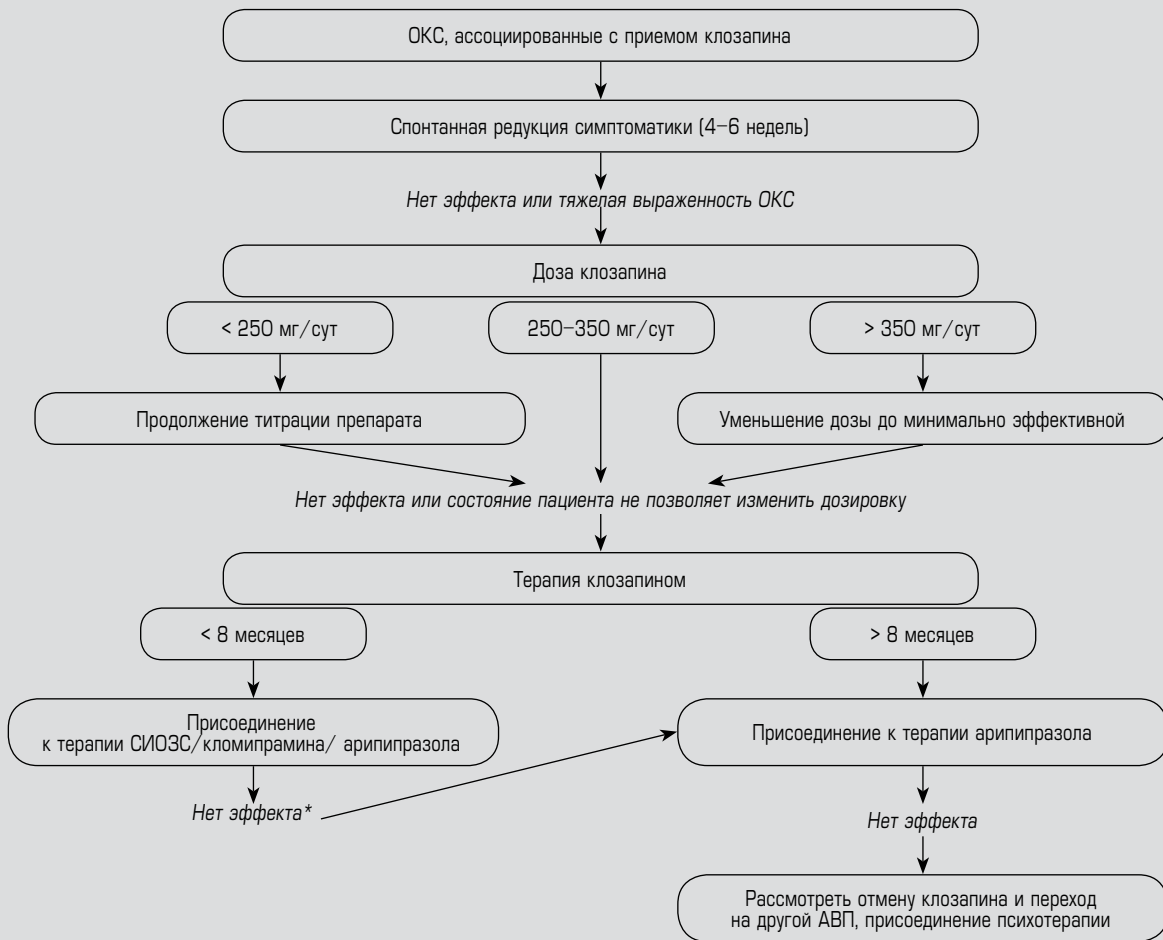


Рисунок. Алгоритм терапии клозапин-индуцированной обсессивно-компульсивной симптоматики [45, 46]

Figure. Treatment algorithm for clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms [45, 46]

* В случае отсутствия эффекта СИОЗС/кломипрамина рекомендована отмена антидепрессантов и присоединение к терапии арипипразола.

В отношении терапевтических подходов к ОКС, индуцированных приемом клозапина, могут быть предложены следующие рекомендации (см. рисунок).

1. В части случаев (около 20 %) происходит спонтанная редукция ОКС, возникших при приеме клозапина [24, 25, 46, 79]. Однако стоит отметить, что данный вывод сделан на основе лишь небольшого количества клинических случаев [46].

2. Если ОКС возникли на низких дозировках клозапина (менее 250 мг/сут), последующая титрация препарата может привести к их редукции [45, 47].

3. В ситуации если ОКС появились или сохраняются во время терапии клозапином в дозе более 350 мг/сут, может быть рекомендовано снижение дозировки препарата до минимально эффективной [45, 47, 80].

4. Если изменение дозировки невозможно или не оказало эффекта, может быть рекомендована аугментация терапии СИОЗС / кломипрамином или арипипразолом [43, 45, 46]. При использовании комбинации клозапина с СИОЗС необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия, включая снижение плазменной концентрации некоторых СИОЗС (сертралин) в связи с вызываемым клозапином снижением активности перистальтики желудочно-кишечного тракта и индукцией цитохромов пече-

ни, а также увеличением концентрации клозапина в крови при комбинации с флувоксамином [81, 82].

5. Если ОКС появились после 8 месяцев терапии клозапином, к терапии в первую очередь рекомендуется присоединить арипипразол [45].

6. При неэффективности или недостаточной эффективности данных методов для коррекции ОКС, индуцированных клозапином, рекомендуется рассмотреть отмену клозапина и переход на другой АВП или присоединение когнитивно-поведенческой психотерапии [45].

Заключение

Большое количество клинических случаев и небольшого кросс-секционных и ретроспективных исследований свидетельствует о вероятной способности клозапина и других АВП с преимущественно антисеротонинергическим действием, таких как олазапин и рисперидон, вызывать ОКС *de novo* или усиливать ранее существующие ОКС. Однако прямая связь между приемом клозапина и развитием ОКС на данный момент не доказана, а частота ОКС, индуцированного клозапином, широко варьируется. Более того, поскольку в большинстве работ

возникновение ОКС описывается у пациентов с шизофренией и в связи с высокой коморбидностью ОКР и шизофрении, остается до конца не ясным, способствуют ли антисеротонинергические АВП развитию ОКС либо описанные случаи обусловлены ранее недиагностированным ОКР у этих пациентов. Патогенетические механизмы, лежащие в основе данного феномена, могут быть связаны с большим антагонизмом клозапина к 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторам по сравнению с D₂-рецепторами. Однако данный механизм не объясняет увеличения частоты ОКС у пациентов при применении более высоких

дозировок клозапина. Механизмы развития ОКС во время терапии клозапином, по-видимому, являются более сложными и требуют дальнейшего изучения как на животных моделях, так и в клинических условиях. Необходимо отметить, что доказательных рандомизированных контролируемых исследований по терапии клозапин-индуцированного ОКР не проводилось, в связи с чем представленные в статье терапевтические рекомендации требуют известной осторожности и дальнейшего подтверждения и уточнения в исследованиях более высокого качества.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Mawn L., Campbell T., Aynsworth C. et al. Comorbidity of obsessive-compulsive and psychotic experiences: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 26. – Art. 100539. – <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2020.100539>
- Ruscio A.M., Stein D.J., Chiu W.T., Kessler R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15 (1). – Pp. 53–63. – <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Obsessive compulsive disorder. Clinical guideline. – 2006. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg31/evidence/full-guideline-194883373> [assessed May 20, 2023].
- Fullana M.A., Vilagut G., Rojas-Farreras S. et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions in the general population: Results from an epidemiological study in six European countries // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 124 (3). – Pp. 291–299. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.11.020>
- Schirmbeck F., Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors // *Frontiers in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 4. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00099>
- Hwang M.Y., Kim S.-W., Yum S.Y., Opler L.A. Management of schizophrenia with obsessive-compulsive features // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 32 (4). – Pp. 835–851. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.002>
- Guillem F., Satterthwaite J., Pampoulova T., Stip E. Relationship between psychotic and obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2009. – Vol. 115 (2–3). – Pp. 358–362. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.004>
- Cunill R., Castells X., Simeon D. Relationships between obsessive-compulsive symptomatology and severity of psychosis in schizophrenia // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70 (1). – Pp. 70–82. – <https://doi.org/10.4088/JCP.07r03618>
- Sa A.R., Hounie A.G., Sampaio A.S. et al. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol // *Comprehensive Psychiatry*. – 2009. – Vol. 50 (5). – Pp. 437–442. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.11.005>
- Öngür D., Goff D.C. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Associated clinical features, cognitive function and medication status // *Schizophrenia Research*. – 2005. – Vol. 75 (2–3). – Pp. 349–362. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.08.012>
- Lysaker P.H., Lancaster R.S., Nees M.A., Davis L.W. Patterns of obsessive-compulsive symptoms and social function in schizophrenia // *Psychiatry Research*. – 2004. – Vol. 125 (2). – Pp. 139–146. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.12.007>
- Biria M., Huang F.-X., Worbe Y. et al. A cross sectional study of impact and clinical risk factors of antipsychotic-induced OCD // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29 (8). – Pp. 905–913. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.006>
- Lysaker P.H., Whitney K.A. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Prevalence, correlates and treatment // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2009. – Vol. 9 (1). – Pp. 99–107. – <https://doi.org/10.1586/14737175.9.1.99>
- Remington G., Addington D., Honer W. et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 604–616. – <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>
- Lee L.H.N., Procyshyn R.M., White R.F. et al. Antipsychotic prescribing patterns on admission to and at discharge from a tertiary care program for treatment-resistant psychosis // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13 (8). – Art. e0199758. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199758>
- Kane J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic // *Archives of General Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45 (9). – Art. 789. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
- Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K. et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – Pp. 620–627. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
- Whitney Z., Procyshyn R.M., Fredrikson D.H., Barr A.M. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 71 (4). – Pp. 389–401. – <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1807-1>
- Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: A systematic review // *Frontiers in Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00203>
- Mawn L., Campbell T., Aynsworth C. et al. Comorbidity of obsessive-compulsive and psychotic experiences: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 26. – Art. 100539. – <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2020.100539>
- Ruscio A.M., Stein D.J., Chiu W.T., Kessler R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15 (1). – Pp. 53–63. – <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Obsessive compulsive disorder. Clinical guideline. – 2006. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg31/evidence/full-guideline-194883373> [assessed May 20, 2023].
- Fullana M.A., Vilagut G., Rojas-Farreras S. et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions in the general population: Results from an epidemiological study in six European countries // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 124 (3). – Pp. 291–299. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.11.020>
- Schirmbeck F., Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors // *Frontiers in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 4. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00099>
- Hwang M.Y., Kim S.-W., Yum S.Y., Opler L.A. Management of schizophrenia with obsessive-compulsive features // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 32 (4). – Pp. 835–851. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.002>
- Guillem F., Satterthwaite J., Pampoulova T., Stip E. Relationship between psychotic and obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2009. – Vol. 115 (2–3). – Pp. 358–362. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.004>
- Cunill R., Castells X., Simeon D. Relationships between obsessive-compulsive symptomatology and severity of psychosis in schizophrenia // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70 (1). – Pp. 70–82. – <https://doi.org/10.4088/JCP.07r03618>
- Sa A.R., Hounie A.G., Sampaio A.S. et al. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol // *Comprehensive Psychiatry*. – 2009. – Vol. 50 (5). – Pp. 437–442. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.11.005>
- Öngür D., Goff D.C. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Associated clinical features, cognitive function and medication status // *Schizophrenia Research*. – 2005. – Vol. 75 (2–3). – Pp. 349–362. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.08.012>
- Lysaker P.H., Lancaster R.S., Nees M.A., Davis L.W. Patterns of obsessive-compulsive symptoms and social function in schizophrenia // *Psychiatry Research*. – 2004. – Vol. 125 (2). – Pp. 139–146. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.12.007>
- Biria M., Huang F.-X., Worbe Y. et al. A cross sectional study of impact and clinical risk factors of antipsychotic-induced OCD // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29 (8). – Pp. 905–913. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.006>
- Lysaker P.H., Whitney K.A. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Prevalence, correlates and treatment // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2009. – Vol. 9 (1). – Pp. 99–107. – <https://doi.org/10.1586/14737175.9.1.99>
- Remington G., Addington D., Honer W. et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 604–616. – <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>
- Lee L.H.N., Procyshyn R.M., White R.F. et al. Antipsychotic prescribing patterns on admission to and at discharge from a tertiary care program for treatment-resistant psychosis // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13 (8). – Art. e0199758. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199758>
- Kane J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic // *Archives of General Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45 (9). – Art. 789. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
- Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K. et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – Pp. 620–627. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
- Whitney Z., Procyshyn R.M., Fredrikson D.H., Barr A.M. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 71 (4). – Pp. 389–401. – <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1807-1>
- Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: A systematic review // *Frontiers in Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00203>

21. Kim D.D., White R.F., Barr A.M., Honer W.G., Procyshyn R.M. Clozapine, elevated heart rate and QTc prolongation // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2018. – Vol. 43 (1). – Pp. 71–72. – <https://doi.org/10.1503/jpn.170135>
22. Tse L., Procyshyn R.M., Fredrikson D.H. et al. Pharmacological treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia and hypertension // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 29 (3). – Pp. 125–137. – <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000014>
23. Baker R.W., Chengappa K.N.R., Baird J.W. et al. Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1992. – Vol. 53 (12). – Pp. 439–442.
24. Patel B., Tandon R. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment // *American Journal of Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150 (5). – Art. 836. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.5.836a>
25. Patil J. V. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine // *American Journal of Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149 (2). – Art. 272. – <https://doi.org/10.1176/ajp.149.2.272a>
26. Haan L., Linszen D.H., Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (6). – Pp. 364–365. – DOI: 10.4088/JCP.v60n0603.
27. Beduin A.A.S., Swets M., Machielsens M., Korver N. Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73 (11). – Pp. 1395–1402. – <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07164>
28. Gürcan G., Şenol Ş.H., Yağcıoğlu A.E.A., Ertuğrul A. Clinical risk factors, phenomenology and the impact of clozapine induced obsessive compulsive symptoms // *Psychiatry Research*. – 2021. – Vol. 296. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113665>
29. Fernandez-Egea E., Worbe Y., Bernardo M., Robbins T.W. Distinct risk factors for obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48 (16). – Pp. 2668–2675. – <https://doi.org/10.1017/S003329171800017X>
30. Ertuğrul A., Yağcıoğlu A.E.A., Eni N., Yazici K.M. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2005. – Vol. 59 (2). – Pp. 219–222. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01362.x>
31. Mukhopadhyaya K., Krishnaiah R., Taye T. et al. Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern // *Journal of Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 23 (1). – Pp. 6–13. – <https://doi.org/10.1177/0269881108089582>
32. Lim M., Park D.Y., Kwon J.S., Joo Y.H., Hong K.S. Prevalence and clinical characteristics of obsessive-compulsive symptoms associated with atypical antipsychotics // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 27 (6). – Pp. 712–713. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31815a584c>
33. Grassi G., Poli L., Cantisani A. et al. Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder in schizophrenic patients treated with clozapine vs other atypical antipsychotics // *CNS Spectrums*. – 2014. – Vol. 19 (4). – Pp. 340–346. – <https://doi.org/10.1017/S1092852913000795>
34. Lin S.K., Su S.F., Pan C.H. Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive-compulsive symptoms // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2006. – Vol. 28 (3). – Pp. 303–307. – <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000211801.66569.80>
35. Doyle M., Chorcorain A.N., Griffith E., Trimble T., O'Callaghan E. Obsessive compulsive symptoms in patients with Schizophrenia on Clozapine and with obsessive compulsive disorder: A comparison study // *Comprehensive Psychiatry*. – 2014. – Vol. 55 (1). – Pp. 130–136. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.09.001>
36. Schirmbeck F., Esslinger C., Rausch F. et al. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Psychological Medicine*. – 2011. – Vol. 41 (11). – Pp. 2361–2373. – <https://doi.org/10.1017/S0033291711000419>
37. Bleakley S., Brown D., Taylor D. Does clozapine cause or worsen obsessive compulsive symptoms? An analysis and literature review // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 1 (6). – Pp. 181–188. – <https://doi.org/10.1177/2045125311425971>
38. Nassir Ghaemi S., Zarate C.A., Popli A.P., Pillay S.S., Cole J.D. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder?: A retrospective chart review // *Comprehensive Psychiatry*. – 1995. – Vol. 36 (4). – Pp. 267–270. – [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(95\)90071-3](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(95)90071-3)
39. De Haan L., Oekeneva A., Van Amelsvoort T., Linszen D. Obsessive-compulsive disorder and treatment with clozapine in 200 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders // *European Psychiatry*. – 2004. – Vol. 19 (8). – Pp. 524–524. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.09.022>
40. Grover S., Hazari N., Chakrabarti S., Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispecialty tertiary care centre // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 15. – Pp. 56–61. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.05.002>
41. Fonseka T.M., Richter M.A., Müller D.J. Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A review of the experimental literature // *Current Psychiatry Reports*. – 2014. – Vol. 16 (11). – Art. 510. – <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0510-8>
42. Schirmbeck F., Zink M. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A critical review // *Current Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 10 (1). – Pp. 88–95. – <https://doi.org/10.2174/157015912799362724>
43. Laroche D., Gaillard A. Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in schizophrenia patients under Atypical 2 Antipsychotics (AAPs): review and hypotheses // *Psychiatry Research Elsevier*. – 2016. – Vol. 246. – Pp. 119–128. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.09.031>
44. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (3). – Pp. 333–346. – [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00039-3](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00039-3)
21. Kim D.D., White R.F., Barr A.M., Honer W.G., Procyshyn R.M. Clozapine, elevated heart rate and QTc prolongation // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2018. – Vol. 43 (1). – Pp. 71–72. – <https://doi.org/10.1503/jpn.170135>
22. Tse L., Procyshyn R.M., Fredrikson D.H. et al. Pharmacological treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia and hypertension // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 29 (3). – Pp. 125–137. – <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000014>
23. Baker R.W., Chengappa K.N.R., Baird J.W. et al. Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1992. – Vol. 53 (12). – Pp. 439–442.
24. Patel B., Tandon R. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment // *American Journal of Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150 (5). – Art. 836. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.5.836a>
25. Patil J. V. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine // *American Journal of Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149 (2). – Art. 272. – <https://doi.org/10.1176/ajp.149.2.272a>
26. Haan L., Linszen D.H., Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (6). – Pp. 364–365. – DOI: 10.4088/JCP.v60n0603.
27. Beduin A.A.S., Swets M., Machielsens M., Korver N. Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73 (11). – Pp. 1395–1402. – <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07164>
28. Gürcan G., Şenol Ş.H., Yağcıoğlu A.E.A., Ertuğrul A. Clinical risk factors, phenomenology and the impact of clozapine induced obsessive compulsive symptoms // *Psychiatry Research*. – 2021. – Vol. 296. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113665>
29. Fernandez-Egea E., Worbe Y., Bernardo M., Robbins T.W. Distinct risk factors for obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48 (16). – Pp. 2668–2675. – <https://doi.org/10.1017/S003329171800017X>
30. Ertuğrul A., Yağcıoğlu A.E.A., Eni N., Yazici K.M. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2005. – Vol. 59 (2). – Pp. 219–222. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01362.x>
31. Mukhopadhyaya K., Krishnaiah R., Taye T. et al. Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern // *Journal of Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 23 (1). – Pp. 6–13. – <https://doi.org/10.1177/0269881108089582>
32. Lim M., Park D.Y., Kwon J.S., Joo Y.H., Hong K.S. Prevalence and clinical characteristics of obsessive-compulsive symptoms associated with atypical antipsychotics // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 27 (6). – Pp. 712–713. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31815a584c>
33. Grassi G., Poli L., Cantisani A. et al. Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder in schizophrenic patients treated with clozapine vs other atypical antipsychotics // *CNS Spectrums*. – 2014. – Vol. 19 (4). – Pp. 340–346. – <https://doi.org/10.1017/S1092852913000795>
34. Lin S.K., Su S.F., Pan C.H. Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive-compulsive symptoms // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2006. – Vol. 28 (3). – Pp. 303–307. – <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000211801.66569.80>
35. Doyle M., Chorcorain A.N., Griffith E., Trimble T., O'Callaghan E. Obsessive compulsive symptoms in patients with Schizophrenia on Clozapine and with obsessive compulsive disorder: A comparison study // *Comprehensive Psychiatry*. – 2014. – Vol. 55 (1). – Pp. 130–136. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.09.001>
36. Schirmbeck F., Esslinger C., Rausch F. et al. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Psychological Medicine*. – 2011. – Vol. 41 (11). – Pp. 2361–2373. – <https://doi.org/10.1017/S0033291711000419>
37. Bleakley S., Brown D., Taylor D. Does clozapine cause or worsen obsessive compulsive symptoms? An analysis and literature review // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 1 (6). – Pp. 181–188. – <https://doi.org/10.1177/2045125311425971>
38. Nassir Ghaemi S., Zarate C.A., Popli A.P., Pillay S.S., Cole J.D. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder?: A retrospective chart review // *Comprehensive Psychiatry*. – 1995. – Vol. 36 (4). – Pp. 267–270. – [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(95\)90071-3](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(95)90071-3)
39. De Haan L., Oekeneva A., Van Amelsvoort T., Linszen D. Obsessive-compulsive disorder and treatment with clozapine in 200 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders // *European Psychiatry*. – 2004. – Vol. 19 (8). – Pp. 524–524. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.09.022>
40. Grover S., Hazari N., Chakrabarti S., Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispecialty tertiary care centre // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 15. – Pp. 56–61. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.05.002>
41. Fonseka T.M., Richter M.A., Müller D.J. Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A review of the experimental literature // *Current Psychiatry Reports*. – 2014. – Vol. 16 (11). – Art. 510. – <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0510-8>
42. Schirmbeck F., Zink M. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A critical review // *Current Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 10 (1). – Pp. 88–95. – <https://doi.org/10.2174/157015912799362724>
43. Laroche D., Gaillard A. Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in schizophrenia patients under Atypical 2 Antipsychotics (AAPs): review and hypotheses // *Psychiatry Research Elsevier*. – 2016. – Vol. 246. – Pp. 119–128. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.09.031>
44. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (3). – Pp. 333–346. – [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00039-3](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00039-3)

45. Kim D.D., Barr A.M., Lu C. et al. Clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms and their management: A systematic review and analysis of 107 reported cases // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2020. – Vol. 89 (3). – Pp. 151–160. – <https://doi.org/10.1159/000505876>.
46. Poyurovsky M., Weizman A., Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Clinical characteristics and treatment // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18 (14). – Pp. 989–1010. – <https://doi.org/10.2165/00023210-200418140-00004>.
47. Kim D.D., Barr A.M., Honer W.G., Procyshyn R.M. Reversal of Dopamine supersensitivity as a mechanism of action of Clozapine // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2018. – Vol. 87 (5). – Pp. 306–307. – <https://doi.org/10.1159/000491700>.
48. Biondi M., Fedele L., Arcangeli T., Pancheri P. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment in schizophrenia and its positive response to clomipramine // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 1999. – Vol. 68 (2). – Pp. 111–112. – <https://doi.org/10.1159/000012321>.
49. Eales M.J., Layeni A.O. Exacerbation of obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine // *British Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 164 (5). – Pp. 687–688. – <https://doi.org/10.1192/bjp.164.5.687>.
50. Allen L. Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline // *American Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151 (7). – Pp. 1096b–1097. – <https://doi.org/10.1176/ajp.151.7.1096b>.
51. Cheung E.F. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with Clozapine in a patient with schizophrenia // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 35 (5). – Pp. 695–696. – <https://doi.org/10.1080/0004867010060526>.
52. Ke C.L., Yen C.F., Chen C.C. et al. Obsessive-compulsive symptoms associated with Clozapine and risperidone treatment: Three case reports and review of the literature // *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. – 2004. – Vol. 20 (6). – Pp. 295–301. – [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70121-4).
53. Englisch S., Esslinger C., Inta D., et al. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with Aripiprazole // *Clinical Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 32 (4). – Pp. 227–229. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31819cc8e6>.
54. Levkovitch Y., Kronenberg Y., Gaoni B. Can Clozapine trigger OCD? // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 1995. – Vol. 34 (3). – Art. 263. – <https://doi.org/10.1097/00004583-199503000-00005>.
55. Lemke N.T., Bustillo J.R. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in bipolar disorder // *American Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170 (8). – Pp. 930–930. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010144>.
56. Toren P., Samuel E., Weizman R. et al. Case study: Emergence of transient compulsive symptoms during treatment with Clothiapine // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 1995. – Vol. 34 (11). – Pp. 1469–1472.
57. Howland R.H. Chlorpromazine and obsessive-compulsive symptoms // *American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153 (11). – Art. 1503. – <https://doi.org/10.1176/ajp.153.11.1503a>.
58. Kellner M. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2010. – Vol. 12 (2). – Pp. 187–197. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.2/mkellner>.
59. Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. Serotonin receptors: Their key role in drugs to treat schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (7). – Pp. 1159–1172. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2003.09.010>.
60. Baxter L.R. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder // *Archives of General Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49 (9). – Art. 681. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820090009002>.
61. Мосолов С.Н. Обсессивно-компульсивное расстройство (диагностика, клиника, терапия). – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 56 с.
62. Denys D., de Vries F., Cath D. et al. Dopaminergic activity in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 23 (11). – Pp. 1423–1431. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.012>.
63. Katzman M.A., Bleau P., Blier P. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders // *BMC Psychiatry*. – 2014. – Vol. 14. – Art. S1. – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>.
64. Мосолов, С.Н. Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии обсессивно-компульсивного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 1. – С. 41–44.
65. Мосолов С.Н. Современные тенденции в терапии обсессивно-компульсивного расстройства: от научных исследований к клиническим рекомендациям // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова*. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 669–702.
66. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT 2 and D 2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (2). – Pp. 286–293. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.286>.
67. Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // *Современная терапия психических расстройств*. – 2018. – № 4. – С. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.47.21794>.
68. Tanahashi S., Yamamura S., Nakagawa M., Motomura E., Okada M. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial d-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 165 (5). – Pp. 1543–1555. – <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01638.x>.
69. Cai J., Zhang W., Yi Z. et al. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms // *Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 230 (1). – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3137-2>.
70. Ryu S., Oh S., Cho E.Y. et al. Interaction between genetic variants of DLGAP3 and SLC1A1 Affecting the risk of atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2011. – Vol. 156 (8). – Pp. 949–959. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31242>.
45. Kim D.D., Barr A.M., Lu C. et al. Clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms and their management: A systematic review and analysis of 107 reported cases // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2020. – Vol. 89 (3). – Pp. 151–160. – <https://doi.org/10.1159/000505876>.
46. Poyurovsky M., Weizman A., Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Clinical characteristics and treatment // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18 (14). – Pp. 989–1010. – <https://doi.org/10.2165/00023210-200418140-00004>.
47. Kim D.D., Barr A.M., Honer W.G., Procyshyn R.M. Reversal of Dopamine supersensitivity as a mechanism of action of Clozapine // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2018. – Vol. 87 (5). – Pp. 306–307. – <https://doi.org/10.1159/000491700>.
48. Biondi M., Fedele L., Arcangeli T., Pancheri P. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment in schizophrenia and its positive response to clomipramine // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 1999. – Vol. 68 (2). – Pp. 111–112. – <https://doi.org/10.1159/000012321>.
49. Eales M.J., Layeni A.O. Exacerbation of obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine // *British Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 164 (5). – Pp. 687–688. – <https://doi.org/10.1192/bjp.164.5.687>.
50. Allen L. Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline // *American Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151 (7). – Pp. 1096b–1097. – <https://doi.org/10.1176/ajp.151.7.1096b>.
51. Cheung E.F. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with Clozapine in a patient with schizophrenia // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 35 (5). – Pp. 695–696. – <https://doi.org/10.1080/0004867010060526>.
52. Ke C.L., Yen C.F., Chen C.C. et al. Obsessive-compulsive symptoms associated with Clozapine and risperidone treatment: Three case reports and review of the literature // *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. – 2004. – Vol. 20 (6). – Pp. 295–301. – [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70121-4).
53. Englisch S., Esslinger C., Inta D., et al. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with Aripiprazole // *Clinical Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 32 (4). – Pp. 227–229. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31819cc8e6>.
54. Levkovitch Y., Kronenberg Y., Gaoni B. Can Clozapine trigger OCD? // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 1995. – Vol. 34 (3). – Art. 263. – <https://doi.org/10.1097/00004583-199503000-00005>.
55. Lemke N.T., Bustillo J.R. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in bipolar disorder // *American Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170 (8). – Pp. 930–930. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010144>.
56. Toren P., Samuel E., Weizman R. et al. Case study: Emergence of transient compulsive symptoms during treatment with Clothiapine // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 1995. – Vol. 34 (11). – Pp. 1469–1472.
57. Howland R.H. Chlorpromazine and obsessive-compulsive symptoms // *American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153 (11). – Art. 1503. – <https://doi.org/10.1176/ajp.153.11.1503a>.
58. Kellner M. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2010. – Vol. 12 (2). – Pp. 187–197. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.2/mkellner>.
59. Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. Serotonin receptors: Their key role in drugs to treat schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (7). – Pp. 1159–1172. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2003.09.010>.
60. Baxter L.R. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder // *Archives of General Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49 (9). – Art. 681. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820090009002>.
61. Mosolov S.N. Обсессивно-компульсивное расстройство (диагностика, клиника, терапия). – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 56 с.
62. Denys D., de Vries F., Cath D. et al. Dopaminergic activity in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 23 (11). – Pp. 1423–1431. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.012>.
63. Katzman M.A., Bleau P., Blier P. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders // *BMC Psychiatry*. – 2014. – Vol. 14. – Art. S1. – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>.
64. Mosolov, S.N. Alfimov P.V. Algorithm biologicheskoi terapii obsessivno-kompul'sivnogo rasstroivstva // *Sovremennaa Terapiia Psichicheskikh Rasstroivstv*. – 2013. – № 1. – С. 41–44.
65. Mosolov S.N. Sovremennye tendentsii v terapii obsessivno-kompul'sivnogo rasstroivstva: ot nauchnykh issledovaniy k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskii metody terapii psichicheskikh rasstroivstv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova*. – М.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – С. 669–702.
66. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT 2 and D 2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (2). – Pp. 286–293. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.286>.
67. Mosolov S.N. Psichozii dofaminovoi giperchuvstvitel'nosti na sovremennom etape antipsichoticheskoi farmakoterapii shizofrenii: chtu nuzhno znat' praktikuyushchemu vrachu // *Sovremennaa Terapiia Psichicheskikh Rasstroivstv*. – 2018. – № 4. – С. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.47.21794>.
68. Tanahashi S., Yamamura S., Nakagawa M., Motomura E., Okada M. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial d-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 165 (5). – Pp. 1543–1555. – <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01638.x>.
69. Cai J., Zhang W., Yi Z. et al. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms // *Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 230 (1). – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3137-2>.
70. Ryu S., Oh S., Cho E.Y. et al. Interaction between genetic variants of DLGAP3 and SLC1A1 Affecting the risk of atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2011. – Vol. 156 (8). – Pp. 949–959. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31242>.

71. Lopez-Gil X., Artigas F., Adell A. Unraveling Monoamine receptors involved in the action of typical and atypical antipsychotics on glutamatergic and serotonergic transmission in prefrontal cortex // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16 (5). – Pp. 502–515. – <https://doi.org/10.2174/138161210790361416>
72. Schirmbeck F., Mier D., Esslinger C. et al. Increased orbitofrontal cortex activation associated with "pro-obsessive" antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2015. – Vol. 40 (2). – Pp. 89–99. – <https://doi.org/10.1503/jpn.140021>
73. Micalef J., Blin O. Neurobiology and clinical pharmacology of obsessive-compulsive disorder // *Clinical Neuropharmacology*. – 2001. – Vol. 24 (4). – Pp. 191–207. – <https://doi.org/10.1097/00002826-200107000-00002>
74. Graybiel A.M., Rauch S.L. Toward a Neurobiology of obsessive-compulsive disorder // *Neuron*. – 2000. – Vol. 28 (2). – Pp. 343–347. – [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00113-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00113-6)
75. Kang S., Noh H.J., Bae S.H. et al. Clozapine generates obsessive compulsive disorder-like behavior in mice // *Molecular Brain*. – 2020. – Vol. 13 (1). – Art. 84. – <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00621-5>
76. Peters B., de Haan L. Remission of schizophrenia psychosis and strong reduction of obsessive-compulsive disorder after adding Clozapine to Aripiprazole // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2009. – Vol. 33 (8). – Pp. 1576–1577. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2009.09.013>
77. Алфимов П.В., Колюцкая Е.В., Букреева Н.Д. и др. Обсессивно-компульсивное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание / Минздрав РФ. – М., 2021. – 100 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/650_1 (дата обращения 20.06.2023).
78. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 118–134. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086296>
79. Poyurovsky M., Hermesh H., Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients // *Clinical Neuropharmacology*. – 1996. – Vol. 19 (4). – Pp. 305–313. – <https://doi.org/10.1097/00002826-199619040-00003>
80. Poyurovsky M., Koran L.M. Obsessive-compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD: diagnostic dilemmas and therapeutic implications // *Journal of Psychiatric Research*. – 2005. – Vol. 39 (4). – Pp. 399–408. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.09.004>
81. Gaebler A.J., Haen E., Omar N., et al. Lower sertraline plasma concentration in patients co-medicated with clozapine – Implications for pharmacological augmentation strategies in schizophrenia // *Pharmacology Research & Perspectives*. – 2023. – Vol. 11 (2). – <https://doi.org/10.1002/prp2.1065>
82. Edinoff A.N., Fort J.M., Woo J.J., et al. Selective Serotonin reuptake inhibitors and Clozapine: Clinically relevant interactions and considerations // *Neurology International*. – 2021. – Vol. 13 (3). – Pp. 445–463. – <https://doi.org/10.3390/neurolint13030044>

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				

О концепции тревожных расстройств на рабочем месте, ее теоретических основаниях и эмпирической проверке

Н.Г. Гаранян¹, А.В. Шарапова^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Настоящий литературный обзор посвящен рассмотрению концепции тревожных расстройств на рабочем месте, предложенной немецкими авторами Б. Мушалла и М. Линденом. Актуальность этих разработок диктуется ростом числа случаев психического неблагополучия, связанных с профессиональной занятостью. Особую актуальность вопросы психического здоровья на рабочем месте приобрели в условиях пандемии COVID-19. Настоящая статья призвана решить следующие задачи: 1) представить характеристики рабочих мест, способные провоцировать тревогу; 2) изложить тезисы концепции тревоги и тревожных расстройств на рабочем месте; 3) представить диагностические критерии фобии рабочего места; 4) описать основные результаты клинико-психологических исследований этого феномена. На основе совокупности полученных результатов сформулирован ряд практических рекомендаций для диагностики и психотерапии тревожных расстройств на рабочем месте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревога на рабочем месте, тревожные расстройства, психическое здоровье, профессиональная успешность

БЛАГОДАРНОСТИ: Авторы благодарят Б. Мушалла за разрешение на перевод и использование шкалы тревоги на рабочем месте, а также за консультирование по результатам.

КОНТАКТ: Гаранян Наталья Георгиевна, garanian@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1227-2682
Шарапова Алёна Викторовна, alena.v.sharapova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8222-511X

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Гаранян Н.Г., Шарапова А.В. О концепции тревожных расстройств на рабочем месте, ее теоретических основаниях и эмпирической проверке // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 32–40. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.18.96.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

About the Concept of Anxiety Disorders in the Workplace, its Theoretical Foundations and Empirical Testing

N.G. Garanian¹, A.V. Sharapova^{1, 2}

¹ Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia

² Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Department of Public Health, Moscow, Russia

SUMMARY

This article introduces the reader to the main ideas of German authors B. Mushalla and M. Linden, who created the interdisciplinary concept of anxiety disorders in the workplace. The relevance of these developments is explained by the growth of cases of mental disorders associated with professional employment. Particular relevance of mental health in the workplace was acquired in the context of the COVID-19 pandemic. This article aimed to: 1) present the characteristics of jobs that can provoke anxiety; 2) state theses of the concept of anxiety and anxious disorders in the workplace of German authors; 3) represent the diagnostic criteria for the phobia of the workplace; 4) describe the main results of clinical and psychological studies of this phenomenon. According to the obtained results, a number of practical recommendations were formulated for the diagnosis and psychotherapy of anxiety disorders in the workplace.

KEY WORDS: workplace anxiety, professional successfulness, emotional distress, mental health

ACKNOWLEDGEMENTS: The authors are grateful B. Muschalla for permission to translation and use the Job-Anxiety Scale (JAS) and the consultation on the results.

CONTACTS: Garanian Natalia Georgievna, garanian@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1227-2682
Sharapova Alena Viktorovna, alena.v.sharapova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8222-511X

CITATION: Garanian N.G., Sharapova A.V. About the concept of anxiety disorders in the workplace, its theoretical foundations and empirical testing // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 3. – Pp. 32–40. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.18.96.004 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

В начале XXI в. тревожные расстройства (ТР) стали самой распространенной по численности категорией психических заболеваний: примерно одна треть населения развитых стран переживает ТР в течение жизни [1]. Данные эпидемиологических исследований показывают, что это явление сопряжено с большими издержками и рисками.

1. Как правило, ТР манифестируют рано (в детстве, подростковом возрасте или в период ранней зрелости), достигают пика в среднем возрасте и имеют тенденцию к снижению у пожилых людей. Более всего ими оказываются затронуты лица трудоспособного возраста, нередко переживающие социальную и трудовую дезадаптацию [1].

2. Тревожные расстройства связаны с усиленным потреблением ресурсов здравоохранения и в целом создают колоссальное экономическое бремя для общества. В Европейском Союзе эта категория расстройств определяет большую пропорцию глобального экономического бремени болезни. При некоторых ТР потери трудовых дней выше, чем для часто встречающихся заболеваний типа диабета [2].

3. По результатам лонгитюдных исследований ТР являются хроническими формами заболеваний; страдание пациентов может длиться годами и даже десятилетиями. В нидерландском проекте NESDA 45 % включенных в наблюдение пациентов с ТР демонстрировали признаки хронификации, и лишь половина из них получала лечение [3].

4. Несмотря на существование детализированных клинических руководств, трудности своевременной диагностики ТР отмечаются даже в странах с развитой службой охраны психического здоровья [4]. Ситуация в нашей стране также далека от благополучной: по данным Российского общества психиатров, отечественные психиатры по сравнению с зарубежными значительно реже диагностируют ТР, при этом наибольшие трудности возникают в распознавании генерализованного тревожного расстройства (ГТР) [5, 6]. В свете этих тенденций своевременная диагностика и адекватная терапия ТР становятся задачами первоочередной важности.

Закономерно, что параллельно с осознанием эпидемиологических рисков происходит беспрецедентный рост числа исследований ТР в рамках различных научных подходов. В психиатрии произошел пересмотр клинической типологии и диагностических критериев ТР; в результате масштабных преобразований в DSM-5 число расстройств, которые в DSM-IV определялись как тревожные, возросло с 12 до 27. В когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ) были разработаны когнитивные модели и высоко эффективные подходы к лечению основных ТР [7]. В психодинамическом подходе, где тревога всегда выступала в роли центрального понятия, были разработаны лечебные протоколы для отдельных видов ТР – панического расстройства с агорафобией, социальной фобии и ГТР, а также унифицированный трансдиагностический протокол, основанный на идеях экспрессивно-поддерживающей терапии Л. Люборского [8].

Концепция тревоги и тревожных расстройств на рабочем месте немецких авторов М. Линдена

и Б. Мушала, созданная в начале 2000-х годов, вписывается в этот научный контекст. Настоящая статья нацелена на решение следующих задач: 1) представить характеристики рабочих мест, способные провоцировать тревогу; 2) отразить наиболее важные положения предложенной немецкими авторами концепции тревоги и ТР на рабочем месте; 3) представить диагностические критерии фобии рабочего места; 4) описать основные результаты клинико-психологических исследований этого феномена.

Психическое здоровье в процессе труда стало предметом медико-психологических исследований задолго до работ немецких ученых. Стресс, выгорание, депрессия и тревога на рабочем месте, а также влияние этих состояний на профессиональную деятельность – частые темы научных статей [9–12]. Актуальность этих разработок диктуется ростом случаев психического неблагополучия, связанных с профессиональной занятостью. Например, согласно британским статистическим данным, в 2008/09 гг. 414 000 работников сообщали о стрессе, депрессии или сильной тревоге в связи с работой; в 2018/19 гг. их число возросло до 602 000, в 2019/20 гг. – до 828 000. В большей мере затронутыми этой тенденцией оказались работники энергетической отрасли, государственного управления, обороны, здравоохранения и социальной работы (в порядке возрастания). В качестве основных факторов рабочего места, провоцирующих переживания стресса, депрессии и тревоги, были названы перегрузки, сжатые сроки выполнения заданий, чрезмерная ответственность и недостаток поддержки от руководства [13].

По мнению некоторых авторов, эмоциональное неблагополучие на рабочих местах может приобретать характер эпидемии в силу мобильности сотрудников современного бизнеса. Результаты 12-летнего датского лонгитюда с участием 250 000 сотрудников компаний показывают: когда организации нанимают специалистов из «нездоровых» компаний (с высокими показателями психических расстройств), они «имплантируют» депрессивные, тревожные и стрессовые расстройства в свои рабочие коллективы по механизму «социального заражения» [14].

Особую актуальность вопросы психического здоровья на рабочем месте приобрели в условиях пандемии COVID-19. Итальянские психологи осуществили метаанализ 35 исследований, уточняющих влияние этого фактора на показатели депрессии, тревоги, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и нарушений сна у работников различных производственных сфер. Результаты показывают, что характерные для этого времени обстоятельства (приостановление профессиональной деятельности, небезопасность нахождения на рабочем месте, длительные периоды изоляции, перспектива потери дохода, неопределенность будущего) значительно ухудшили психологическое состояние трудящихся; эти эффекты особенно отчетливо наблюдаются среди работников здравоохранения, мигрантов рабочих специальностей и в целом более молодых сотрудников с высшим образованием [15–17]. Многие авторы ожидают «эхо-пандемии», во время которой возможен экспоненциальный рост проблем, связанных с психическим здоровьем [18, 19].

Размышляя над достижениями в изучении профессионального здоровья и масштабными преобразованиями в классификации ТР, немецкие авторы поднимают закономерный вопрос: «Нужно ли выделять тревожные состояния и расстройства на рабочем месте в качестве самостоятельного феномена?» Уникальный опыт их работы в отделениях психосоматической реабилитации показывает, что тревожные расстройства, связанные с рабочим местом, часто становятся грозными хроническими состояниями с тяжелыми последствиями в виде длительного нахождения на больничных листах вплоть до полной утраты трудоспособности. Б. Мушалла и М. Линден подвергают критике большинство подходов к проблеме психического здоровья на рабочем месте за предпочтение «оперировать общими понятиями депрессии, стресса и тревоги, без определения этих состояний как специфических расстройств, связанных с определенной жизненной сферой (*domain specific disorder*)» [20, с. 12]. Они последовательно отстаивают необходимость выделить категории «тревожных расстройств, связанных с рабочим местом» и «фобии рабочего места» в качестве новых клинических понятий, требующих изучения с позиций дифференциальной диагностики [20].

В качестве стартовой точки для представления оригинальных взглядов немецкими авторами выбран анализ рабочих мест как комплекса стимулов, потенциально способных провоцировать тревогу. Признавая высоко положительное влияние работы на благополучие человека (посредством социальной поддержки, укрепления идентификации и самооценки), они описывают различные механизмы, порождающие тревогу в процессе труда. Так, профессиональная деятельность сопряжена с требованиями, которые касаются достижений и стандартов, что предполагает возможность неудач и служит стимулом для тревоги. Реальный дефицит компетентности, повышающий риск неупреждения, и даже ее воображаемая нехватка могут сильно беспокоить сотрудника. Актуальным примером становятся переживания, связанные с так называемыми технологическими изменениями, вытесняющими навыки (*skill displacing technological change*). Термин обозначает изменение используемых на рабочих местах технологий, когда навыки сотрудников устаревают [21]. В этом случае возрастает риск потери занятости и перемещения на новое рабочее место, где старые навыки все еще востребованы, но существенно меньше вознаграждаемы [22, 23]. Технологические страхи распространены среди сотрудников старшего возраста, у которых пользование компьютером может сопровождаться стрессовыми реакциями – физиологическим возбуждением, соматическими жалобами и гневом [24].

Рабочие места, как правило, имеют иерархическую структуру, что предполагает существование старших по должности, обязанности которых заключаются в инструктировании, супервизировании и оценке сотрудников. Перспектива получить вознаграждение или наказание делает контакты с начальством потенциальным источником тревоги. Конкуренция среди коллег может также восприниматься как угрожающее явление. Кого продвинут по служебной лестнице? Кто займет лидирующие места? Кому достанется лучшее помещение? Кто будет выполнять неприятную и малопрестижную

работу? Решение этих вопросов часто сопровождается социальными конфликтами, вызывающими интенсивный страх. Практика электронных коммуникаций сопряжена с риском не только социальной изоляции, но и ошибочного понимания сотрудниками друг друга, что также служит поводом для конфликтов, раздражения и страхов. Обязательность коллегиальных взаимодействий, например, в виде участия в рабочих совещаниях или разделения офисного помещения с другими сотрудниками, делает разногласия на рабочем месте длительными и особенно стрессогенными. По наблюдениям Б. Мушалла, пациенты отделения психосоматической реабилитации часто сообщают, что переживали буллинг со стороны коллег или начальников на своем рабочем месте. Опыт такого рода характерен для пациентов с самыми высокими показателями по шкалам депрессии и тревоги [25].

Деятельность многих профессиональных групп сопряжена с реальной опасностью. Работа на строительных площадках, в банковской сфере, полиции и армии, деятельность учителей и работников здравоохранения (особенно в сфере ургентной медицины и психиатрии) содержит высокий «потенциал угрозы». Исследование 44 работников, получивших компенсационные выплаты по ущербу в результате стрессогенного события на рабочем месте, отчетливо показало – ПТСР на рабочем месте является тяжелым, комплексным и инвалидизирующим состоянием, требующим тщательного изучения. Большинство этих работников (82 %) оказались лично вовлеченными в стрессогенное событие; более половины из них пережили вооруженное ограбление, 38 % – вредоносное физическое или вербальное воздействие, не связанное с ограблениями. 93 % этих лиц получали психологическую или психиатрическую помощь, но только 43 % из них смогли вернуться на прежнее место работы [26].

Особенно высок риск по развитию симптомов ПТСР у медицинских работников, трудящихся в условиях пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19). Ведущая роль в их возникновении закрепила за собой переменная, как «уровень экспозиции» к угрозе – например, работа в палатах повышенного риска или на «передовой» во время вспышек коронавируса. Вторым по значимости фактором стала их профессиональная роль. Последнее исследование 1257 врачей и медицинских сестер специализированного стационара показало, что у медицинских сестер увеличен риск развития ПТСР и его отдельных симптомов, поскольку они вступают с пациентами в более длительный контакт и тем самым имеют самую продолжительную экспозицию к зараженным [27].

Помимо стрессогенных событий в развитие тревоги на рабочем месте могут вносить вклад и другие средовые факторы. Получил широкое распространение «синдром здания, вызывающего заболевание» (*sick building syndrome, SBS*) – спектр симптомов плохого самочувствия, таких как раздражение слизистых оболочек, астма, нейротоксические эффекты, расстройства желудочно-кишечного тракта, сухость кожи, чувствительность к запахам, которые могут появляться у людей в офисных и общественных зданиях, школах и больницах [28].

Наконец, профессиональная деятельность может быть сопряжена с переживаниями экзистенциальной

угрозы. Для многих людей рабочее место является основой материального благополучия; перспектива его потери создает угрозу их существованию и становится источником тревоги. Австралийское исследование показывает, что лица, потерявшие заработок в условиях пандемии COVID-19, находились в худшем состоянии психического и физического здоровья, чем их сограждане, сохранившие рабочие места [29]. В этом свете кажутся психологически понятными данные, полученные в США, Великобритании и Израиле: во время коронавирусной инфекции тревога экономического содержания не менее интенсивна, чем страх за здоровье [30]. Более того, согласно прогнозам развития событий, связанных с COVID-19, финансовые потери и нестабильность занятости станут длительно действующими факторами, способными подрывать психическое здоровье трудящихся [31]. Потеря работы страшит не только обнищанием; многие активно работающие лица формируют «Я-концепцию» и обретают социальный статус через профессиональную идентичность (*work identity*). Перспектива утратить рабочее место будет страшить их в силу наступающих впоследствии нарциссических травм и кризисов идентичности [32].

Ключевые идеи концепции М. Линдена и Б. Мушалла

Интеграция клинической и организационной психологии

Концепция немецких авторов нацелена на «создание интерфейса между психиатрией, клинической и организационной психологией» [20, с. 3]. Если последняя изучает связь стрессовых реакций с производственными условиями, то клинический подход предлагает дифференциальную оценку симптомов, развивающихся на рабочих местах, с опорой на критерии, традиционно применяемые в диагностике психических расстройств [33]. Например, автор монографии «Страх на работе» (“Angst im Job”) Кристиан Киттнер предложил классифицировать «типичные виды тревоги на работе» по содержанию переживаний и объектов-триггеров, выделив экзистенциальные страхи по поводу утраты работы, старения и заболеваний, социальные страхи перед коллегами и начальством и страхи в связи с достижениями (возможных изменений, конкуренции ответственности, переработок, неуспеха) [34].

В отличие от подхода К. Киттнера, М. Линден и Б. Мушалла рассматривают тревожные состояния в процессе труда не только на основе их содержания и контекста, но и в зависимости от симптоматических характеристик. Их концепция тревожных расстройств на рабочем месте родилась в немецких клиниках психосоматической реабилитации, нацеленных на реинтеграцию пациентов в профессиональную деятельность. В эти учреждения госпитализируются пациенты в связи с длительными больничными листами; программа включает сеансы индивидуальной и групповой терапии, которые проводятся психотерапевтами в сотрудничестве со спортивными терапевтами, социальными работниками и ведущими эрготерапии.

Специфичность тревожных состояний на рабочем месте

Международные классификации (DSM, МКБ) предлагают критерии диагностики ТР вне соотношения с конкретными обстоятельствами жизни человека. М. Линден и Б. Мушалла отстаивают существование так называемых доменно специфических расстройств, связанных с определенными условиями или жизненной сферой, на которую они, в свою очередь, оказывают сильное влияние. Тревожные состояния в процессе труда следует отличать от традиционно выделяемых ТР в силу ряда причин:

- их диагностика требует специальных методов, хотя они могут обманчиво совпадать с симптомами традиционно выделяемых ТР;
- стоимость этих состояний для организаций и общества особенно велика, поскольку они сопряжены с субъективным страданием в процессе труда, снижением его продуктивности и безопасности;
- новые категории имеют самостоятельное клиническое значение независимо от того, как они развиваются и манифестируют (в виде первичной психологической проблемы или вторичного симптома при ранее существовавшем расстройстве).

По данным пилотажного исследования, у одних пациентов тревога на рабочем месте сочеталась с традиционно выделяемыми психическими расстройствами, у других выступала в роли изолированного феномена. В группе из 230 пациентов психосоматической реабилитации 56 % имели традиционные психиатрические диагнозы и выраженные проблемы на рабочем месте; 35 % демонстрировали сочетание ТР и тревоги на рабочем месте. Важная находка заключалась в обнаружении 23 % пациентов, которые не имели коморбидного диагноза и сообщали только о тревоге в связи с работой, но не в жизни в целом [20].

Специфичность тревоги на рабочем месте получила подтверждение еще в нескольких исследовательских циклах. В группе из 190 пациентов ортопедического и психосоматического отделений реабилитационного госпиталя изучался вопрос о том, как общая личностная тревожность (опросник Спилберга, STAI-T) [35] и тревога на рабочем месте (Шкала тревоги на рабочем месте, JAS) [36] связаны с социодемографическими показателями, длительностью больничных листов и опытом безработицы. Между этими формами тревоги была установлена корреляция, однако паттерны их связей с другими переменными сильно различались. Показатели STAI-T демонстрировали отрицательную корреляцию с возрастом, тревога на рабочем месте была независима от возраста. Женщины отличались от мужчин более высокими показателями тревожности как личностной черты, но не имели более высоких показателей тревоги на рабочем месте. Отсутствие гендерных различий показывает: тревога на рабочем месте в меньшей степени зависит от личности и в большей степени определяется ситуацией (т. е. характером работы). Безработные достоверно отличались более высоким уровнем тревоги на рабочем месте, при этом корреляция между длительностью безработицы и личностной тревожностью не установлена. Все показатели

шкалы JAS значимо коррелировали с длительностью пребывания на больничном листе, для STAI-T такая связь не определялась [37].

В другом исследовании участвовали 154 работающих пациента с депрессивными и тревожными расстройствами; оценивалась тяжесть психопатологических симптомов по шкале SCL-90-r Derogatis [38], а также показатели воспринимаемой социальной поддержки на работе и за ее пределами. Многомерный опросник социальной поддержки М. Линдена (Multidimensionaler Sozialkontakt Kreis Interviewform, MuSK) определяет уровень воспринимаемой поддержки / критики / отвержения со стороны проживающих с испытуемым в доме лиц, расширенной семьи, друзей, партнеров по досугу, соседей и коллег [39]. Сравнивали группы пациентов с низким, умеренным, высоким и очень высоким уровнями тревоги на рабочем месте. Значимые межгрупповые различия были зафиксированы только для воспринимаемой социальной поддержки в сфере работы. Установлена закономерность: чем больше пациенты ощущают «перегрузки, критики и отвержения» от коллег, чем меньше на их долю выпадает «успокоения и поощрения» (эмоциональной поддержки), тем выше уровень их тревоги на рабочем месте. По параметрам социальной поддержки вне работы межгрупповые различия отсутствовали. Параметр «критика, перегрузка, отвержение» со стороны друзей оставался единственным фактором, умеренно связанным с индексом тяжести общей симптоматики по SCL-90-r.

Совокупность этих фактов отражает конвергентную валидность и специфичность конструкта «тре-

вога на рабочем месте». Клиническая целесообразность его отделения как от личностной тревожности, так и от общей тяжести симптомов, представляется бесспорной [25].

Гетерогенность тревожных расстройств на рабочем месте

М. Линден и Б. Мушалла описывают несколько вариантов тревоги на рабочем месте, допуская их различное влияние на трудовой процесс. Эмоциональные, физиологические, когнитивные и поведенческие симптомы новых категорий в значительной степени совпадают с критериями традиционно выделяемых ТР; специфичность заключается в том, что они возникают и развиваются в особом жизненном контексте – на рабочем месте (см. таблицу).

Надежным средством диагностики описанных выше тревожных состояний в процессе труда стали Шкала тревоги на рабочем месте (JAS) и структурированное интервью MINI-WAI [20, 36].

Среди пациентов психосоматической реабилитации ТР на рабочем месте распределялись следующим образом: во всех видах профессиональных учреждений чаще других встречалось ГТР (30,4 %), за ним шла тревога неэффективности (26 %), ипохондрическая тревога встречалась у 18,2 % мужчин и у 6,7 % женщин. Специфическая социальная фобия встречалась чаще (в 17 % случаев), чем неспецифическая (5,7 %). Связанное с рабочим местом ПТСР было редким явлением. 24,3 % пациентов имели диагноз одного ТР, связанного с работой, 29 %

Таблица. Дифференциальные диагнозы тревожных состояний на рабочем месте и фобии рабочего места [40, с. 22]

Table. Differential diagnosis of workplace anxiety and workplace phobia [40, p. 22]

Описываемые тревожные состояния на рабочем месте характеризуются субъективным переживанием сильного страдания и/или ограничениями продуктивности производственной деятельности. Нарушения участия в работе в форме избегания (кратковременные отлучки, пребывание на больничном листе, экстренное покидание рабочего места) могут быть следствием каждого из этих тревожных состояний.
Посттравматическое стрессовое расстройство на рабочем месте (связанное с работой ПТСР)
Индивид пережил особое событие на рабочем месте, которое создало острую угрозу его жизни или жизни другого человека. Имеют место повторяющиеся интрузивные воспоминания, сосуществующие с наплывами тревоги. Индивид избегает опасных ситуаций и всего, что напоминает о событии. Также присутствуют физиологические симптомы и признаки активации вегетативной нервной системы; индивид демонстрирует склонность к легко возникающему испугу и страдает от эмоциональной сверхчувствительности при восприятии.
Расстройство адаптации на рабочем месте с аффектом тревоги (связанное с работой расстройство адаптации)
Индивид пережил особое стрессогенное событие на рабочем месте (не угрожающее жизни), которое породило постоянную тревогу или ощущение угрозы. Такие события могут быть связаны с изменениями в рабочем окружении (коллег или начальника), поведением кого-то из них, изменениями в структуре предприятия или содержания труда. Индивид страдает от неспецифических проявлений тревоги, включая соматические симптомы, со времени этого события.
Специфическая социальная фобия на рабочем месте
Предполагает страхи перед взаимодействиями с кем-то из старших по должности или клиентами, сосуществующие с отчетливыми признаками избегания именно этих контактов. При встрече с этими лицами или даже при мысли о них развиваются фобические симптомы в виде физиологического возбуждения, переживаний тревоги и опасности. Симптомы вызывают выраженное эмоциональное страдание или поведение избегания. Симптомы ограничены производственной сферой и этими лицами. Часто данный вид социальной тревожности развивается в связи с опытом моббинга.
Неспецифическая социальная фобия на рабочем месте
Неспецифическая тревога, касающаяся возможности быть наблюдаемым другими в процессе труда, что-то выполнять на глазах у коллег, выступать с речью, или тревога взаимодействий в целом. Индивид проявляет склонность к избеганию социальных ситуаций. Когда он попадает в такие ситуации или просто думает о них, появляются симптомы тревоги. Эти ситуации создают выраженное эмоциональное бремя или поведение избегания. Переживания связаны исключительно с лицами на работе.
Ситуационная тревога на рабочем месте
Специфическая тревога относительно конкретных мест или ситуаций на рабочем месте или определенных рабочих обязанностей, например, работы на компьютере, вычислений, подъемов на высоту. Индивид стремится избежать этих ситуаций или мест. Когда он все же сталкивается с ними или просто думает о них, возникают когнитивные и/или физиологические симптомы тревоги. Симптомы сопряжены со значительным эмоциональным бременем или избегающим поведением. Симптомы ограничены специфическими ситуациями на рабочем месте.

Ипохондрическая тревога на рабочем месте
Мысли и страхи на тему ущерба для здоровья или физических повреждений на производстве вследствие условий труда и характеристик рабочей среды. Сопровождаются чрезмерной склонностью к наблюдению за физиологическими проявлениями и условиями работы (температура, стресс, шум).
Тревога неэффективности на рабочем месте
Тревога по поводу неэффективности на работе обозначает страх не достичь нужного результата, сделать ошибку, пережить неуспех на работе. Это также тревога по поводу изменений на работе или в производственном функционале. К ним также относятся и страхи по поводу здоровья. Последние означают страхи снизить результат работы по причине соматического заболевания, вследствие чего снижается продуктивность.
Генерализованная тревожность на рабочем месте (беспокойство, связанное с тревогой)
Постоянное беспокойство относительно повседневных дел и незначительных пустяков на работе; о том, что может произойти самое плохое, постоянная озабоченность производственными проблемами даже в свободное от работы время и ограничение других видов деятельности по причине беспокойства о работе. Связанные с работой опасения за будущее и существование – особая тема беспокойства. Могут сосуществовать со страхами за выживание и постоянным беспокойством по поводу потери работы и, как следствие, социального статуса и финансовой безопасности.
Фобия рабочего места
Отчетливое чувство страха в связи с работой как местом нахождения, отчетливые признаки избегания этого места. Когда конфронтации с пугающими стимулами избежать невозможно или просто при мыслях о них появляются эмоциональные и физиологические симптомы тревоги, например, мысли о том, как выбраться из ситуации, чувство опасности, усиленное сердцебиение, дрожь, потение, волны холода или жара, сдавливание за грудиной и т. д. Эти симптомы связаны с местом работы и, таким образом, являются доменно-специфическими.

страдали от двух или трех расстройств такого рода, 4,7 % соответствовали критерию четырех или пяти ТР на рабочем месте. Пациенты с фобией рабочего места имели в среднем 2,5 коморбидных диагноза ТР на рабочем месте; для пациентов, не страдающих фобической тревогой, аналогичный показатель составил 1,9.

Анализ профессиональных групп показал, что 30 % сотрудников здравоохранения страдают от тревоги неэффективности. У работников образования и культуры реже других групп развиваются опасения такого рода. О травматическом событии с последующим ПТСР на рабочем месте сообщали пациенты, работающие на производствах, в сфере технологий и здравоохранении. Специфическая социальная фобия с наибольшей частотой встречалась в сфере администрирования и среди офисных сотрудников, и реже всего – среди работников производственной и технологической сфер. Ипохондрическая тревога в связи с трудом играет менее важную роль, чем другие виды тревоги, однако 15 % пациентов, работающих в сфере образования и технологий, высказывают стойкие опасения за здоровье из-за профессиональных вредностей.

Влияние тревожных расстройств на качество работы

Влияние тревоги на производственную деятельность оценивается по двум параметрам: 1) нарушение способности выполнять работу (*work performance disorder*), подразумевающее трудности в выполнении рабочих обязанностей, снижение продуктивности, формальное присутствие на рабочем месте (презентеизм); 2) нарушение способности участвовать в работе (*work participation disorder*), т. е. своевременно прибыть на рабочее место и присутствовать в течение рабочего дня независимо от адекватности выполнения обязанностей (абсентеизм) [41]. Диапазон тяжести описанных нарушений может варьироваться от краткосрочных отлучек с работы или пребывания на больничном листе вплоть до утраты работы вследствие симптомов и сниженной продуктивности.

По оценкам Б. Мушалла, пациенты с ипохондрической тревогой на рабочем месте и социальной фобией реже всех сообщали о склонности перерабатывать. Они чаще других пациентов делегировали свои обязанности другим коллегам, что также было характерно для пациентов с фобией рабочего места. Пациенты с генерализованной тревогой чаще всех работали сверхурочно, чтобы компенсировать ограничения, вызываемые симптомами. При тревоге неэффективности, ипохондрических страхах на рабочем месте и расстройстве адаптации имелись выраженные трудности своевременного прихода и нахождения на рабочем месте. В рамках стационара психосоматической реабилитации пациенты с ТР, связанными с работой, гораздо чаще находились на больничных листах, чем пациенты без таких проблем.

Фобия рабочего места

Категория «фобия рабочего места» (ФРМ) относится к наиболее тяжелому варианту тревоги в профессиональной сфере. Целесообразность ее внедрения в клиническую практику становится особенно очевидной в свете данных о том, что страх перед коронавирусной инфекцией коррелирует с фобической тревогой на рабочем месте и реакциями бегства/избегания у молодых врачей [41].

Б. Мушалла и М. Линден описывают ФРМ по аналогии с классической фобической реакцией: приближение к рабочему месту (или даже мысли о нем) вызывают стойкий страх; тревожные предчувствия сопровождаются физиологическим возбуждением вплоть до панической атаки. В отличие от других специфических фобий, страх зачастую не воспринимается как иррациональный; во многих случаях ФРМ является вариантом «патологически усиленного реального страха» (*Pathological Real angst*) [43] в ответ на угрозы, исходящие от рабочих ситуаций, обязанностей или коллег/начальников. Как следствие, сотрудник избегает рабочего места или присутствует на работе с интенсивной тревогой. Симптомы сопряжены с интенсивным субъективным страданием

и значительным ухудшением выполнения повседневных обязанностей на работе. У безработных лиц ФРМ связана, как правило, с предыдущим местом и по механизму генерализации может распространяться на любые потенциальные виды занятости.

Возможны два этиологических пути в развитии ФРМ: в первом случае толчком к ее развитию служит любой страх, рождающийся в процессе труда (перед требованиями относительно результатов и достижений, изменениями рабочей среды, опасными ситуациями, конкретными лицами). Впоследствии развивается комплексная система избегающего поведения, которая по механизму генерализации переносится в другие сферы жизни и приводит к агорафобии в публичных местах, связанных с работой лишь отдаленными ассоциациями. Во втором случае ФРМ возникает как осложнение психического или соматического заболевания, изначально не связанного с работой. Первичные симптомы могут создавать проблемы в профессиональной деятельности и запускать тревогу с избегающим поведением уже на рабочем месте. Тем не менее синдром ФРМ имеет здесь самостоятельное клиническое значение.

Примером первого пути могут служить проблемы пациента с ФРМ, которые возникли на основе страха перед начальником в результате моббинга; при этом пациент не испытывал тревоги по отношению к людям вне работы и другим коллегам. Второй маршрут иллюстрируется примером молодого человека, избегающего презентаций и рабочих совещаний в силу давнего страха публичных выступлений и взаимодействий. Из-за низкой результативности у него возникли проблемы в отношениях с начальником; в итоге он потерял работу после длительного пребывания на больничном листе. В этом случае ФРМ развилась как осложнение первичной социальной фобии [20, с. 43].

При диагностической оценке с помощью интервью MINI-WAY признаки ФРМ имели место у 17 % из 230 пациентов отделения психосоматической реабилитации (59 % из них имели диагноз ТР по МКБ-10) [20]. Среди тех пациентов, кто не страдал ТР по критериям МКБ-10, 14,2 % имели диагноз ФРМ. Коморбидные депрессивные расстройства встречались чаще, чем тревожные, и выявлялись у 59 % пациентов с ФРБ. Наиболее частым коморбидным диагнозом ТР была агорафобия. Важно, что пациенты с ФРМ и без этого диагноза не различались по тяжести общей психосоматической симптоматики, оцениваемой по SCL-90-r; пациенты с ФРМ демонстрировали более высокие показатели собственно симптомов тревоги на рабочем месте по JAS. Данные результаты можно рассматривать как подтверждение конвергентной валидности понятия ФРМ как отличного от традиционно выставляемых диагнозов ТР. Пациенты, работающие в сфере образования, реже всего страдали от ФРМ (9 %). Наиболее часто ФРМ диагностировалась у офисных сотрудников и лиц, занимающих административные позиции.

Наконец, пациенты с ФРМ более длительно находились на больничных листах, чем пациенты без этого диагноза [43, 44]. Это явление авторы склонны расценивать как форму избегающего поведения, которое может закончиться уходом с работы или преждевременным выходом на пенсию. Б. Мушшалла убеждена – чем

дольше длится пребывание на больничном листе, тем выше вероятность того, что пациент страдает ФРМ. У пациентов с диагнозами обычных ТР такой связи не обнаружено. По контрасту, при оценке влияния общепринятых психических расстройств на производственную сферу установлено, что депрессия и общая тревожность прочно связаны с презентизмом (формальным присутствием на работе и склонностью делегировать обязанности другим коллегам) [45].

В дальнейшем Б. Мушшалла обследовала выборку пациентов с психическими расстройствами, проходившими медицинскую диагностику для решения вопроса о трудоспособности. 1517 пациентов заполнили опросники фобической тревожности и SCL-90-r, прошли обследование когнитивных функций; устанавливались также показатели длительности нахождения на больничных листах и субъективные оценки трудоспособности. Негативное восприятие собственной трудоспособности, длительность предшествующих больничных листов и высокая фобическая тревога выступали надежными предикторами утраты трудоспособности; показатели общей тяжести психических расстройств (SCL-90-r) и когнитивные нарушения прогностической ценности не имели. Не вызывает сомнения, что диагностика трудоспособности должна учитывать фобическую тревогу в связи с работой [46].

Наконец, в недавнем немецком исследовании распространенность фобической тревоги, связанной с работой, оценивалась среди 2030 респондентов трудоспособного возраста (от 18 до 67 лет); 7 % имели повышенные показатели: 5 % умеренно повышенные и 2 % значительно повышенные. Лица из общей популяции с выраженными признаками фобической тревожности на рабочем месте сообщили о самых длительных сроках пребывания на больничных листах в течение последних 12 месяцев (до 8 недель) и долгих периодах безработицы в течение профессиональной жизни [40].

Заключение

Обзорная статья в сжатом виде знакомит отечественного читателя с основными идеями немецких авторов, создавших междисциплинарную концепцию ТР на рабочем месте. Трудно переоценить научную важность и общественное значение этих разработок. С методологических позиций их основная ценность состоит в обнаружении новых предметов клинической и организационной психологии, за которыми стоят наиболее опасные явления в сфере современной профессиональной занятости. М. Линден и Б. Мушшалла разработали феноменологически точную и практически действенную типологию ТР, связанных с работой, что обогащает психиатрические классификации и еще раз демонстрирует вклад когнитивно-поведенческих психотерапевтов в их создание [12, 47].

Из совокупности полученных результатов следует ряд практических рекомендаций.

1. Всех пациентов с психическими расстройствами необходимо расспрашивать о наличии тревожных переживаний в процессе труда. Данное правило справедливо и для случаев соматических жалоб функционального характера, поскольку они могут маскировать тревогу на рабочем месте.

2. Тревожные расстройства на рабочем месте (в первую очередь, ФРМ) создают экзистенциальную угрозу, так как влияют на способность человека обеспечивать свое существование. Поэтому врачам и психотерапевтам необходимо описывать феномен ФРМ как самостоятельный коморбидный диагноз и не сводить его к конвенциональному тревожному расстройству типа агорафобии.

3. Психотерапия связанных с работой ТР также требует значительной модификации выработанных средств. Планируемая и терапевтически дозированная экспозиция *in vivo* зачастую становится невозможной, поскольку условия на рабочем месте не могут контролироваться психотерапевтом. При таких небезопасных условиях существует риск усиления фобии. Рекомендуемыми техниками становятся когнитивно-поведенческий анализ проблемных ситуаций на работе, выработка копинг-стратегий,

пересмотр требований к себе, методы управления тревогой и разрешения конфликтов, экспозиция в воображении. Цель таких форм терапии заключается в укреплении мотивации пациента вернуться на работу или искать новое рабочее место. Пациенты с выраженными ТР, связанными с работой, нуждаются в тренинге способностей к преодолению трудностей в процессе труда. Изолированное применение рекреационной терапии может оказаться в этом отношении не только безрезультатным, но даже вредным [48].

4. Наконец, врачам общей медицинской практики рекомендуется выдвигать предположение о наличии ФРМ у пациентов, длительно находящихся на больничных листах. Это особенно важно, поскольку большинство пациентов с психическими расстройствами ищут помощи именно в учреждениях первичной медицинской сети [49].

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2015. – Vol. 17 (3) – Pp. 327–335. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>
- Andlin-Sobocki P., Wittchen H. Cost of anxiety disorders in Europe // *Eur J Neurol.* – 2005. – Vol. 12 (1). – Pp. 39–44. – <https://doi.org/10.1037/journal.pone.0206357>
- Penninx B.W., Beekman A.T., Smit J.H., Zitman F.G., Nolen W.A., Spinhoven P., Van Dyck R. The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA): Rationale, objectives and methods // *International Journal of Methods in Psychiatric Research.* – 2008. – Vol. 17 (3). – Pp. 121–140. – <https://doi.org/10.1002/mpr.256>
- Hofmeijer-Sevink M. Complex anxiety disorders: Risk factors, underlying mechanisms and treatment enhancement // *Ipskamp Drukkers, Enschede, the Netherlands.* – 2015. – 140 p.
- Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей психиатров // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 2. – С. 2–15. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
- Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurology and Therapy.* – 2021. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
- Beck A., Clark D. *Cognitive Therapy of Anxiety Disorders.* – New York; London: Guilford Press, 2011. – 628 p.
- Leichsenring F., Salzer S. A Unified protocol for the transdiagnostic Psychodynamic treatment of anxiety disorders: An evidence-based approach // *Psychotherapy.* – 2014. – Vol. 51 (2). – Pp. 224–245. – <https://doi.org/10.1037/a0033815>
- Березовская Р.А. Психология профессионального здоровья за рубежом: современное состояние и перспективы развития // *Психологические исследования.* – 2012. – Т. 5, № 26. – С. 12. – <https://doi.org/https://doi.org/10.54359/ps.v5i26.732>
- Исаев А.А., Никифоров Г.С., Родионова Е.А. Психология профессионального здоровья: обзор концепций // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы.* – 2019. – Т. 32, № 2. – С. 114–122.
- Jones M.K., Latreille P.L., Sloane P.J. Job anxiety, work related psychological illness and workplace performance // *British Journal of Industrial Relations.* – 2016. – Vol. 54 (4). – Pp. 742–767. – <https://doi.org/10.1111/bjir.12159>
- Kelloway K., Dimoff J., Gilbert S. Mental health in the workplace // *Annu Rev Organ Psychol Organ Behav.* – 2023. – Vol. 10. – Pp. 363–387. – <https://doi.org/10.1146/annurev-orgpsych-120920-050527>
- Health and safety at work. Summary statistics for Great Britain 2020 // *Health and Safety Executive, 2020.* – 13 p. – Available at: <https://www.hse.gov.uk/statistics/overall/hssh1920.pdf> (accessed February 1, 2023).
- Kensbock J.M., Alkærsgis L., Lomberg C. The epidemic of mental disorders in business – How depression, anxiety, and stress spread across organizations through employee mobility // *Administrative Science Quarterly.* – 2022. – Vol. 67. – Pp. 1–48. – <https://doi.org/10.1177/00018392211072479>
- Giorgi G. et al. COVID-19-related mental health effects in the workplace: a narrative review // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2020. – Vol. 17 (21). – Art. 7857. – <https://doi.org/10.3390/ijerph17217857>
- Mosolova E., Chung S., Sosin D., Mosolov S. Stress and anxiety among healthcare workers associated with COVID-19 pandemic in Russia // *Psychiatra Danubina.* – 2020. – Vol. 32 (3–4). – Pp. 549–556. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.549>
- Mosolova E., Sosin D., Mosolov S. Stress, anxiety, depression and burnout in frontline healthcare workers during two peaks of COVID-19 pandemic in Russia // *Psychiatry Research.* – 2021. – Vol. 306. – Art. 114226. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114226>
- Dozois D. Mental Health Research Canada. Anxiety and depression in Canada during the COVID-19 pandemic: A national survey // *Canadian Psychology / Psychologie Canadienne.* – 2021. – Vol. 62 (1). – Pp. 136–142. – <https://doi.org/10.1037/cap0000251>
- Kniffin K.M. COVID-19 and the Workplace: Implications, issues, and insights for future research and action // *American Psychologist.* – 2020. – Vol. 76 (1). – Pp. 63–77. – <http://dx.doi.org/10.1037/amp0000716>
- Muschalla B. *Workplace-related anxieties and workplace phobia: A concept of domain-specific mental disorders: Doctoral dissertation.* – Potsdam: Universität Potsdam, 2008.
- Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2015. – Vol. 17 (3) – Pp. 327–335. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>
- Andlin-Sobocki P., Wittchen H. Cost of anxiety disorders in Europe // *Eur J Neurol.* – 2005. – Vol. 12 (1). – Pp. 39–44. – <https://doi.org/10.1037/journal.pone.0206357>
- Penninx B.W., Beekman A.T., Smit J.H., Zitman F.G., Nolen W.A., Spinhoven P., Van Dyck R. The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA): Rationale, objectives and methods // *International Journal of Methods in Psychiatric Research.* – 2008. – Vol. 17 (3). – Pp. 121–140. – <https://doi.org/10.1002/mpr.256>
- Hofmeijer-Sevink M. Complex anxiety disorders: Risk factors, underlying mechanisms and treatment enhancement // *Ipskamp Drukkers, Enschede, the Netherlands.* – 2015. – 140 p.
- Neznanov N.G., Martynikhin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapiya trevozhnykh rasstroystv v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty oprosa vrachei psikiatrov // *Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstroystv.* – 2017. – № 2. – С. 2–15. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
- Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurology and Therapy.* – 2021. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
- Beck A., Clark D. *Cognitive Therapy of Anxiety Disorders.* – New York; London: Guilford Press, 2011. – 628 p.
- Leichsenring F., Salzer S. A Unified protocol for the transdiagnostic Psychodynamic treatment of anxiety disorders: An evidence-based approach // *Psychotherapy.* – 2014. – Vol. 51 (2). – Pp. 224–245. – <https://doi.org/10.1037/a0033815>
- Berezovskaya R.A. Psikhologiya professional'nogo zdor'ov'ya za rubezhom: sovremennoe sostoyaniye i perspektivy razvitiya // *Psikhologicheskie issledovaniya.* – 2012. – Т. 5, № 26. – С. 12. – <https://doi.org/https://doi.org/10.54359/ps.v5i26.732>
- Isaev A.A., Nikiforov G.S., Rodionova E.A. Psikhologiya professional'nogo zdor'ov'ya: obzor konseptsiy // *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo instituta psikhologii i sotsial'noi raboty.* – 2019. – Т. 32, № 2. – С. 114–122.
- Jones M.K., Latreille P.L., Sloane P.J. Job anxiety, work related psychological illness and workplace performance // *British Journal of Industrial Relations.* – 2016. – Vol. 54 (4). – Pp. 742–767. – <https://doi.org/10.1111/bjir.12159>
- Kelloway K., Dimoff J., Gilbert S. Mental health in the workplace // *Annu Rev Organ Psychol Organ Behav.* – 2023. – Vol. 10. – Pp. 363–387. – <https://doi.org/10.1146/annurev-orgpsych-120920-050527>
- Health and safety at work. Summary statistics for Great Britain 2020 // *Health and Safety Executive, 2020.* – 13 p. – Available at: <https://www.hse.gov.uk/statistics/overall/hssh1920.pdf> (accessed February 1, 2023).
- Kensbock J.M., Alkærsgis L., Lomberg C. The epidemic of mental disorders in business – How depression, anxiety, and stress spread across organizations through employee mobility // *Administrative Science Quarterly.* – 2022. – Vol. 67. – Pp. 1–48. – <https://doi.org/10.1177/00018392211072479>
- Giorgi G. et al. COVID-19-related mental health effects in the workplace: a narrative review // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2020. – Vol. 17 (21). – Art. 7857. – <https://doi.org/10.3390/ijerph17217857>
- Mosolova E., Chung S., Sosin D., Mosolov S. Stress and anxiety among healthcare workers associated with COVID-19 pandemic in Russia // *Psychiatra Danubina.* – 2020. – Vol. 32 (3–4). – Pp. 549–556. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.549>
- Mosolova E., Sosin D., Mosolov S. Stress, anxiety, depression and burnout in frontline healthcare workers during two peaks of COVID-19 pandemic in Russia // *Psychiatry Research.* – 2021. – Vol. 306. – Art. 114226. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114226>
- Dozois D. Mental Health Research Canada. Anxiety and depression in Canada during the COVID-19 pandemic: A national survey // *Canadian Psychology / Psychologie Canadienne.* – 2021. – Vol. 62 (1). – Pp. 136–142. – <https://doi.org/10.1037/cap0000251>
- Kniffin K.M. COVID-19 and the Workplace: Implications, issues, and insights for future research and action // *American Psychologist.* – 2020. – Vol. 76 (1). – Pp. 63–77. – <http://dx.doi.org/10.1037/amp0000716>
- Muschalla B. *Workplace-related anxieties and workplace phobia: A concept of domain-specific mental disorders: Doctoral dissertation.* – Potsdam: Universität Potsdam, 2008.

21. McGuinness S., Pouliakas K., Redmond P. Skills-displacing technological change and its impact on jobs: Challenging technological alarmism? // IZA Discussion Paper. – 2019. – Art. 12541. – <https://doi.org/10.1080/10438599.2021.1919517>
22. Carter Braxton J., Bledi Taska. Technological change and the consequences of job loss // American Economic Review. – 2023. – Vol. 113 (2). – Pp. 279–316. – <https://doi.org/10.1257/aer.20210182>
23. Technology and innovation report. – 2021. Available at: https://unctad.org/system/files/official-document/tir2020_en.pdf (accessed April 5, 2023).
24. Thompson L.F., Mayhorn C.B. Aging workers and technology. – 2012. – <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195385052.013.0113>
25. Muschalla B., Markova M., Linden M. Perceived Job-Anxiety and General Psychosomatic Symptom Load and Perceived Social Support – Is there a Relationship? // Work. – 2010. – Vol. 37. – Pp. 29–39. – <https://doi.org/10.3233/WOR-2010-1054>
26. MacDonald H.A., Colotla V., Flamer S., Karlinsky H. Posttraumatic stress disorder (PTSD) in the workplace: a descriptive study of workers experiencing PTSD resulting from work injury // Journal of Occupational Rehabilitation. – 2003. – Vol. 13 (2). – Pp. 63–77. – <https://doi.org/10.1023/a:1022563930482>
27. Carmassi C., Foghi C., Dell'Oste V., Cordone A., Bertelloni C.A., Bui E., Dell'Osso L. PTSD symptoms in healthcare workers facing the three coronavirus outbreaks: What can we expect after the COVID-19 pandemic // Psychiatry Research. – 2020. – Vol. 292. – Art. 113312. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113312>
28. Nag P.K. Sick Building syndrome and other building-related illnesses // Office Buildings: Health, Safety and Environment. – 2018. – Pp. 53–103. – https://doi.org/10.1007/978-981-13-2577-9_3
29. Griffiths D., Sheehan L., van Vreden C. et al. Changes in work and health of Australians during the COVID-19 pandemic: A longitudinal cohort study // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22. – Art. 487. – <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12897-4>
30. Baretet-Bojmel L., Shahar G., Margalit M. COVID-19-related economic anxiety is as high as health anxiety: Findings from the USA, the UK, and Israel // International Journal of Cognitive Therapy. – 2021. – Vol. 14 (3). – Pp. 566–574. – <https://doi.org/10.1007/s41811-020-00078-3>
31. Hamouche S. COVID-19 and employees' mental health: stressors, moderators and agenda for organizational actions. // Emerald Open Research. – 2020. – Vol. 2 (15). – <https://doi.org/10.35241/emeraldopenres.13550.1>
32. Sulphey M.M. The concept of workplace identity, its evolution, antecedents and development // International Journal of Environment Workplace and Employment. – 2019. – Vol. 5 (2). – Pp. 151–168. – <https://doi.org/10.1504/IJEW.2019.103022>
33. Muschalla B. Work-related anxieties and work-place phobia: A topical phenomenon at the Interface of clinical and organizational research and practice // Healthy at Work: Interdisciplinary Perspectives. – 2016. – Pp. 53–68. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-32331-2_5
34. Kittner K. Angst im Job. – Munchen: Hampp, 2003. – 68 p.
35. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R., Vagg P.R. and Jacobs G.A. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. – Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1983.
36. Гаранян Н.Г., Шаропова А.В., Сорокова М.Г., Микита О.Ю., Боико С.Л. Перевод, апробация и первичная психометрическая оценка опросника тревоги на рабочем месте Б. Мусшалла и М. Линдена (JAS) // Консультативная психология и психотерапия. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 9–34. – <https://doi.org/10.17759/cpp.2020280402>
37. Muschalla B., Linden M., Olbrich D. The relationship between job-anxiety and trait-anxiety – A differential diagnostic investigation with the Job-Anxiety-Scale and the State-Trait-Anxiety-Inventory // Journal of Anxiety Disorders. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 366–371. – <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.02.001>
38. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб.: Питер, 2001. – 268 с.
39. Linden M. MuSK. Multidimensionaler Sozialkontakt Kreis Interviewform [Verfahrensdokumentation, Interviewleitfaden, Kontaktkreis und Ratingblatt] // Leibniz-Institut für Psychologie (ZPID) (Hrsg.), Open Test Archive. – 2018. – <https://doi.org/10.23668/psycharchives.4663>
40. Muschalla B. Prevalence and Correlates of Work-Phobic Anxiety in a National Representative Sample // Zeitschrift für Arbeits- und Organisationspsychologie A&O. – 2021. – Vol. 66 (1). – Pp. 31–39. – <https://doi.org/10.1026/0932-4089/a000375>
41. Van Hees S.G., Carlier B.E., Blonk R.W., Oomens S. Understanding work participation among employees with common mental disorders: What works, for whom, under what circumstances and how? A systematic realist review protocol // Work. – 2021. – Vol. 69 (3). – Pp. 827–838. – <https://doi.org/10.3233/WOR-213515>
42. Malik S., Ullah I., Irfan M., Ahorsu D.K., Lin C.Y., Pakpour A.H., Griffiths M.D., Rehman I.U., Minhas R. Fear of COVID-19 and workplace phobia among Pakistani doctors: A survey study // BMC Public Health. – 2021. – Vol. 21 (1). – Art. 833. – <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10873-y>
43. Muschalla B. Workplace Phobia // German Journal of Psychiatry. – 2009. – Vol. 12 (1). – Pp. 45–53.
44. Muschalla B., Linden M. Workplace phobia – a first explorative study on its relation to established anxiety disorders, sick leave, and work-directed treatment // Psychology, Health & Medicine. – 2009. – Vol. 14 (5). – Pp. 591–605. – <https://doi.org/10.1080/13548500903207398>
45. Sanderson K., Andrews G. Common mental disorders in the workforce: Recent findings from descriptive and social epidemiology // Canadian Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 51. – Pp. 63–75. – <https://doi.org/10.1177/070674370605100202>
46. Muschalla B. Work-anxiety rather than cognitive performance contributes to work-ability decisions in patients with mental disorders // J Occup Environ Med. – 2018. – Vol. 60 (11). – Pp. 1042–1048. – <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001432>
47. Hofmann S. Toward a cognitive-behavioral classification system for mental disorders // Behav Ther. – 2014. – Vol. 45 (4). – Pp. 576–587. – <https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.03.001>
48. Muschalla B. Work-anxiety coping intervention improves work-coping perception while a recreational intervention leads to deterioration. Results from a randomized controlled trial // European Journal of Work and Organizational Psychology. – 2017. – Vol. 26. – Pp. 858–869. – <https://doi.org/10.1080/1359432X.2017.1384378>
49. Muschalla B., Linden M. Workplace phobia, workplace problems, and work ability among primary care patients with chronic mental disorders // The Journal of the American Board of Family Medicine. – 2014. – Vol. 27 (4). – Pp. 486–494. – <https://doi.org/10.3122/jabfm.2014.04.130308>
21. McGuinness S., Pouliakas K., Redmond P. Skills-displacing technological change and its impact on jobs: Challenging technological alarmism? // IZA Discussion Paper. – 2019. – Art. 12541. – <https://doi.org/10.1080/10438599.2021.1919517>
22. Carter Braxton J., Bledi Taska. Technological change and the consequences of job loss // American Economic Review. – 2023. – Vol. 113 (2). – Pp. 279–316. – <https://doi.org/10.1257/aer.20210182>
23. Technology and innovation report. – 2021. Available at: https://unctad.org/system/files/official-document/tir2020_en.pdf (accessed April 5, 2023).
24. Thompson L.F., Mayhorn C.B. Aging workers and technology. – 2012. – <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195385052.013.0113>
25. Muschalla B., Markova M., Linden M. Perceived Job-Anxiety and General Psychosomatic Symptom Load and Perceived Social Support – Is there a Relationship? // Work. – 2010. – Vol. 37. – Pp. 29–39. – <https://doi.org/10.3233/WOR-2010-1054>
26. MacDonald H.A., Colotla V., Flamer S., Karlinsky H. Posttraumatic stress disorder (PTSD) in the workplace: a descriptive study of workers experiencing PTSD resulting from work injury // Journal of Occupational Rehabilitation. – 2003. – Vol. 13 (2). – Pp. 63–77. – <https://doi.org/10.1023/a:1022563930482>
27. Carmassi C., Foghi C., Dell'Oste V., Cordone A., Bertelloni C.A., Bui E., Dell'Osso L. PTSD symptoms in healthcare workers facing the three coronavirus outbreaks: What can we expect after the COVID-19 pandemic // Psychiatry Research. – 2020. – Vol. 292. – Art. 113312. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113312>
28. Nag P.K. Sick Building syndrome and other building-related illnesses // Office Buildings: Health, Safety and Environment. – 2018. – Pp. 53–103. – https://doi.org/10.1007/978-981-13-2577-9_3
29. Griffiths D., Sheehan L., van Vreden C. et al. Changes in work and health of Australians during the COVID-19 pandemic: A longitudinal cohort study // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22. – Art. 487. – <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12897-4>
30. Baretet-Bojmel L., Shahar G., Margalit M. COVID-19-related economic anxiety is as high as health anxiety: Findings from the USA, the UK, and Israel // International Journal of Cognitive Therapy. – 2021. – Vol. 14 (3). – Pp. 566–574. – <https://doi.org/10.1007/s41811-020-00078-3>
31. Hamouche S. COVID-19 and employees' mental health: stressors, moderators and agenda for organizational actions. // Emerald Open Research. – 2020. – Vol. 2 (15). – <https://doi.org/10.35241/emeraldopenres.13550.1>
32. Sulphey M.M. The concept of workplace identity, its evolution, antecedents and development // International Journal of Environment Workplace and Employment. – 2019. – Vol. 5 (2). – Pp. 151–168. – <https://doi.org/10.1504/IJEW.2019.103022>
33. Muschalla B. Work-related anxieties and work-place phobia: A topical phenomenon at the Interface of clinical and organizational research and practice // Healthy at Work: Interdisciplinary Perspectives. – 2016. – Pp. 53–68. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-32331-2_5
34. Kittner K. Angst im Job. – Munchen: Hampp, 2003. – 68 p.
35. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R., Vagg P.R. and Jacobs G.A. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. – Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1983.
36. Garanyan N.G., Sharopova A.V., Sorokova M.G., Mikita O.Yu., Boiko S.L. Perevod, aprobatsiya i pervichnaya psikhometricheskaya otsenka oprosnika trevogi na rabochem meste B. Mushalla i M. Lindena (JAS) // Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapiya. – 2020. – T. 28, № 4. – S. 9–34. – <https://doi.org/10.17759/cpp.2020280402>
37. Muschalla B., Linden M., Olbrich D. The relationship between job-anxiety and trait-anxiety – A differential diagnostic investigation with the Job-Anxiety-Scale and the State-Trait-Anxiety-Inventory // Journal of Anxiety Disorders. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 366–371. – <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.02.001>
38. Tarabrina N.V. Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa. – SPb.: Piter, 2001. – 268 s.
39. Linden M. MuSK. Multidimensionaler Sozialkontakt Kreis Interviewform [Verfahrensdokumentation, Interviewleitfaden, Kontaktkreis und Ratingblatt] // Leibniz-Institut für Psychologie (ZPID) (Hrsg.), Open Test Archive. – 2018. – <https://doi.org/10.23668/psycharchives.4663>
40. Muschalla B. Prevalence and Correlates of Work-Phobic Anxiety in a National Representative Sample // Zeitschrift für Arbeits- und Organisationspsychologie A&O. – 2021. – Vol. 66 (1). – Pp. 31–39. – <https://doi.org/10.1026/0932-4089/a000375>
41. Van Hees S.G., Carlier B.E., Blonk R.W., Oomens S. Understanding work participation among employees with common mental disorders: What works, for whom, under what circumstances and how? A systematic realist review protocol // Work. – 2021. – Vol. 69 (3). – Pp. 827–838. – <https://doi.org/10.3233/WOR-213515>
42. Malik S., Ullah I., Irfan M., Ahorsu D.K., Lin C.Y., Pakpour A.H., Griffiths M.D., Rehman I.U., Minhas R. Fear of COVID-19 and workplace phobia among Pakistani doctors: A survey study // BMC Public Health. – 2021. – Vol. 21 (1). – Art. 833. – <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10873-y>
43. Muschalla B. Workplace Phobia // German Journal of Psychiatry. – 2009. – Vol. 12 (1). – Pp. 45–53.
44. Muschalla B., Linden M. Workplace phobia – a first explorative study on its relation to established anxiety disorders, sick leave, and work-directed treatment // Psychology, Health & Medicine. – 2009. – Vol. 14 (5). – Pp. 591–605. – <https://doi.org/10.1080/13548500903207398>
45. Sanderson K., Andrews G. Common mental disorders in the workforce: Recent findings from descriptive and social epidemiology // Canadian Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 51. – Pp. 63–75. – <https://doi.org/10.1177/070674370605100202>
46. Muschalla B. Work-anxiety rather than cognitive performance contributes to work-ability decisions in patients with mental disorders // J Occup Environ Med. – 2018. – Vol. 60 (11). – Pp. 1042–1048. – <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001432>
47. Hofmann S. Toward a cognitive-behavioral classification system for mental disorders // Behav Ther. – 2014. – Vol. 45 (4). – Pp. 576–587. – <https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.03.001>
48. Muschalla B. Work-anxiety coping intervention improves work-coping perception while a recreational intervention leads to deterioration. Results from a randomized controlled trial // European Journal of Work and Organizational Psychology. – 2017. – Vol. 26. – Pp. 858–869. – <https://doi.org/10.1080/1359432X.2017.1384378>
49. Muschalla B., Linden M. Workplace phobia, workplace problems, and work ability among primary care patients with chronic mental disorders // The Journal of the American Board of Family Medicine. – 2014. – Vol. 27 (4). – Pp. 486–494. – <https://doi.org/10.3122/jabfm.2014.04.130308>

Терапия депрессии с применением технологий виртуальной реальности

С.М. Ефимочкина¹, В.Е. Безруков¹, А.Н. Гамирова¹, Д.С. Петелин¹, Б.А. Волель^{1, 2}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия, Москва

² ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Россия, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время виртуальная реальность (VR) имеет потенциал стать эффективным инструментом для разработки новых подходов к лечению депрессии и изучению механизмов ее развития. Терапия депрессии в условиях VR может быть адаптирована для различных групп пациентов благодаря возможности настройки параметров для каждого отдельного случая. На сегодняшний день в литературе имеются убедительные данные, подтверждающие антидепрессивный эффект VR-терапии (Virtual Reality Therapy, VRT) у различных групп пациентов: в послеродовом периоде, в подростковом и старческом возрасте, а также у соматически коморбидных пациентов, включая тех, кто перенес инсульт и другие неврологические состояния. Существующие методы VR-терапии включают экспозиционную терапию в VR (Virtual Reality Exposure Therapy, VRET), использование VR-игр и психообразование с применением когнитивно-поведенческой терапии в виртуальной среде. Одной из ключевых особенностей VR-терапии является небольшой перечень противопоказаний и относительная простота в использовании, что позволяет пациентам проводить сеансы дома. Более того, VR-терапия улучшает эмоциональный фон пациентов благодаря возможностям для повышения физической активности пациентов. Несмотря на некоторые недостатки, такие как высокая стоимость оборудования, технические сложности и требования к обучению, VR-терапия является перспективным инструментом в борьбе с депрессией. Внедрение VR-устройств в клиническую практику на данном этапе сталкивается с проблемой недостатка доказательных данных, особенно дефицита крупномасштабных высокоуровневых исследований. Для этого необходимо сделать VR-терапию более доступной и предоставить больше информационных ресурсов как для пациентов, так и для медицинского персонала. Развитие и распространение VR-технологий позволит увеличить масштабы дальнейших исследований, инвестиций и обучения, чтобы реализовать потенциал VR-терапии в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, виртуальная реальность, психотерапия, VR-терапия

КОНТАКТ: Ефимочкина Софья Михайловна, efimochkina.sofi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6196-4095

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Ефимочкина С.М., Безруков В.Е., Гамирова А.Н., Петелин Д.С., Волель Б.А. Терапия депрессии с применением технологий виртуальной реальности // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 41–49. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.62.58.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of Depression Using Virtual Reality Technologies

S.M. Efimochkina¹, V.E. Bezrukov¹, A.N. Gamirova¹, D.S. Petelin¹, B.A. Volel^{1, 2}

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

² Mental Health Research Center, Moscow, Russia

SUMMARY

Currently, virtual reality (VR) has the potential to become an effective tool for the development of new approaches to the treatment of depression and studying its mechanisms. Depression therapy in VR conditions can be adapted for different groups of patients due to the possibility of setting parameters for each individual case. To date, there are convincing data in the literature confirming the antidepressant effect of VR therapy in various groups of patients: postpartum, adolescent and elderly, as well as somatically comorbid patients, including those who have suffered a stroke and other neurological conditions. Existing VR therapy methods include Virtual Reality Exposure Therapy (VRET), VR games and psychoeducation using cognitive behavioral therapy in a virtual environment. One of the key features of VR therapy is a small list of contraindications and relative simplicity of use, which allows patients to conduct sessions at home. Moreover, VR therapy improves the emotional background of patients due to the possibility to increase the physical activity of patients. Despite some disadvantages, such as the high cost of equipment, technical difficulties and training requirements, VR therapy is a promising tool for the treatment of depression. At this stage, the introduction of VR devices into clinical practice faces the problem with lack of evidence, particularly the deficit of large-scale high-level studies. To do this, it is necessary to make VR therapy more accessible and provide more information resources for both patients and medical staff. The development and distribution of VR technologies will increase the magnitude of further research, investment and training in order to realize the potential of VR therapy in clinical practice.

KEY WORDS: depression, virtual reality, psychotherapy, VR therapy

CONTACT: Efimochkina Sofia Mikhailovna, efimochkina.sofi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6196-4095

CITATION: Efimochkina S.M., Bezrukov V.E., Gamirova A.N., Petelin D.S., Volel B.A. Therapy of depression using virtual reality technologies // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 3. – Pp. 41–49. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.62.58.005 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

По данным исследования Global Burden Disease, на 2019 г. распространенность депрессии в популяции России достигла 3,91 % [1]. Ежегодно увеличиваясь, этот показатель повышает внимание исследователей к поиску альтернативных методов лечения депрессии. В последнее время среди исследований наблюдается тренд к изучению воздействия технологий виртуальной реальности (VR) на депрессивные симптомы, о чем свидетельствует увеличение частоты встречаемости сочетания терминов «виртуальная реальность» и «депрессия» в публикациях медицинских и киберпсихологических журналов [2].

Одним из наиболее перспективных применений VR-технологий в медицинской практике является VR-терапия (VR therapy, VRT) – немедикаментозный психотерапевтический метод, при котором пациент активно перемещается и взаимодействует с объектами цифровой трехмерной среды, субъективно ощущая себя внутри виртуальной ситуации. Погружение (иммерсивность среды), присутствие и взаимодействие с объектами VR считаются основными характеристиками любых VR-программ для проведения терапевтических сессий. На сегодняшний день имеется немало данных об успешном применении VR-терапии в коррекции психических расстройств, таких как фобии [3], посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [4, 5], тревога [6], аддикции [7], а также для снижения субъективных болевых ощущений у пациентов с хроническими болями [8, 9] и т. д. Однако в отношении депрессии по-прежнему наблюдается определенный дефицит информации как о способах применения VR-терапии, так и об оценке ее эффективности. Настоящий обзор направлен на восполнение этого пробела и систематизацию доступной научной информации.

Внедрение VR-устройств в клиническую практику осуществляется преимущественно с использованием виртуальных шлемов, которые создают иллюзию реальности через стереоскопическое изображение, выводимое непосредственно перед глазами пользователя. Также применяются специальные трехмерные мониторы, позволяющие создать виртуальное пространство и взаимодействовать с ним. Систематический обзор доступных приложений для проведения VR-терапии различных психических расстройств, в том числе депрессии, показал, что наиболее распространенными VR-гарнитурами, используемыми в приложении, были Oculus Go (54 %), HTC Vive (28 %), Oculus Rift (16 %), Oculus Quest (4 %) и Gear VR (2 %) [10]. VR-приложение может представлять компоненты практики осознанности (mindfulness), которые, как было показано в другом систематическом обзоре, уменьшают симптомы депрессии эффективнее, чем стандартные практики осознанности [11].

Поскольку пациенты с депрессией часто отказываются от активной деятельности, VR-терапия может помочь людям улучшить свою мотивацию, формируя у них положительное подкрепление при благоприятном опыте погружения в виртуальную среду. Более продвинутая функциональность и графика, предоставляемая системами HTC Vive, Oculus Quest

и Oculus Rift, открывают потенциал для высокого качества виртуального опыта в клинической практике и вместе с тем обуславливают относительно высокую стоимость оборудования, которую следует учесть при внедрении в клинические учреждения в необходимом объеме.

На данный момент существуют две основные методики VR-терапии для лечения депрессии: психообразование и экспозиционная терапия. Первая работает в качестве образовательного инструмента, повышающего осведомленность больного о симптомах депрессии и позволяющего ему обратиться на них внимание во время дальнейшего лечения. В рамках этой методики оказывается воздействие с помощью диалога пациента с «аватаром» в комфортной ему виртуальной среде – когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) в условиях VR [12].

Использование «аватаров» в психотерапии берет начало из так называемой AVATAR-терапии – родственной концепции, которую можно усилить с помощью VR и использовать для лечения депрессии [13]. AVATAR-терапия применяется в парадигме экстернализации самокритики и других негативных мыслей, о которых сообщают пациенты с депрессией [14]. Эта концепция делает когнитивные упражнения по их выявлению и опровержению более конкретными и простыми в выполнении, что приводит к осознанию и облегчению депрессивных симптомов [15]. Однако метаанализ исследований VR-терапии в качестве образовательного инструмента у пациентов выявил ее меньшую эффективность по сравнению с экспозиционной VR-терапией и VR-играми с физическими упражнениями [16].

Экспозиционная VR-терапия (VRET) была изначально разработана для коррекции фобий и ПТСР [17]. Она заключается в подвергании пациента стрессовой ситуации или предъявлении объекта, вызывающего чувство страха (например, паук или высотное здание), и контроле этих событий самим пациентом и психотерапевтом. Свою достоверность в проведении VRET продемонстрировала так называемая система CAVE (Cave Automatic Virtual Environment), которая представляет собой комнату с проекциями на стены, пол и потолок [18]. Внутри CAVE пользователь может взаимодействовать с объектами своих фобий. Эта система предоставляет более реалистичный и интерактивный опыт, чем простые трехмерные мониторы, поскольку пользователь находится внутри виртуального пространства и может свободно перемещаться и взаимодействовать с виртуальной средой. Благодаря VR-среде нивелируются любые факторы реальной опасности и пациент может самостоятельно привести события к позитивному исходу.

Использование VR-терапии при депрессии опосредовано работой с сознательными и бессознательными установками пациента, возможностью регулирования бессознательных переживаний посредством идентификации с его виртуальным «аватаром» [19, 20]. Через редукцию негативного аффекта и усиление позитивного, а также с помощью формирования познавательной мотивации происходит снижение выраженности депрессии. Параметрами

оценки эффективности ВР-терапии могут быть средством, являющиеся ресурсным потенциалом при работе с депрессией: психические состояния (их активация, тонус, эйфория); тревога, страхи, фобии (их снижение); когнитивные стили (полезависимость и полнезависимость*). В рандомизированном контролируемом исследовании эффективности ВР-терапии в лечении игровой зависимости было обнаружено увеличение функциональной связности в корково-стриарно-лимбической цепи после применения ВР-терапии, что может обуславливать повышение настроения у пациентов с депрессией [22]. Вовлеченность пациентов в ВР-терапию повышается благодаря возможности лечения непосредственно из дома и уменьшения невербальных сигналов, производимых «аватарами» во время сеанса ВР-терапии; а иммерсивные виртуальные среды улучшают терапевтическую вовлеченность благодаря технологиям полного или частичного погружения в ВР — так называемой дополненной реальности [23].

ВР-терапия по сравнению со стандартным методом психотерапии, таким как КПТ, показала практически одинаковую эффективность в снижении депрессивных симптомов у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР), но при этом в группе ВР-терапии результат достигался быстрее, после двух месяцев терапии, по сравнению с длительностью девяти сессий КПТ [24]. Помимо этого в метаанализе Fodor et al. был показан положительный эффект использования ВР-терапии в группе пациентов с депрессией по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо или стандартную терапию антидепрессантами, и с контрольной группой [25]. Результаты этих исследований пока носят предварительный характер, поскольку они недостаточно гомогенны и проведены на небольшой выборке, что, однако, не препятствует внедрению ВР-терапии в качестве дополнительного метода лечения депрессии.

Материалы и методы

В качестве основных источников были выбраны базы научных данных Google Scholar (<https://scholar.google.ru/>) и PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Интервал поисковых запросов по давности публикаций составил 23 года (2000–2023). В качестве ключевых использовались следующие слова: *VR, virtual reality, virtual reality therapy, virtual reality treatment, VR therapy, depression treatment, depression, depressive symptoms, virtual psychotherapy*. Общее количество источников при сочетании ключевых слов [(*VR OR virtual reality OR virtual reality therapy OR virtual reality treatment OR VR therapy, virtual psychotherapy*) AND (*depression OR depressive symptoms OR depression treatment*)] составило 46 в Google Scholar (18 работ затрагивают

исследуемую проблематику) и 79 в PubMed, из которых только 10 работ были достаточно релевантны. В большинстве работ рассматривается эффективность ВР-терапии при тревоге, фобиях и ПТСР, при этом депрессия в них лишь упомянута. Небольшое количество исследований, имеющих высокую релевантность по данной тематике, свидетельствует о недостаточном изучении области применения ВР-терапии при депрессии на сегодняшний день. Объем существующих экспериментальных количественных оценок недостаточен для полного понимания эффектов ВР-терапии и для формулирования рекомендаций по ее использованию.

Применение ВР-терапии в разных группах пациентов с депрессией

Параметры ВР-терапии могут быть использованы для различных целей терапии и групп пациентов. Ниже представлен анализ применения ВР-терапии у различных пациентов с депрессией.

Пожилые пациенты

Метаанализ Yen и Chiu, включающий 18 исследований, показал связь разной продолжительности ВР-терапии с выраженностью симптомов депрессии [26]. Было обнаружено умеренное улучшение когнитивных функций и снижение депрессивных симптомов у пожилых людей: чем больше времени они проводили в игре на сеансе ВР-терапии, тем более значимой была ее эффективность ($p = 0,027$). Также было установлено, что коммерческие ВР-игры значимо чаще снижали риск развития деменции, чем виртуальные эксергеймы (исполнительные игры с физическими упражнениями) [26]. В пилотном исследовании Xu et al. ВР-терапия продемонстрировала эффективность, аналогичную физическим тренировкам при эргометрической терапии [27]. Так, были выявлены значимые положительные изменения показателей шкалы депрессии Бека и теста Роршаха; при этом у пациентов при ВР-терапии наблюдалось более значимое улучшение результатов при прохождении теста Бека ($p < 0,05$). В обзорной работе Zhai et al. было проанализировано влияние ВР-терапии на повышение позитивных эмоций и улучшение когнитивных способностей у пожилых людей, проходящих терапию как дома, так и в учреждениях долгосрочного ухода (паллиативные центры, дома престарелых и т. д.) [28]. ВР-терапия может предоставлять пациентам таких учреждений возможность адаптироваться к своей новой среде в контролируемой атмосфере, снижая уровень дистресса и способствуя повышению позитивного аффекта. Поскольку у пожилых людей уже снижены когнитивные способности из-за ухудшения психического состояния, виртуальные условия могут вызвать дальнейшее обострение и дискомфорт. Более того, отсутствие понимания технологии и недостаточные физические возможности также вызывают у пожилых людей опасения по поводу ВР-технологий, что может снижать их комплаентность.

* Когнитивные стили, отражающие индивидуальные различия в доверии к зрительной и вестибулярной информации, где полнезависимость означает способность субъекта преодолевать влияние контекста, а полезависимость — зависимость от него. При депрессии чаще встречается полезависимый когнитивный стиль [21].

Пациенты с коморбидной соматоневрологической патологией

Депрессия коморбидна широкому спектру соматических [29–31] и неврологических заболеваний [32]. ВР-терапия оказывает положительное влияние на уменьшение симптомов постинсультной депрессии и улучшение межличностных отношений [33–35]. В реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона ВР-тренировка улучшила походку и поддержание равновесия наравне с обычной физиотерапией, а по единой шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS3) оказалась эффективнее стандартных физических упражнений [36]. И все же относительно небольшие размеры выборки и короткие или неясные периоды воздействия ВР-упражнений ограничивают обобщение результатов и подтверждение оптимальной дозы виртуальных упражнений, включая тип, продолжительность, интенсивность и частоту. К тому же большинство рассмотренных исследований были проведены в лабораторных условиях, поэтому внедрение ВР-терапии в медицинскую практику требует проведения дополнительных клинических испытаний.

Пациенты подросткового возраста

Систематический обзор десяти работ по ВР-терапии депрессии у подростков выявил положительное влияние ВР-игр на аффективное состояние [37]. Такой терапевтический эффект предположительно может быть достигнут благодаря самим элементам игры: соответствия ожиданиям игрока или превосходя их, они поднимают его настроение и помогают обеспечить желаемый терапевтический эффект. Однако при таком подходе имеется риск развития игровой зависимости [38], поскольку подростки — наиболее уязвимая в этом отношении группа пациентов.

Пациенты с послеродовыми депрессиями

Исследование применения ВР-терапии для коррекции постнатальной депрессии показало ее положительное влияние на ограниченной выборке пациентов [39]. Несмотря на то что некоторые участницы предпочли бы больше вариантов действий, таких как держание на руках виртуального ребенка, отдых или признание своих достижений, все они сообщили о субъективном улучшении состояния, расслабленности, повышении настроения, самооценки, сна и аппетита.

Терапия депрессий в условиях телемедицины

Наконец, одним из значительных преимуществ ВР-терапии является доступ к применению не только в условиях больницы, где у пациента может возникать дополнительный дискомфорт, но и дома, аналогично методам проведения дистанционной психотерапии [40]. Baghaei et al. в обзорной статье оценили возможность самостоятельной терапии в условиях те-

лемедицины с помощью автономных ВР-технологий, поскольку с автономными гарнитурами намного проще работать и они больше подходят для дистанционного использования [41]. Большинство из 34 рассмотренных исследований продемонстрировали эффективность использования ВР-терапии для дополнительной коррекции депрессии (4/34), а также тревоги (30/34) в различных условиях. В 9 из 34 работ эффективность КПТ для лечения депрессии была одинакова как внутри ВР, так и в дополнении к ней.

Существующие ограничения ВР-терапии

Помимо перечисленных преимуществ, ВР-терапия имеет немало ограничений к широкому использованию. Например, отрицательное мнение пациентов о достаточной эффективности данной формы лечения по сравнению с очным лечением, а также их опасения по поводу стоимости гаджетов могут вызвать дефицит мотивации и некорректное выполнение заданий во время сеанса. Кроме того, существуют некоторые технические препятствия, способные помешать проведению ВР-терапии. К ним можно отнести продолжительность автономной работы мобильного устройства, время загрузки программного обеспечения, потенциальный фоновый шум во время лечения и некорректируемые нарушения зрения пациентов, вследствие которых пациенты не могут визуальным образом воспринимать виртуальные условия. При ВР-терапии отмечаются и такие побочные эффекты, как головокружение, тошнота и усталость глаз: перегрев дисплея в замкнутом пространстве и воздействие синего света приводят к сухости глаз и повреждению сетчатки, что вызывает беспокойство больных [42]. Головокружение часто связывают с феноменом визуальной индустриализации укачивания (векции) – иллюзии движения собственного тела в пространстве во время наблюдения за движущейся стимуляцией.

В различных исследованиях с использованием ВР-технологий частота возникновения данных симптомов так называемой киберболезни варьируется от 30 до 80 %, согласно данным обзорной работы Rebenitsch [43]. Возможные причины киберболезни могут быть обусловлены тремя основными теориями: теория сенсорного конфликта, теория постуральной неустойчивости и эволюционная (токсикологическая) теория, подобная интоксикационному синдрому при отравлениях (головокружение, тошнота, рвота и т. д.) [44]. Недавнее исследование установило связь между испытанными до ВР-сессии эмоциями у пользователей и развитием киберболезни: положительные эмоции смягчают симптомы укачивания и головокружения [45]. Из этого можно сделать вывод, что пациенты с депрессией ввиду слабой способности переживать положительные эмоции могут испытывать укачивание в большей степени, что может снижать их комплаентность.

Актуальность проблемы киберболезни обусловлена ее негативным влиянием не только на комфорт пользователя, но также на его работоспособность

и безопасность проводимой сессии ввиду риска травм. Для ее минимизации пациентам рекомендуется провести достаточное время до начала процедуры, чтобы ознакомиться с системой, ее компонентами и задачами, которые необходимо выполнить. Другое решение заключается в том, чтобы напоминать участникам о необходимости замедлить темп навигации в виртуальной среде. Если участник подвержен укачиванию, стоит рассмотреть назначение препаратов против укачивания за час до начала испытания.

При длительном применении VR-технологий пациенты могут стать зависимыми от них, подобно зависимости от интернет-игр [46]. Следовательно, для получения максимальной пользы от лечения врачам и лицам, осуществляющим уход, рекомендуется пройти соответствующую подготовку к использованию технологий. Поскольку в настоящее время в России нет четкого законодательного определения VR-терапии, это приводит к отсутствию унифицированных рекомендаций относительно добровольного информированного согласия на проведение процедуры и ознакомление с возможными побочными явлениями. Поэтому исследователям стоит уделить внимание составлению подробной теоретической базы программы для лучшего понимания и принятия системы пациентами.

Виртуальные условия располагают возможностью проведения групповой психотерапии. Однако необходимо внести определенные коррективы в традиционную структуру лечения, например сократить время сеансов и уменьшить количество пациентов в группе [47]. Кроме того, чтобы компенсировать отсутствие адекватного программного обеспечения для лечения в условиях VR, терапевтам необходимо оптимизировать свой способ работы. Например, внедрить использование электронных оценок пациентов, звонков для индивидуальных обсуждений, электронного файла лечения пациента или общего доступа к онлайн-документам для практических домашних заданий.

Переход в виртуальные условия предполагает ограничение личного взаимодействия специалиста с пациентом, необходимого для создания терапевтического (рабочего) альянса, который повышает эффективность стандартной психотерапии, что подтверждено в ранних исследованиях [48, 49]. Тем не менее Pihlaja et al. провели систематический обзор рабочего альянса в цифровой КПТ депрессии и тревожных расстройств и обнаружили высокий уровень сотрудничества клиента и терапевта, а в некоторых работах альянс коррелировал с результатом терапии [50]. Доказательность этих данных ограничена малой выборкой проанализированных работ, что косвенно указывает на необходимость повысить внимание исследователей к этой теме.

Использование VR-терапии может быть особенно полезно для пациентов с депрессией, испытывающих сильное чувство тревоги или страха перед специалистом, для усиления ощущения безопасности и повышения доверия к процессу лечения. Основным методом оценки рабочего альянса на сегодняшний день является опросник WAI (Working Alliance Inventory, Horvath, 1992) для специалистов и пациентов. Но по-

скольку включенные в него вопросы были разработаны для стандартной терапии в условиях личного взаимодействия, возникает необходимость в адаптации этого опросника для VR-терапии или разработки нового метода измерения терапевтического альянса в виртуальных условиях.

Будущие направления VR-терапии в депрессии

Одним из наиболее перспективных методов VR-терапии является биологическая обратная связь (БОС) в VR-играх – новая структура для объединения последних достижений в области сбора и анализа сигналов электроэнцефалографии (ЭЭГ) и VR-игр в интерфейс «мозг – компьютер» для содействия терапии депрессии [51]. Так, в виртуальной прогулке по лесу с помощью БОС можно управлять солнечным светом и пением птиц в игровой среде, приводя к повышению эмоционального фона [52]. В предлагаемой Cai et al. системе используется трехэлектродный ЭЭГ-коллектор, извлекающий абсолютную мощность бета-волн (16–31 Гц) и установленный по распространенной системе 10–20 во фронтальных зонах Fp1, FpZ and Fp2 соответственно. Передаваемые по беспроводной сети данные ЭЭГ обрабатываются эффективным модулем обработки данных, который преобразует когнитивные функции в параметры, удобные для игры. Игровой движок на базе VR объединяет эти параметры функций с динамически настроенными профилями пациентов, чтобы автоматически генерировать обратную связь с игровым опытом через гарнитуру VR для пациентов. Затем пациенты могут скорректировать свою психологическую активность на основе игры с БОС, тем самым приводя к редукции депрессивных симптомов. Такой аппарат в перспективе позволит пациентам осознанно отслеживать изменения их настроения, психического состояния, когнитивных функций и научиться управлять ими.

Сценарий ВРТ может варьироваться в зависимости от целей терапии и особенностей состояния пациента. Так, выделяют VR-гипноз, VR-игры, социальный когнитивный тренинг в VR и т. п. [53–55]. Из всех способов воздействия наиболее эффективным типом ВРТ считается геймификация, которая увеличивает приверженность пациентов к терапии и является предметом будущих исследований [16]. В этом направлении уже разработан новый подход индивидуальной VR (individualised VR application, iVR) для улучшения самосознания людей и их психического здоровья в целом [56]. У терапевтов появилась возможность использовать выбор индивидуумом терапевтической среды (комната, пляж, лес, замок и др.) и физических характеристик «аватара» (например, цвет кожи, глаз, волос, пол и возраст), а также использовать их выбор для обсуждения, чтобы обеспечить более эффективные терапевтические вмешательства и поддержку. Помимо выбора терапевтической среды и «аватара» индивидуальная VR предоставляет возможность адаптировать сцены для конкретного пользователя с учетом его индивидуальных особенностей и параметров поведения.

Большинство участников исследования чувствительности данной терапии полагали, что возможности индивидуализации потенциально могут быть использованы в реальном мире, а большинство специалистов в области психического здоровья, к которым исследователи обратились, поддерживали мнение, что внедрение элементов выбора в ВР-терапии повысит их осведомленность о пациентах и позволит использовать его в клинических условиях.

Когнитивно-поведенческая терапия и психообразование в условиях виртуальной среды остаются перспективными направлениями для исследований. Активно проводится тестирование ранее разработанных методик коррекции ангедонии и самокритики с помощью демонстрации плачущего ребенка, которого необходимо успокоить поддерживающими фразами, а затем прослушать те же фразы в роли ребенка [57]. Модификации этой модели ВР-терапии для коррекции эмоциональных расстройств и негативных мыслей являются потенциальным направлением дальнейших исследований, учитывая особенностями распознавания позитивных и негативных эмоций депрессивными пациентами [58]. В протоколе текущего исследования, предложенном Montesano et al., планируется также изучить эффективность терапии личностных конструктов, усиленную ВР, по сравнению с обычной терапией без использования ВР, а также с КПТ в качестве контрольной группы [59]. Виртуальная терапия личностных конструктов предполагает исследование согласованности мыслей и поведения соответственно идентичности пациента и фокусируется на создании общего смысла его мышления и поведения при депрессии. Наконец, было проведено сравнение отношения пациентов и специалистов к очной и виртуальной групповой КПТ-терапии депрессии [46]. Результаты исследования показали, что виртуальный подход, по мнению обеих сторон, так же эффективен, как и очная терапия. Это позволяет рассматривать ВР-терапию как самостоятельный метод наравне с КПТ и другими видами психотерапии.

Вовлечение депрессивных пациентов в ВР-игры с социальными взаимодействиями на текущем этапе спорно. Lee et al. выявили моделирующий эффект самооценки и социальных связей в ВР на депрессию: при низком уровне самооценки и коммуникабельности эффект был негативным, противоположным эффекту у участников со средним или высоким уровнем самооценки [60]. Эти результаты демонстрируют, как низкая самооценка может косвенно менять влияние ВР-терапии на депрессию, что служит частым ее проявлением. По этой причине в будущих исследованиях стоит начать работу в первую очередь с самооценкой, чтобы в дальнейшем усилить эффективность социальной ВР-терапии.

Заключение

Таким образом, на данный момент ВР-терапия представляет собой многообещающий инструмент для разработки новых методик лечения депрессии. ВР-терапия может применяться в разных группах пациентов благодаря ее индивидуализации и возможностям настройки параметров для каждого пациента.

Одно из главных преимуществ ВР-терапии – возможность контроля и анализа ситуаций, вызывающих депрессивные симптомы, с высокой степенью безопасности для пациента. Терапевт может создавать специальные сценарии, которые помогают пациенту справиться с тревожностью и страхом. Кроме того, ВР-терапия позволяет проводить сеансы самим пациентом дома, в учреждениях ухода, больницах и других местах. Это особенно полезно для людей с ограниченными возможностями, которые могут испытывать трудности с посещением традиционных кабинетов терапевта. Еще одним преимуществом ВР-терапии является возможность воздействовать не только на депрессивные симптомы, но и на коморбидные расстройства, такие как фобии, ПТСР, тревожное расстройство, галлюцинации и др. ВР-терапия может быть эффективным инструментом для комплексного лечения пациентов с различными психическими расстройствами. Кроме того, ВР-терапия способствует повышению мотивации к физической активности у больных с физическими ограничениями. Пациенты могут участвовать в виртуальных тренировках и играх, которые помогают им поддерживать активный образ жизни и улучшать физическую форму.

Однако использование ВР-терапии на данный момент сопряжено с некоторыми ограничениями. Прежде всего, для эффективного использования этого инновационного подхода к лечению депрессии требуется обучение медицинских специалистов и самих пациентов, которое требует дополнительных временных и финансовых затрат, а также мотивации со стороны пациентов. Для проведения ВР-терапии необходимы специальное оборудование и программное обеспечение, труднодоступные для некоторых медицинских учреждений. Кроме того, возможны технические проблемы при использовании оборудования, что может затруднить проведение сеансов ВР-терапии. Например, значительные нарушения зрения могут препятствовать полному погружению в виртуальные условия. Еще одно ограничение ВР-терапии – недоверие пациентов к эффективности данного метода. Некоторые пациенты сомневаются в том, что ВР-терапия сопоставима с традиционными методами лечения, что может существенно снизить их комплаентность и, соответственно, результаты терапии. Наконец, на сегодняшний день все еще недостаточно данных о долгосрочных исходах и данных на большой выборке пациентов, поэтому развитие исследований в данном направлении крайне важно для верного понимания механизмов воздействия ВР-терапии на депрессию и ее системных эффектов.

Несмотря на наличие списка ограничений, ВР-терапия обладает большим потенциалом для широкого распространения, что следует подтвердить в будущих клинических исследованиях. Для наиболее полного использования этого потенциала необходимо снизить стоимость оборудования и программно-обеспечения, а также улучшить образовательные ресурсы для пациентов и медицинского персонала. Кроме того, важно учитывать индивидуальные потребности конкретного пациента при применении ВР-терапии. Установление благоприятных

отношений между врачом и пациентом, нивелирование технических препятствий и осложнений со стороны состояния пациента, а также тщательный инструктаж перед использованием VR-технологий необходимы для успешного применения VR-терапии при депрессии. Для того чтобы решить проблему недостатка доказательных данных в интеграции VR-терапии в стандартную клиническую практику, необходимо сделать VR-терапию более доступной. Требуется проведение крупных исследований с использованием соответствующих VR-техноло-

гий. В дополнение к этому необходимо создание разнонаправленного программного обеспечения и, возможно, инновационного подхода к сотрудничеству специалистов с пациентами в условиях VR. В ближайшем будущем должно быть разработано врачебное руководство по лечению пациентов с помощью VR-терапии. Все эти аспекты следует учесть и детально рассмотреть в дальнейших исследованиях, чтобы обеспечить успешное и распространенное использование VR-терапии в медицинской практике.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Global Health Data: the 2019 Global Burden of Disease (GBD) study // Institute for Health Metrics and Evaluation. – 2020. – Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results?params=gbd-api-2019-permalink/794c27fdbc49e9e3724fa3e9eb9b334> (accessed September 12, 2023).
- Селиванов В.В., Мейтнер Л., Грибер Ю.А. Особенности использования технологий виртуальной реальности при коррекции и лечении депрессии в клинической психологии // Клиническая и специальная психология. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 231–255. – <https://doi.org/10.17759/cpse.2021100312>
- Tychkov A.Y., Chernyshov D.S., Bofanova N.S. et al. Virtual Reality Implementation for Assessment and Treatment of Phobic Anxiety Disorders // 5th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA). – Kaliningrad, Russian Federation, 2021. – Pp. 202–205. – <https://doi.org/10.1109/DCNA53427.2021.9587127>
- Volovik M.G., Belova A.N., Kuznetsov A.N. et al. Use of Virtual Reality Techniques to Rehabilitate Military Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder // Современные технологии в медицине. – 2023. – Т. 15, № 1 (eng). – С. 74–85. – <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.1.08>
- Deng W., Hu D., Xu S. et al. The efficacy of virtual reality exposure therapy for PTSD symptoms: A systematic review and meta-analysis // Journal of Affective Disorders. – 2019. – Vol. 257. – Pp. 698–709. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.086>
- Chard I., van Zalk N. Virtual reality exposure therapy for treating social anxiety: a scoping review of treatment designs and adaptation to stuttering // Frontiers in Digital Health. – 2022. – Vol. 4. – Art. 842460. – <https://doi.org/10.3389/fdgth.2022.842460>
- Langener S., Van Der Nagel J., van Manen J. et al. Clinical relevance of immersive virtual reality in the assessment and treatment of addictive disorders: a systematic review and future perspective // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, no. 16. – Art. 3658. – <https://doi.org/10.3390/jcm10163658>
- Данилов А.Б., Гак С.В. Применение методики виртуальной реальности в лечении болевых и некоторых других синдромов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 10. – С. 81–85.
- Ahmadpour N., Randall H., Choksi H. et al. Virtual Reality interventions for acute and chronic pain management // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2019. – Vol. 114. – Art. 105568. – <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105568>
- Best P. et al. Freely available virtual reality experiences as tools to support mental health therapy: A systematic scoping review and consensus based interdisciplinary analysis // Journal of Technology in Behavioral Science. – 2022. – Vol. 7, no. 1. – Pp. 100–114. – <https://doi.org/10.1007/s41347-021-00214-6>
- Ma J. et al. The effectiveness of immersive virtual reality (VR) based mindfulness training on improvement mental-health in adults: A narrative systematic review // Explore. – 2023. – Vol. 19, no. 3. – Pp. 310–318. – <https://doi.org/10.1016/j.explore.2022.08.001>
- Lindner P., Hamilton W., Miloff A. et al. How to treat depression with low-intensity virtual reality interventions: Perspectives on translating cognitive behavioral techniques into the virtual reality modality and how to make anti-depressive use of virtual reality—unique experiences // Frontiers in Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – Art. 792. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00792>
- Leff J., Williams G, Hackvale M. et al. Avatar therapy for persecutory auditory hallucinations: What is it and how does it work? // Psychosis. – 2014. – Vol. 6, no. 2. – Pp. 166–176. – <https://doi.org/10.1080/17522439.2013.773457>
- Falconer C.J., Rovira A., King J.A. et al. Embodying self-compassion within virtual reality and its effects on patients with depression // BJ Psych Open. – 2016. – Vol. 2, no. 1. – Pp. 74–80. – <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.002147>
- Migoya-Borja M. et al. Feasibility of a virtual reality-based psychoeducational tool (VRight) for depressive patients // Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking. – 2020. – Vol. 23, no. 4. – Pp. 246–252. – <https://doi.org/10.1089/cyber.2019.0497>
- Li J., Theng Y.L., Foo S. Game-based digital interventions for depression therapy: a systematic review and meta-analysis // Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking. – 2014. – Vol. 17, no. 8. – Pp. 519–527. – <https://doi.org/10.1089/cyber.2013.0481>
- Wald J., Taylor S. Efficacy of virtual reality exposure therapy to treat driving phobia: a case report // Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry. – 2000. – Vol. 31, no. 3–4. – Pp. 249–257. – [https://doi.org/10.1016/S0005-7916\(01\)00009-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7916(01)00009-X)
- Gromer D. et al. Height simulation in a virtual reality CAVE system: validity of fear responses and effects of an immersion manipulation // Frontiers in Human Neuroscience. – 2018. – Vol. 12. – Art. 372. – <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00372>
- Global Health Data: the 2019 Global Burden of Disease (GBD) study // Institute for Health Metrics and Evaluation. – 2020. – Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results?params=gbd-api-2019-permalink/794c27fdbc49e9e3724fa3e9eb9b334> (accessed September 12, 2023).
- Selivanov V.V., Maitner L., Griber Yu.A. Osobennosti ispol'zovaniya tekhnologii virtual'noi real'nosti pri korrrektsii i lechenii depressii v klinicheskoi psikhologii // Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 231–255. – <https://doi.org/10.17759/cpse.2021100312>
- Tychkov A.Y., Chernyshov D.S., Bofanova N.S. et al. Virtual Reality Implementation for Assessment and Treatment of Phobic Anxiety Disorders // 5th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA). – Kaliningrad, Russian Federation, 2021. – Pp. 202–205. – <https://doi.org/10.1109/DCNA53427.2021.9587127>
- Volovik M.G., Belova A.N., Kuznetsov A.N. et al. Use of Virtual Reality Techniques to Rehabilitate Military Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder // Sovremennye tekhnologii v meditsine. – 2023. – Т. 15, № 1 (eng). – С. 74–85. – <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.1.08>
- Deng W., Hu D., Xu S. et al. The efficacy of virtual reality exposure therapy for PTSD symptoms: A systematic review and meta-analysis // Journal of Affective Disorders. – 2019. – Vol. 257. – Pp. 698–709. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.086>
- Chard I., van Zalk N. Virtual reality exposure therapy for treating social anxiety: a scoping review of treatment designs and adaptation to stuttering // Frontiers in Digital Health. – 2022. – Vol. 4. – Art. 842460. – <https://doi.org/10.3389/fdgth.2022.842460>
- Langener S., Van Der Nagel J., van Manen J. et al. Clinical relevance of immersive virtual reality in the assessment and treatment of addictive disorders: a systematic review and future perspective // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, no. 16. – Art. 3658. – <https://doi.org/10.3390/jcm10163658>
- Danilov A.B., Gak S.V. Primenenie metodiki virtual'noi real'nosti v lechenii bolevykh i nekotorykh drugikh sindromov // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2011. – Т. 111, № 10. – С. 81–85.
- Ahmadpour N., Randall H., Choksi H. et al. Virtual Reality interventions for acute and chronic pain management // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2019. – Vol. 114. – Art. 105568. – <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105568>
- Best P. et al. Freely available virtual reality experiences as tools to support mental health therapy: A systematic scoping review and consensus based interdisciplinary analysis // Journal of Technology in Behavioral Science. – 2022. – Vol. 7, no. 1. – Pp. 100–114. – <https://doi.org/10.1007/s41347-021-00214-6>
- Ma J. et al. The effectiveness of immersive virtual reality (VR) based mindfulness training on improvement mental-health in adults: A narrative systematic review // Explore. – 2023. – Vol. 19, no. 3. – Pp. 310–318. – <https://doi.org/10.1016/j.explore.2022.08.001>
- Lindner P., Hamilton W., Miloff A. et al. How to treat depression with low-intensity virtual reality interventions: Perspectives on translating cognitive behavioral techniques into the virtual reality modality and how to make anti-depressive use of virtual reality—unique experiences // Frontiers in Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – Art. 792. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00792>
- Leff J., Williams G, Hackvale M. et al. Avatar therapy for persecutory auditory hallucinations: What is it and how does it work? // Psychosis. – 2014. – Vol. 6, no. 2. – Pp. 166–176. – <https://doi.org/10.1080/17522439.2013.773457>
- Falconer C.J., Rovira A., King J.A. et al. Embodying self-compassion within virtual reality and its effects on patients with depression // BJ Psych Open. – 2016. – Vol. 2, no. 1. – Pp. 74–80. – <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.002147>
- Migoya-Borja M. et al. Feasibility of a virtual reality-based psychoeducational tool (VRight) for depressive patients // Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking. – 2020. – Vol. 23, no. 4. – Pp. 246–252. – <https://doi.org/10.1089/cyber.2019.0497>
- Li J., Theng Y.L., Foo S. Game-based digital interventions for depression therapy: a systematic review and meta-analysis // Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking. – 2014. – Vol. 17, no. 8. – Pp. 519–527. – <https://doi.org/10.1089/cyber.2013.0481>
- Wald J., Taylor S. Efficacy of virtual reality exposure therapy to treat driving phobia: a case report // Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry. – 2000. – Vol. 31, no. 3–4. – Pp. 249–257. – [https://doi.org/10.1016/S0005-7916\(01\)00009-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7916(01)00009-X)
- Gromer D. et al. Height simulation in a virtual reality CAVE system: validity of fear responses and effects of an immersion manipulation // Frontiers in Human Neuroscience. – 2018. – Vol. 12. – Art. 372. – <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00372>

19. Pinto M.D., Hickman R.L. jr., Clochesy J. et al. Avatar-based depression self-management technology: Promising approach to improve depressive symptoms among young adults // *Applied Nursing Research*. – 2013. – Vol. 26, no. 1. – Pp. 45–48. – <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2012.08.003>
20. Граница А.С. Компьютерные технологии в психотерапии и саморегуляции // *Саморегуляция*. – 2019. – Т. 2. – С. 17–37. – URL: <https://risr.institute/uploads/risr/publication50.pdf> (дата обращения 12.09.2023).
21. Падун М. А. Когнитивный стиль и депрессия // *Экспериментальная психология*. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 81–90. – URL: https://psyjournals.ru/journals/expssy/archive/2009_n4/expssy_2009_n4_26609.pdf (дата обращения 12.09.2023).
22. Park S.Y., Kim S.M., Roh S. et al. The effects of a virtual reality treatment program for online gaming addiction // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2016. – Vol. 129. – Pp. 99–108. – <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.01.015>
23. Mohamadully N., ed. State of the art virtual reality and augmented reality knowhow. – BOD-Books on Demand, 2018. – <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71292>
24. Chirita V., Ilinka M., Chirita R. et al. Virtual therapy in patients with depression. Preliminary observation // *Annual Review of CyberTherapy and Telemedicine*. – 2006. – Art. 181. – Available at: <https://vrphobia.com/Research/Publications/ARCTT2006.pdf#page=181> (accessed September 12, 2023).
25. Fodor L.A., Coteş C.D., Cuijpers P. et al. The effectiveness of virtual reality based interventions for symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, no. 1. – Art. 10323. – <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28113-6>
26. Yen H.Y., Chiu H.L. Virtual reality exergames for improving older adults' cognition and depression: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2021. – Vol. 22, no. 5. – Pp. 995–1002. – <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.03.009>
27. Xu W., Liang H.-N., Baghaei N. et al. Effects of an immersive virtual reality exergame on university students' anxiety, depression, and perceived stress: pilot feasibility and usability study // *JMIR Serious Games*. – 2021. – Vol. 9, no. 4. – Art. e29330. – <https://doi.org/10.2196/29330>
28. Zhai K., Dilawar A., Yousef M.S. et al. Virtual Reality therapy for depression and mood in long-term care facilities // *Geriatrics*. – 2021. – Vol. 6, no. 2. – Art. 58. – <https://doi.org/10.3390/geriatrics6020058>
29. Смулевич А.Б., Овчаренко С.И., Волець Б.А. и др. Психические расстройства у больных с легочной патологией // *Психические расстройства в общей медицине*. – 2015. – № 2–3. – С. 4–20. – URL: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medit-sine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medit-sine-02-03-2015/psikhicheskie_rasstroystva_u_bolnykh_s_legochnoy_patologii/ (дата обращения 12.09.2023).
30. Volel B.A., Troshina D.V. Somatic depression with cognitive impairment in a female patient with hypertension // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2017. – Vol. 9, no. 4. – Pp. 60–64. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-60-64>
31. Волець Б.А., Трошина Д.В., Грубова М.В. и др. Психические (личностные) расстройства у больных с фибрилляцией предсердий // *Психические расстройства в общей медицине*. – 2016. – № 1–2. – С. 27–35. – URL: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medit-sine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medit-sine-01-02-2016/psikhicheskie_lichnostnye_rasstroystva_u_bolnykh_s_fibrillyatsiy_predserdiy/ (accessed September 12, 2023).
32. Романов Д.В., Петелин Д.С., Волець Б.А. Депрессии в неврологической практике // *Медицинский совет*. – 2018. – № 1. – С. 38–45. – <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-38-45>
33. bin Song G., cho Park E. Effect of virtual reality games on stroke patients' balance, gait, depression, and interpersonal relationships // *Journal of Physical Therapy Science*. – 2015. – Vol. 27, no. 7. – Pp. 2057–2060. – <https://doi.org/10.1589/jpts.27.2057>
34. Shin J.H., Park S.B., Jang S.H. Effects of game-based virtual reality on health-related quality of life in chronic stroke patients: a randomized, controlled study // *Computers in Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 63. – Pp. 92–98. – <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.03.011>
35. Rogers J.M. et al. Elements virtual rehabilitation improves motor, cognitive, and functional outcomes in adult stroke: evidence from a randomized controlled pilot study // *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*. – 2019. – Vol. 16, no. 1. – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0531-y>
36. Feng H. et al. Virtual reality rehabilitation versus conventional physical therapy for improving balance and gait in Parkinson's disease patients: a randomized controlled trial // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2019. – Vol. 25. – Art. 4186. – <https://doi.org/10.12659/MSM.916455>
37. Chitale V., Baghaei N., Playne D. et al. The use of videogames and virtual reality for the assessment of anxiety and depression: a scoping review // *Games for Health Journal*. – 2022. – Vol. 11, no. 6. – Pp. 341–354. – <https://doi.org/10.1089/g4h.2021.0227>
38. International Classification of Diseases. – 11th Revision. – Available at: <https://icd.who.int/en> (accessed September 12, 2023).
39. Stamou G., Garcia-Palacios A., Botella C. The combination of cognitive-behavioural therapy with virtual reality for the treatment of post-natal depression // *Proceedings of the 31st Australian Conference on Human-Computer-Interaction*. – 2019. – Pp. 599–603. – <https://doi.org/10.1145/3369457.3369541>
40. Краля О., Усов Г. Эффективность дистанционной краткосрочной психотерапии у пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – Т. 4. – С. 34–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.73.004>
19. Pinto M.D., Hickman R.L. jr., Clochesy J. et al. Avatar-based depression self-management technology: Promising approach to improve depressive symptoms among young adults // *Applied Nursing Research*. – 2013. – Vol. 26, no. 1. – Pp. 45–48. – <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2012.08.003>
20. Granitsa A.S. Komp'yuternye tekhnologii v psikhoterapii i samoregulyatsii // *Samoregulyatsiya*. – 2019. – Т. 2. – С. 17–37. – URL: <https://risr.institute/uploads/risr/publication50.pdf> (дата обращения 12.09.2023).
21. Padun M. A. Kognitivnyi stil' i depressiya // *Eksperimental'naya psikhologiya*. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 81–90. – URL: https://psyjournals.ru/journals/expssy/archive/2009_n4/expssy_2009_n4_26609.pdf (дата обращения 12.09.2023).
22. Park S.Y., Kim S.M., Roh S. et al. The effects of a virtual reality treatment program for online gaming addiction // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2016. – Vol. 129. – Pp. 99–108. – <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.01.015>
23. Mohamadully N., ed. State of the art virtual reality and augmented reality knowhow. – BOD-Books on Demand, 2018. – <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71292>
24. Chirita V., Ilinka M., Chirita R. et al. Virtual therapy in patients with depression. Preliminary observation // *Annual Review of CyberTherapy and Telemedicine*. – 2006. – Art. 181. – Available at: <https://vrphobia.com/Research/Publications/ARCTT2006.pdf#page=181> (accessed September 12, 2023).
25. Fodor L.A., Coteş C.D., Cuijpers P. et al. The effectiveness of virtual reality based interventions for symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, no. 1. – Art. 10323. – <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28113-6>
26. Yen H.Y., Chiu H.L. Virtual reality exergames for improving older adults' cognition and depression: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2021. – Vol. 22, no. 5. – Pp. 995–1002. – <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.03.009>
27. Xu W., Liang H.-N., Baghaei N. et al. Effects of an immersive virtual reality exergame on university students' anxiety, depression, and perceived stress: pilot feasibility and usability study // *JMIR Serious Games*. – 2021. – Vol. 9, no. 4. – Art. e29330. – <https://doi.org/10.2196/29330>
28. Zhai K., Dilawar A., Yousef M.S. et al. Virtual Reality therapy for depression and mood in long-term care facilities // *Geriatrics*. – 2021. – Vol. 6, no. 2. – Art. 58. – <https://doi.org/10.3390/geriatrics6020058>
29. Smulevich A.B., Ovcharenko S.I., Volel' B.A. i dr. Psikhicheskie rasstroystva u bol'nykh s legochnoy patologiyey // *Psikhicheskie rasstroystva v obshchei meditsine*. – 2015. – № 2–3. – С. 4–20. – URL: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medit-sine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medit-sine-02-03-2015/psikhicheskie_rasstroystva_u_bolnykh_s_legochnoy_patologii/ (дата обращения 12.09.2023).
30. Volel B.A., Troshina D.V. Somatic depression with cognitive impairment in a female patient with hypertension // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2017. – Vol. 9, no. 4. – Pp. 60–64. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-60-64>
31. Volel B.A., Troshina D.V., Grubova M.V. i dr. Psikhicheskie (lichnostnyye) rasstroystva u bol'nykh s fibrillyatsiyey predserdiy // *Psikhicheskie rasstroystva v obshchei meditsine*. – 2016. – № 1–2. – С. 27–35. – URL: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medit-sine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obschey_medit-sine-01-02-2016/psikhicheskie_lichnostnyye_rasstroystva_u_bolnykh_s_fibrillyatsiyey_predserdiy/ (accessed September 12, 2023).
32. Romanov D.V., Petelin D.S., Volel' B.A. Depressii v nevrologicheskoy praktike // *Meditsinskiy sovet*. – 2018. – № 1. – С. 38–45. – <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-38-45>
33. bin Song G., cho Park E. Effect of virtual reality games on stroke patients' balance, gait, depression, and interpersonal relationships // *Journal of Physical Therapy Science*. – 2015. – Vol. 27, no. 7. – Pp. 2057–2060. – <https://doi.org/10.1589/jpts.27.2057>
34. Shin J.H., Park S.B., Jang S.H. Effects of game-based virtual reality on health-related quality of life in chronic stroke patients: a randomized, controlled study // *Computers in Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 63. – Pp. 92–98. – <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.03.011>
35. Rogers J.M. et al. Elements virtual rehabilitation improves motor, cognitive, and functional outcomes in adult stroke: evidence from a randomized controlled pilot study // *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*. – 2019. – Vol. 16, no. 1. – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0531-y>
36. Feng H. et al. Virtual reality rehabilitation versus conventional physical therapy for improving balance and gait in Parkinson's disease patients: a randomized controlled trial // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2019. – Vol. 25. – Art. 4186. – <https://doi.org/10.12659/MSM.916455>
37. Chitale V., Baghaei N., Playne D. et al. The use of videogames and virtual reality for the assessment of anxiety and depression: a scoping review // *Games for Health Journal*. – 2022. – Vol. 11, no. 6. – Pp. 341–354. – <https://doi.org/10.1089/g4h.2021.0227>
38. International Classification of Diseases. – 11th Revision. – Available at: <https://icd.who.int/en> (accessed September 12, 2023).
39. Stamou G., Garcia-Palacios A., Botella C. The combination of cognitive-behavioural therapy with virtual reality for the treatment of post-natal depression // *Proceedings of the 31st Australian Conference on Human-Computer-Interaction*. – 2019. – Pp. 599–603. – <https://doi.org/10.1145/3369457.3369541>
40. Kralya O., Usov G. Effektivnost' distantsionnoy kratkosrochnoy psikhoterapii u patsientov so smeshannym trevozhno-depressivnym rasstroystvom // *Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2021. – Т. 4. – С. 34–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.73.004>

41. Baghaei N., Chitale V., Hlasnik A. et al. Virtual reality for supporting the treatment of depression and anxiety: Scoping review // *JMIR Mental Health*. – 2021. – Vol. 8, no. 9. – Art. e29681. – <https://doi.org/10.2196/29681>
42. Park M.J., Kim D.J., Lee U. et al. A literature overview of virtual reality (VR) in treatment of psychiatric disorders: recent advances and limitations // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 505. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00505>
43. Rebenitsch L., Owen C. Review on cybersickness in applications and visual displays // *Virtual Reality*. – 2016. – Vol. 20. – Pp. 101–125. – <https://doi.org/10.1007/s10055-016-0285-9>
44. Смылова О.В., Войсунский А.Е. Киберазболевание в системах виртуальной реальности: феноменология и методы измерения // *Психологический журнал*. – 2019. – Т. 40, № 4. – С. 85–94. – <https://doi.org/10.31857/S020595920005473-6>
45. Kaufeld M. et al. Emotions are associated with the genesis of visually induced motion sickness in virtual reality // *Experimental Brain Research*. – 2022. – Vol. 240, no. 10. – Pp. 2757–2771. – <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06454-z>
46. Rajan A.V., Nassiri N., Akri V. et al. Virtual reality gaming addiction // 2018 Fifth HCT Information Technology Trends (ITT). – IEEE, 2018. – Pp. 358–363. – <https://doi.org/10.1109/CTIT.2018.8649547>
47. Dilgul M., Hickling L.M., Antonie D. et al. Virtual Reality Group therapy for the treatment of depression: A qualitative study on stakeholder perspectives // *Frontiers in Virtual Reality*. – 2021. – Vol. 1. – Art. 609545. – <https://doi.org/10.3389/frvir.2020.609545>
48. Nienhuis J. B. et al. Therapeutic alliance, empathy, and genuineness in individual adult psychotherapy: A meta-analytic review // *Psychotherapy Research*. – 2018. – Vol. 28, no. 4. – Pp. 593–605. – <https://doi.org/10.1080/10503307.2016.1204023>
49. Murphy S.T. et al. The therapeutic alliance and dropout in cognitive behavioral therapy of depression // *Psychotherapy Research*. – 2022. – Vol. 32, no. 8. – Pp. 995–1002. – <https://doi.org/10.1080/10503307.2021.2025277>
50. Pihlaja S. et al. Therapeutic alliance in guided internet therapy programs for depression and anxiety disorders—a systematic review // *Internet Interventions*. – 2018. – Vol. 11. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1016/j.invent.2017.11.005>
51. Рузинова В.М., Долгополова Ю.В., Петелин Д.С., Сорокина О.Ю., Волев Б.А. Использование технологий биологической обратной связи в клинической практике // *Медицинский совет*. – 2023. – Т. 17, № 13. – С. 60–68. – <https://doi.org/10.21518/ms2023-245>
52. Cai H., Wang Z., Zhang Y., et al. A virtual-reality based neurofeedback game framework for depression rehabilitation using pervasive three-electrode EEG collector // *Proceedings of the 12th Chinese Conference on Computer Supported Cooperative Work and Social Computing*. – 2017. – Pp. 173–176. – <https://doi.org/10.1145/3127404.3127433>
53. Askay S.W., Patterson D.R., Sharar S.R. Virtual reality hypnosis // *Contemporary Hypnosis*. – 2009. – Vol. 26, no. 1. – Pp. 40–47. – <https://doi.org/10.1002/ch.371>
54. Thompson T., Steffert T., Steed A. et al. A randomized controlled trial of the effects of hypnosis with 3-D virtual reality animation on tiredness, mood, and salivary cortisol // *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*. – 2010. – Vol. 59, no. 1. – Pp. 122–142. – <https://doi.org/10.1080/00207144.2011.522917>
55. Zhu K.Y., Zhang Q., He B. et al. Immersive virtual reality-based cognitive intervention for the improvement of cognitive function, depression, and perceived stress in older adults with mild cognitive impairment and mild dementia: pilot pre-post study // *JMIR Serious Games*. – 2022. – Vol. 10, no. 1. – Art. e32117. – <https://doi.org/10.2196/32117>
56. Baghaei N., Stemmet L., Khaliq I. et al. Designing individualised virtual reality applications for supporting depression: A feasibility study // *Companion of the 2021 ACM SIGCHI symposium on engineering interactive computing systems*. – 2021. – Pp. 6–11. – <https://doi.org/10.1145/3459926.3464761>
57. Васильев Е.Е., Кайгородов С.П. Разработка VR приложения для пациентов с депрессией и его влияния // *Аммосов-2021: сб. матер. науч.-практ. конф. – Якутск: Северо-Восточный университет имени М.К. Аммосова, 2021. – С. 626–627. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_48330178_35792825.pdf (дата обращения 09.08.2023).*
58. Akhupkin R.V., Volel B.A., Shishorin R.M. et al. Recognition of facial emotion expressions in patients with depressive disorders: A prospective, observational study // *Neurology and Therapy*. – 2021. – Vol. 10. – Pp. 225–234. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00231-w>
59. Montesano A., Medina J.C., Paz C. et al. Does virtual reality increase the efficacy of psychotherapy for young adults with mild-to-moderate depression? A study protocol for a multicenter randomized clinical trial // *Trials*. – 2021. – Vol. 22, no. 1. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05809-1>
60. Lee H.W., Kim S., Uhm J.P. et al. Social virtual reality (VR) involvement affects depression when social connectedness and self-esteem are low: A moderated mediation on well-being // *Frontiers in Psychology*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 753019. – <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.753019>
41. Baghaei N., Chitale V., Hlasnik A. et al. Virtual reality for supporting the treatment of depression and anxiety: Scoping review // *JMIR Mental Health*. – 2021. – Vol. 8, no. 9. – Art. e29681. – <https://doi.org/10.2196/29681>
42. Park M.J., Kim D.J., Lee U. et al. A literature overview of virtual reality (VR) in treatment of psychiatric disorders: recent advances and limitations // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 505. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00505>
43. Rebenitsch L., Owen C. Review on cybersickness in applications and visual displays // *Virtual Reality*. – 2016. – Vol. 20. – Pp. 101–125. – <https://doi.org/10.1007/s10055-016-0285-9>
44. Smyslova O.V., Voiskunskii A.E. Kiberazbolevanie v sistemakh virtual'noi real'nosti: fenomenologiya i metody izmereniya // *Psikhologicheskii zhurnal*. – 2019. – T. 40, № 4. – S. 85–94. – <https://doi.org/10.31857/S020595920005473-6>
45. Kaufeld M. et al. Emotions are associated with the genesis of visually induced motion sickness in virtual reality // *Experimental Brain Research*. – 2022. – Vol. 240, no. 10. – Pp. 2757–2771. – <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06454-z>
46. Rajan A.V., Nassiri N., Akri V. et al. Virtual reality gaming addiction // 2018 Fifth HCT Information Technology Trends (ITT). – IEEE, 2018. – Pp. 358–363. – <https://doi.org/10.1109/CTIT.2018.8649547>
47. Dilgul M., Hickling L.M., Antonie D. et al. Virtual Reality Group therapy for the treatment of depression: A qualitative study on stakeholder perspectives // *Frontiers in Virtual Reality*. – 2021. – Vol. 1. – Art. 609545. – <https://doi.org/10.3389/frvir.2020.609545>
48. Nienhuis J. B. et al. Therapeutic alliance, empathy, and genuineness in individual adult psychotherapy: A meta-analytic review // *Psychotherapy Research*. – 2018. – Vol. 28, no. 4. – Pp. 593–605. – <https://doi.org/10.1080/10503307.2016.1204023>
49. Murphy S.T. et al. The therapeutic alliance and dropout in cognitive behavioral therapy of depression // *Psychotherapy Research*. – 2022. – Vol. 32, no. 8. – Pp. 995–1002. – <https://doi.org/10.1080/10503307.2021.2025277>
50. Pihlaja S. et al. Therapeutic alliance in guided internet therapy programs for depression and anxiety disorders—a systematic review // *Internet Interventions*. – 2018. – Vol. 11. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1016/j.invent.2017.11.005>
51. Ruzinova V.M., Dolgoplova Yu.V., Petelin D.S., Sorokina O.Yu., Volel' B.A. Ispol'zovanie tekhnologii biologicheskoi obratnoi svyazi v klinicheskoi praktike // *Meditsinskii sovet*. – 2023. – T. 17, № 13. – S. 60–68. – <https://doi.org/10.21518/ms2023-245>
52. Cai H., Wang Z., Zhang Y., et al. A virtual-reality based neurofeedback game framework for depression rehabilitation using pervasive three-electrode EEG collector // *Proceedings of the 12th Chinese Conference on Computer Supported Cooperative Work and Social Computing*. – 2017. – Pp. 173–176. – <https://doi.org/10.1145/3127404.3127433>
53. Askay S.W., Patterson D.R., Sharar S.R. Virtual reality hypnosis // *Contemporary Hypnosis*. – 2009. – Vol. 26, no. 1. – Pp. 40–47. – <https://doi.org/10.1002/ch.371>
54. Thompson T., Steffert T., Steed A. et al. A randomized controlled trial of the effects of hypnosis with 3-D virtual reality animation on tiredness, mood, and salivary cortisol // *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*. – 2010. – Vol. 59, no. 1. – Pp. 122–142. – <https://doi.org/10.1080/00207144.2011.522917>
55. Zhu K.Y., Zhang Q., He B. et al. Immersive virtual reality-based cognitive intervention for the improvement of cognitive function, depression, and perceived stress in older adults with mild cognitive impairment and mild dementia: pilot pre-post study // *JMIR Serious Games*. – 2022. – Vol. 10, no. 1. – Art. e32117. – <https://doi.org/10.2196/32117>
56. Baghaei N., Stemmet L., Khaliq I. et al. Designing individualised virtual reality applications for supporting depression: A feasibility study // *Companion of the 2021 ACM SIGCHI symposium on engineering interactive computing systems*. – 2021. – Pp. 6–11. – <https://doi.org/10.1145/3459926.3464761>
57. Vasil'ev E.E., Kaigorodov S.P. Razrabotka VR prilozheniya dlya patsientov s depressiei i ego vliyaniya // *Ammosov-2021: sb. mater. nach.-prakt. konf. – Yakutsk: Severo-Vostochniy universitet imeni M.K. Ammosova, 2021. – S. 626–627. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_48330178_35792825.pdf (data obrashcheniya 09.08.2023).*
58. Akhupkin R.V., Volel B.A., Shishorin R.M. et al. Recognition of facial emotion expressions in patients with depressive disorders: A prospective, observational study // *Neurology and Therapy*. – 2021. – Vol. 10. – Pp. 225–234. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00231-w>
59. Montesano A., Medina J.C., Paz C. et al. Does virtual reality increase the efficacy of psychotherapy for young adults with mild-to-moderate depression? A study protocol for a multicenter randomized clinical trial // *Trials*. – 2021. – Vol. 22, no. 1. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05809-1>
60. Lee H.W., Kim S., Uhm J.P. et al. Social virtual reality (VR) involvement affects depression when social connectedness and self-esteem are low: A moderated mediation on well-being // *Frontiers in Psychology*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 753019. – <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.753019>

Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов городской психиатрической больницы

Д.И. Малин¹, Д.Р. Булатова¹, Л.Ю. Шустова², Р.П. Гордеева¹

¹ Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина Департаментна здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель работы – выявление частоты встречаемости и факторов риска синдрома удлинения интервала QT среди пациентов городской психиатрической больницы.

Пациенты и методы. Проанализировано 2140 электрокардиограмм (ЭКГ) 999 мужчин и 1241 женщины, находившихся на стационарном лечении, за двухмесячный период времени. У пациентов с выявленным удлинением интервала QT (более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин) проанализированы данные истории болезни на предмет диагноза, демографических характеристик, наличия сопутствующих соматических заболеваний и характера проводимой терапии. Для оценки рациональности применения фармакологических средств использован индекс рациональности применения лекарственных средств Medication Appropriateness Index (MAI). Для определения степени выраженности влияния каждого препарата на интервал QT использованы данные интернет-ресурса CredibleMeds®.

Результаты. Синдром удлинения интервала QT был выявлен у 42 больных (1,96 % случаев), из них у 15 мужчин (1,5 % случаев) и 27 женщин (2,2 % случаев). У 9 больных (0,4 % случаев) выявлялось критическое удлинение интервала QT до значения более 500 мс. Средний возраст больных составил $58,6 \pm 2,7$ лет, а в среднем по группе – $46,0 \pm 5,6$ лет ($t = 2,48$; $p < 0,005$). В процентном отношении наиболее часто синдром удлиненного интервала QT выявлялся у пациентов с деменцией по сравнению с больными другими психическими заболеваниями. Тяжелые сопутствующие хронические соматические заболевания выявлялись у 37 больных (88,1 % случаев), из них заболевания сердечно-сосудистой системы – у 33 больных (78,6% случаев). Пациенты одновременно получали в среднем $5,96 \pm 0,32$ лекарственных средств. Из них 25 больным (59,5 % случаев) назначали препараты с высоким риском удлинения интервала QT. Антипсихотическую полипрагмазию с назначением двух и более антипсихотических средств применяли у 12 больных (28,6 % случаев). Индекс рациональности применения фармакологических средств MAI в среднем составил $3,24 \pm 0,25$ балла.

Выводы. У пациентов психиатрического стационара синдром удлинения интервала QT выявляется чаще, чем в общей популяции. Факторами риска развития синдрома удлинения интервала QT у психически больных служат средний и пожилой возраст, наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, полипрагмазия с одновременным назначением нескольких лекарственных средств, обладающих кардиотоксическим действием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интервал QT, психические расстройства, факторы риска, полипрагмазия, лекарственные взаимодействия

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Малин Д.И., Булатова Д.Р., Шустова Л.Ю., Гордеева Р.П. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов городской психиатрической больницы // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 50–56. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.60.92.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено в рамках Госзадания, регистрационный номер АААА-А18-111118032390066-5

The study has been performed within the framework of the State Assignment, registration number АААА-А18-111118032390066-5

Prevalence and Risk Factors for Long QT Interval Syndrome in Patients of the City Psychiatric Hospital

D.I. Malin¹, D.R. Bulatova¹, L.Yu. Shchustova², R.P. Gordeeva¹

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry, Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

² Psychiatric Clinical Hospital No 4 of Department of Health Care of Moscow named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim – identification of the frequency of occurrence and risk factors for the long QT-interval syndrome among patients of the city psychiatric hospital.

Patients and methods. In this study we analyzed 2140 electrocardiograms (ECGs) of 999 men and 1241 women who have been treated over a two-month period. In patients with identified increase of the QT interval (over 450 ms in men and over 470 ms in women), medical records were screened for diagnosis, demographic characteristics, the presence of concomitant medical diseases and pharmacotherapy. The Medication Appropriateness Index (MAI) was used to assess the rationality of the use of pharmacological agents. To determine the severity of the effect of each drug on the QT interval, data from the Internet resource CredibleMeds® were used.

Result. Long QT interval syndrome was detected in 42 patients (1.96 % of cases), including 15 men (1.5 % of cases) and 27 women (2.2 % of cases). In 9 patients (0.4 % of cases) a critical increase in the QT interval over 500 ms was revealed. The mean age of the patients was 58.6 ± 2.7 years, and the group average was 46.0 ± 5.6 years ($t = 2.48$; $p < 0.005$). In percentage terms, long QT syndrome was most often detected in patients with dementia compared with other mental disorders. Severe chronic somatic diseases were detected in 37 patients (88.1 % of cases), including diseases of the cardiovascular system in 33 patients (78.6 % of cases). Patients simultaneously received an average of 5.96 ± 0.32 medications. Of these, 25 patients (59.5 % of cases) were prescribed with medications with high risk of QT interval prolongation. Antipsychotic polypharmacy with the prescription of 2 or more antipsychotics was detected in 12 patients (28.6 % of cases). The rationality index for the use of pharmacological agents MAI averaged 3.24 ± 0.25 points.

Conclusion. The long QT interval syndrome was more prevalent among patients from the city psychiatric hospital compared with general population. Risk factors for the development of long QT-interval syndrome in patients with mental disorders included: middle and older age, the presence of chronic diseases of the cardiovascular system, polypharmacy with the simultaneous prescription of several medications with cardiotoxic side effects.

KEY WORDS: QT interval, mental disorders, risk factors, polypharmacy, drug interactions

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

CITATION: Malin D.I., Bulatova D.R., Shchustova L.Yu., Gordeeva R.P. Prevalence and risk factors for long QT interval syndrome in patients of the city psychiatric hospital // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 3. – Pp. 50–56. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.60.92.006 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

В последние годы проблема удлинения интервала QT привлекает к себе пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей как фактор, приводящий к развитию фатальной желудочковой «пируэтной» тахикардии – torsade de pointes (TdP) и внезапной смерти. Клинически синдром удлинения интервала QT (СУИ-QT) может проявляться частыми обмороками, головокружениями, слабостью или протекать бессимптомно [1, 2].

Анализ частоты встречаемости удлиненного интервала QT в общей популяции (от 12 лет и выше) показал, что распространенность заболевания варьируется в пределах от 1 : 7000 до 1 : 3000 человек [3]. СУИ-QT диагностируется по кардиограмме при значении интервала QT, превышающем значение нормы. Для этого используют оценку скорректированного интервала QTc, который рассчитывают по формуле Базетта [4]. Нормальные значения скорректированного интервала QT обычно составляют менее 450 мс у мужчин и менее 470 мс у женщин. Установлено, что с удлинением интервала QT на каждые 10 мс риск развития TdP увеличивается примерно на 5 % [5, 6].

СУИ-QT может быть врожденным и приобретенным. Врожденное удлинение интервала QT является наследственным заболеванием, имеющим несколько форм, и вызывается мутациями в генах, кодирующих специфические субъединицы ионного канала или регуляторные белки [7, 8]. С приобретенным удлинением интервала QT связывают такие факторы риска, как пожилой возраст, женский пол, наличие структурной

патологии сердца, заболевания печени и/или почек, нарушения электролитного обмена (гипокалиемию и гипомagneмию), использование лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, и их комбинацию [2, 9]. Удлинению интервала QT могут способствовать лекарственные средства различных групп и классов, такие как антибиотики, антиаритмические, антигистаминные, противомолекулярные, противогрибковые, антиретровирусные и др. [10–12].

К лекарственным средствам, применяемым в лечении психических заболеваний, способных удлинять интервал QT, относятся антипсихотики, антидепрессанты, препараты солей лития, лекарственные средства для лечения болезни Альцгеймера (донепезил и галантамин) [13–15]. Установлено, что антипсихотики и трициклические антидепрессанты проявляют электрофизиологические эффекты, характерные для антиаритмических препаратов класса Ia, в связи с чем они могут удлинять интервал QT и индуцировать развитие аритмии [16]. Этот механизм связан с ингибированием антипсихотиками и антидепрессантами ионных каналов Na^+ , Ca^{2+} и K^+ , способствующим нарушению процессов деполяризации и реполяризации проводящей системы сердца [17, 18], а также с электролитными нарушениями [19].

Электрофизиологические исследования с использованием широкого спектра моделей *in vitro* показали, что антипсихотики различных химических групп негативно влияли на сердце, изменяя его ионные свойства и электрические потоки во время потенциала действия [20]. С практической точки зрения беспокойство должны вызывать препараты,

способные удлинять интервал QT на 20 и более миллисекунд, – так называемые препараты с высоким риском – или случаи, когда назначается одновременно несколько препаратов, имеющих умеренный и условный риск удлинения интервала QT [6, 21]. При полипрагмазии с одновременным назначением нескольких лекарственных средств, обладающих кардиотоксическим побочным эффектом, возникает проблема лекарственного взаимодействия препаратов как на фармакодинамическом, так и на фармакокинетическом уровне [22, 23]. Большая часть фармакокинетических лекарственных взаимодействий на метаболическом уровне на первой фазе оксидации, как правило, связана с изменением активности фермента монооксигеназы цитохрома P450(CYP) [24, 25].

Список лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT и TdP, постоянно обновляется на интернет-ресурсе (<http://crediblemeds.org>). Этот ресурс включает официально одобренный список препаратов, которые подразделяют 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).

Цель исследования состояла в выявлении частоты встречаемости и факторов риска СИУ-QT среди пациентов городской психиатрической больницы.

Материал и методы

По дизайну исследование являлось когортным кроссекционным (cross-sectional study) наблюдательным, включающим сплошной анализ 2140 электрокардиограмм (ЭКГ) 999 мужчин и 1241 женщины, находившихся на лечении на протяжении двухмесячного периода времени в Клинической психиатрической больнице № 4 имени П.Б. Ганнушкина г. Москвы численностью 1158 коек. У пациентов с выявленным удлинением скорректированного интервала QT (более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин) были проанализированы данные истории болезни на предмет диагноза, демографических характеристик, наличия сопутствующих соматических заболеваний и характера проводимой терапии. Для определения частоты встречаемости и факторов риска развития СИУ-QT использованы данные о количестве пролеченных в стационаре больных за изучаемый период времени с определением их возрастных и нозологических характеристик. Для оценки рациональности применения фармакологических средств использован индекс

рациональности применения лекарственных средств Medication Appropriateness Index (MAI) [26, 27]. С целью выявления неблагоприятных лекарственных взаимодействий проанализированы листы назначений и дана оценка фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам препаратов в соответствии с официальными инструкциями по их применению. Для оценки выраженности влияния каждого препарата на интервал QT использованы данные интернет-ресурса CredibleMeds®. Полученные результаты подвергали статистической обработке. Категориальные переменные описывали абсолютными значениями и долями целого (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывали стандартным и средним отклонениями. Для оценки различий между средними величинами применяли *t*-критерий Стьюдента, для оценки частоты встречаемости различных признаков – критерий χ^2 Пирсона. Значимыми считали статистические различия при $p < 0,05$.

Пациенты давали добровольное информированное согласие на изучение и обработку материалов истории болезни. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.09.2020, протокол № 31.

Результаты

Характеристика больных с выявленным СИУ-QT представлена в табл. 1. Как видно из полученных данных, анализ ЭКГ 2140 больных (999 мужчин и 1241 женщина), находившихся на лечении в психиатрическом стационаре на протяжении двух месяцев, выявил СИУ-QT у 42 больных (1,96 % случаев) из них у 15 мужчин (1,5 % случаев) и 27 женщин (2,2 % случаев). Таким образом, удлинение интервала QT чаще выявлялось у женщин по сравнению с мужчинами, хотя эти различия не имеют статистически достоверной значимости и находятся на уровне тенденции ($\chi^2 = 1,5$; $p = 0,25$). У 9 больных (0,4 % случаев) выявлялось критическое удлинение интервала QT до значений более 500 мс, требующее внесения существенной коррективной в проводимую фармакотерапию. При поступлении (первые двое суток) СИУ-QT был выявлен у 16 больных (38,1 % случаев), а у остальных 26 больных (61,9 % случаев) – на разных сроках проводимого лечения (от 7 до 45 дней). Таким образом, СИУ-QT чаще выявлялся на фоне проводимой фармакотерапии. Ни в одном случае TdP во время снятия ЭКГ зафиксировано не было. У 40 пациентов отмечался синусовый ритм или синусовая тахикардия, у одного пациента – фибрилляция предсердий и еще у одного пациента – предсердечный ритм.

Возраст больных с СИУ-QT варьировался в диапазоне от 26 до 85 лет и в среднем составлял $58,6 \pm 2,7$ лет, в то время как в среднем по группе он составлял $46,0 \pm 5,6$ лет ($t = 2,48$; $p < 0,005$). Таким образом, возраст больных с синдромом удлиненного интервала QT оказался достоверно выше, чем средний возраст всех поступивших в стационар

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных с синдромом удлинённого интервала QT
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with long QT syndrome

Показатель	Значение
Количество больных:	42
мужчин	15 (35,7 %)
женщин	27 (64,3 %)
Возраст ($M \pm m$)	От 26 до 85 лет ($58,6 \pm 2,72$ лет)
Диагноз: шизофрения параноидная, непрерывный тип течения (F20.0)	24 больных (57,1 % случаев)
Деменция (F00–F03)	10 больных (23,8 % случаев)
Органическое психическое расстройство (F06–F07)	6 больных (14,3 % случаев)
Биполярное аффективное расстройство, текущий тяжелый депрессивный эпизод (F31.4)	1 больной (2,4 % случаев)
Алкогольный делирий (F10.03)	1 больной (2,4 % случаев)
Сопутствующие соматические заболевания, из них:	33 больных (78,6 % случаев)
• цереброваскулярные заболевания (I67)	16 больных (38,1 % случаев)
• кардиомиопатия (I42)	14 больных (33,3 % случаев)
• гипертоническая болезнь с поражением сердца (I11.9)	15 больных (19 % случаев)
• ишемическая болезнь сердца (I25)	11 больных (11,9 % случаев)
• нарушение сердечного ритма (I49)	2 больных (9,5 % случаев)
• инсулиннезависимый сахарный диабет (E11)	2 больных (9,5 % случаев)
• кахексия (R64)	1 больной (2,4 % случаев)
Число одновременно назначаемых фармакологических средств ($M \pm m$)	От 4 до 10 ($5,96 \pm 0,32$ препарата)
Индекс рациональности применения фармакологических средств (MAI) ($M \pm m$)	От 0 до 6 баллов ($3,24 \pm 0,25$ баллов)

пациентов за указанный период времени. Наибольшее число больных с СИУ-QT были с диагнозом параноидной формы шизофрении – 24 человека (57,1 % случаев). Это составляло 5,2 % всех поступивших на лечение больных с данным диагнозом. Больных с деменцией было 10 человек (23,8 % случаев), что составляло 7,8 % всех больных с диагнозом деменции. С органическим психическим расстройством было 6 больных (14,3 % случаев), или 5,2 % всех больных с органическим психическим расстройством. Больных с биполярным аффективным расстройством и алкогольным делирием было по одному человеку (2,4 % случаев), что составляло соответственно 0,3 и 0,06 % всех больных, находившихся на лечении с данными диагнозами психических заболеваний. Таким образом, в процентном отношении наиболее часто СИУ-QT выявлялся у больных с деменцией, однако эти различия были статистически незначимы ($p > 0,05$).

В рамках исследования была предпринята попытка проанализировать роль сопутствующей соматической патологии в развитии СИУ-QT. Тяжелые хронические соматические заболевания выявлялись у 37 больных (88,1 % случаев). Из них заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождавшиеся структурным поражением сердца, которые служат доказанными факторами риска удлинения интервала QT, были выявлены у 33 пациентов (78,6 % случаев); из них гипертоническая болезнь с поражением сердца (I11.9) – у 15 больных, ишемическая болезнь сердца (I25) – у 11 больных, кардиомиопатия (I42) – у 8 больных, нарушение сердечного ритма (I49) – у 2 больных. У 14 пациентов имело место сочетание ишемической

болезни сердца (I25) с гипертонической болезнью (I11.9). Таким образом, у подавляющего большинства больных выявлялась сердечно-сосудистая патология, что подтверждает ее определяющую роль в развитии СИУ-QT.

Анализ терапии на предмет выявления возможных фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий, способных приводить к развитию СИУ-QT, дал следующие результаты. Пациенты одновременно получали от 4 до 10 фармакологических средств различных групп и классов, в среднем $5,96 \pm 0,32$ лекарственных препарата. Из них 25 больным (59,5 % случаев) назначали препараты с высоким риском удлинения интервала QT, такие как галоперидол, хлопротиксен, сульпирид, донепезил, ципрофлоксацин и левофлоксацин. Полипрагмазию с назначением двух и более антипсихотических средств применяли у 12 больных (28,6 % случаев). Индекс рациональности применения фармакологических средств MAI варьировался от 0 до 6 баллов и в среднем составил $3,24 \pm 0,25$ баллов.

Большая часть лекарственных взаимодействий возникала на фармакодинамическом уровне – 20 больных (47,6 % случаев) – и была связана с одновременным назначением нескольких препаратов, обладающих кардиотоксическим действием. Фармакокинетические взаимодействия на уровне метаболизма CYP 1A2, 2D6, 3A4 были выявлены у шести больных (14,3 % случаев) и сочетались с фармакодинамическими взаимодействиями. Варианты выявленных фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий представлены в табл. 2.

Таблица 2. Варианты выявленных фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий, способных вызывать увеличение интервала QT у изучаемых больных**Table 2.** Variants of identified pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions that can cause an increase in the QT interval in the studied patients

Препарат	Препарат, с которым отмечено взаимодействие	Результат взаимодействия
Галоперидол ⁺⁺⁺	Алимемазин ⁺⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Донепезил ⁺⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Хлорпротиксен ⁺⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма хлорпротиксена (ингибирование CYP 2D6)
	Тиаприд ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Клозапин ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма клозапина (ингибирование галоперидолом CYP 2D6)
	Арипипразол ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма арипипразола (ингибирование галоперидолом CYP 2D6)
	Миртазапин ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма миртазапина (ингибирование галоперидолом CYP 2D6)
	Кветиапин ⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
Алимемазин ⁺⁺⁺	Амантадин ⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Ципрофлоксацин ^{****}	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма алимемазина (ингибирование ципрофлоксацином CYP 1A2)
Сульпирид ⁺⁺⁺	Хлорпротиксен ⁺⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Тиаприд ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Рisperидон ⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
Зуклопентиксол ⁺⁺	Тиаприд ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Омепразол ⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
Рisperидон ⁺	Литий ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Клозапин ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
Кветиапин ⁺	Левовфлоксацин ⁺⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Миртазапин ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Флувоксамин ^{****}	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма кветиапина (ингибирование флувоксамином CYP3A4)

Примечание: +++ – препарат с установленным риском удлинения интервала QT; ++ – препарат с возможным риском удлинения интервала QT; + – препарат с условным риском удлинения интервала QT; * – ингибитор CYP 2D6; ** – ингибитор CYP 1A2; **** – ингибитор CYP3A4.

Обсуждение

Полученные результаты подтвердили тот факт, что среди пациентов, страдающих психическими заболеваниями и находящихся на стационарном лечении, СИУ-QT выявляется значительно чаще, чем в общей популяции [3]. Это прежде всего связано с наличием у психически больных среднего и пожилого возраста факторов риска в виде сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также с применением препаратов, обладающих кардиотоксическим действием. О важной роли фармакогенного фактора в развитии говорит тот факт, что в 61,9 % случаев СИУ-QT возникает на фоне проводимой фармакотерапии.

Полученные результаты согласуются с результатами других исследований, в которых отмечается наличие у психически больных как фармакогенных, так

и нефармакогенных факторов риска СИУ-QT и связанной с этим возможности развития TdP и риска внезапной смерти. К нефармакогенным факторам риска СИУ-QT относятся заболевания сердечно-сосудистой системы, электролитные нарушения с гипокалиемией и гипомагниемией, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, печеночная и почечная недостаточность, а к фармакогенным факторам – назначение вызывающих СИУ-QT препаратов, в первую очередь антипсихотических средств и их комбинации [28].

Высокая распространенность СИУ-QT, по всей видимости, может служить одной и причин высокой смертности среди лиц с хроническими психическими заболеваниями [29, 30]. В ряде работ было показано, что среди пациентов с шизофренией, получавших лечение психотропными средствами, частота остановки сердца и желудочковой аритмии была выше, чем в контрольной группе, с коэффициентом от 1,7

до 3,2 [31]. Анализ проводимой фармакотерапии у психически больных с СИУ-QT показал, что почти в половине случаев назначение лекарственных средств происходит нерационально, без учета соматического состояния пациентов. Это соответствует высокому значению индекса рациональности применения фармакологических средств MAI, который в среднем составил $3,24 \pm 0,25$ балла, с одновременным использованием большого числа лекарственных препаратов (в среднем $5,96 \pm 0,32$), что укладывается в критерии оценки полипрагмазии [32, 33]. При этом более чем в половине случаев назначали препараты, обладающие высоким риском удлинения интервала QT. К ним относятся антипсихотики, такие как галоперидол, хлопротиксен, сульпирид, средства для лечения болезни Альцгеймера – донепезил, а также антибиотики левофлоксацин и циклофлоксацин. Применение двух и более антипсихотических средств выявлялась почти у одной трети пациентов, а неблагоприятные лекарственные взаимодействия, приводящие к усилению кардиотоксического побочного эффекта, – почти у половины больных.

Полученные результаты подтверждают важную роль фармакогенного фактора в развитии СИУ-QT и связанного с ним риска TdP [6]. Однако в проводимом нами наблюдении ни в одном случае TdP зафиксировано не было, что подтверждает мнение некоторых исследователей об отсутствии прямой корреляции между СИУ-QT и TdP [28].

Заключение

Результаты проведенного кросс-секционного наблюдательного исследования показали, что СИУ-QT выявляется у 1,96 % больных с различной формой психической патологии, поступивших на лечение в психиатрический стационар, а его критическое значение превышает 500 мс у 0,4 % больных. Факторами риска развития СИУ-QT служат средний и пожилой возраст, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, нерациональная фармакотерапия с использованием одного или одновременно нескольких лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT и TdP. При выявлении удлинения интервала QT у пациентов психиатрического стационара и особенно при превышении его скорректированного значения 500 мс необходимо внести коррективы в проводимую схему терапии с отменой лекарственных средств, обладающих выраженным кардиотоксическим действием, и заменой их препаратами с более благоприятным профилем побочных эффектов. В качестве первичной профилактики рациональным подходом может служить отказ от назначения вызывающих удлинение интервала QT препаратов и их комбинации у пациентов с нефармакогенными факторами риска возникновения СИУ-QT. Подобный подход поможет снизить риск развития TdP и внезапной смерти у лиц с хроническими психическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия О. Л., Санакоев М. К. Синдром удлиненного QT-интервала // *Анналы аритмологии*. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 114–127.
2. 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>
3. 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.
4. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms // *Heart*. – 1920. – Vol. 7. – Pp. 353–370.
5. 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>
6. 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>
7. Zang X., Li S., 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>
8. Baracaldo-Santamaría 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. 22 (15). – Art. 8090. – <https://doi.org/10.3390/ijms22158090>
9. Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes // *J Physiol*. – 2016. – Vol. 594. – P. 2459–2468. – <https://doi.org/10.1113/JP270526>
10. 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>
11. 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>
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – Вып. XIII. – М.: Эко, 2012. – 980 с.
13. 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>

REFERENCES

1. Bokeriya O. L., Sanakoev M. K. Sindrom udlinennogo QT-intervalu // *Annaly aritmologii*. – 2015. – T. 12, № 2. – S. 114–127.
2. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Lekarstvenno-indutsirovannoe udlinenie intervalu QT: Rasprostranennost', faktory riska, lechenie i profilaktika // *Consilium Medicum*. – 2019. – Vyp. 25, № 5. – S. 62–67. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
3. 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.
4. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms // *Heart*. – 1920. – Vol. 7. – Pp. 353–370.
5. 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>
6. 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>
7. Zang X., Li S., 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>
8. Baracaldo-Santamaría 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. 22 (15). – Art. 8090. – <https://doi.org/10.3390/ijms22158090>
9. Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes // *J Physiol*. – 2016. – Vol. 594. – P. 2459–2468. – <https://doi.org/10.1113/JP270526>
10. 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>
11. 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>
12. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – Vyp. XIII. – M.: Ekho, 2012. – 980 s.
13. 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>

14. 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>
15. 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.psych.2017.10.009>
16. 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>
17. 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. 4 (1) – Pp. 82–90. – <https://doi.org/10.1097/00005344-198201000-00014>
18. 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>
19. 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>
20. Pacher 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>
21. 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.: Эко, 2007.
22. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных средств. – М.: Медицина, 1991. – 304 с.
23. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рыбкин 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>
24. Spina E., Scordo M., D, Arrigo C. Metabolic drug interaction with new psychotropic agents // *Blackwell Publishing Fundamental and Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 17. – Pp. 517–538.
25. Spina E., Leon J. Clinically relevant interaction between newer antidepressants and second-generation antipsychotics // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 721–746.
26. Hanlon J.T., Schmadder K.E., Samsa G.P. et al. A method for assessing drug therapy appropriateness // *Clin Epidemiol*. – 1992. – Vol. 45 (10). – Pp. 1045–1051.
27. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2016. – № 3. – С. 78–82.
28. Beach S.R., Celano C.M., Noseworthy P.A., Januzzi J.L., Huffman J.C. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications // *Psychosomatics*. – 2013. – Vol. 54 (1). – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.11.001>
29. 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>
30. Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs // *BMI*. – 2002. – Vol. 325 (7375). – Pp. 1253–1254. – <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7375.1253>
31. Hennessy S., Bilker W.B., Knauss J.S., Margolis D.J., Kimmel S.E., Reynolds R.F., Glasser D.B., Morrison M.F., Strom B.L. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data // *BMJ*. – 2002. – Vol. 325 (7372). – Art. 1070. – <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7372.1070>
32. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблемы и решения. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. – 250 с.
33. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рыбкин П.В. Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 2. – С. 27–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>
14. 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>
15. 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.psych.2017.10.009>
16. 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>
17. 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. 4 (1) – Pp. 82–90. – <https://doi.org/10.1097/00005344-198201000-00014>
18. 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>
19. 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>
20. Pacher 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>
21. 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.: Эко, 2007.
22. Baltkais Ya.Ya., Fateev V.A. Vzaimodeistvie lekarstvennykh sredstv. – M.: Meditsina, 1991. – 304 s.
23. Mosolov S.N., Malin D.I., Rybkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodeistviya preparatov, primenyaemykh v psikiatricheskoj praktike // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
24. Spina E., Scordo M., D, Arrigo C. Metabolic drug interaction with new psychotropic agents // *Blackwell Publishing Fundamental and Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 17. – Pp. 517–538.
25. Spina E., Leon J. Clinically relevant interaction between newer antidepressants and second-generation antipsychotics // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 721–746.
26. Hanlon J.T., Schmadder K.E., Samsa G.P. et al. A method for assessing drug therapy appropriateness // *Clin Epidemiol*. – 1992. – Vol. 45 (10). – Pp. 1045–1051.
27. Sychev D.A., Sosnovskii E.E., Otdelenov V.A. Indeks ratsional'nosti primeneniya lekarstvennogo sredstva kak metod bor'by s polipragmaziej // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. – 2016. – № 3. – С. 78–82.
28. Beach S.R., Celano C.M., Noseworthy P.A., Januzzi J.L., Huffman J.C. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications // *Psychosomatics*. – 2013. – Vol. 54 (1). – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.11.001>
29. 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>
30. Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs // *BMI*. – 2002. – Vol. 325 (7375). – Pp. 1253–1254. – <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7375.1253>
31. Hennessy S., Bilker W.B., Knauss J.S., Margolis D.J., Kimmel S.E., Reynolds R.F., Glasser D.B., Morrison M.F., Strom B.L. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data // *BMJ*. – 2002. – Vol. 325 (7372). – Art. 1070. – <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7372.1070>
32. Sychev D.A. Polipragmaziya v klinicheskoi praktike: problemy i resheniya. – M.: GBOU DPO RMAPO, 2016. – 250 s.
33. Malin D.I., Bulatova D.R., Rybkin P.V. Otsenka ratsional'nosti primeneniya psikhofarmakoterapii u bol'nykh paranoidnoi shizofrenii na etape statsionarnogo lecheniya // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2022. – № 2. – С. 27–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>