

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2/2024

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

заслуженный деятель науки РФ, профессор

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3

Московский НИИ психиатрии

проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит во 2-й квартал рекомендованного ВАК РФ

перечня изданий для публикации материалов диссертаций,

индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ

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

Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ),

<https://doaj.org> и представлен на сайте Российского общества психиатров

(<http://www.psychiatr.ru>)

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND

(CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International)

«С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0

Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать

с точкой зрения авторов статей.

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

Издатель: Индивидуальный предприниматель Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 625

Отпечатано в ООО «Типография А1»

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

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

PSYCHOPHARMACOTHERAPY

Перепрофилирование лекарственных препаратов для лечения психических расстройств

Пинахина Д.В., Касьянов Е.Д., Яковлева Я.В., Руквишиников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. 2

Современный взгляд на эффективность электросудорожной терапии в лечении больных шизофренией

Малин Д.И. 14

Генерализованное тревожное расстройство: основы диагностики, терапии и специфические для России проблемы

Костюкова Е.Г. 23

Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков

Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н. 32

Диагностика и терапия биполярного расстройства

Петрова Н.Н. 41

Repurposing Pharmaceutical Drugs for the Treatment of Mental Disorders

Pinakhina D.V., Kasyanov E.D., Yakovleva Ya.V., Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O., Mazo G.E. 2

Contemporary View on the Effectiveness of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Patients with Schizophrenia

Generalized Anxiety Disorder: Basics of Diagnosis, Therapy and Problems Specific to Russia

Kostyukova E.G. 23

Prevalence and Risk Factors for Long QT Interval Syndrome in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic treatment

Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Tiguntsev V.V., Kornetov A.N. 32

Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder

Petrova N.N. 41

ПРАКТИКА

PRACTICE

Сексуальная дисфункция при применении антидепрессантов у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами (алгоритм ведения и коррекции)

Салахова А.И., Ягубов М.И. 56

Применение вальпроевой кислоты в комплексной терапии постковидных психических расстройств (клиническое наблюдение)

Распопова Н.И. 68

Sexual Dysfunction during Antidepressant Treatment in Patients with Anxiety and Depressive Disorders (Implementation and Correction Algorithm)

Use of Valproic Acid in Complex Therapy of Post-Covid Mental Disorders (Clinical Case)

Raspopova N.I. 68

Перепрофилирование лекарственных препаратов для лечения психических расстройств

Современная терапия психических расстройств. —
2024. — № 2. — С. 2–13.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.001

Д.В. Пинахина¹, Е.Д. Касьянов¹, Я.В. Яковлева¹, Г.В. Рукавишников¹, А.О. Кибитов^{1, 2}, Г.Э. Мазо¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Многофакторность этиологии психических расстройств и несовершенство диагностических подходов затрудняют разработку более эффективных лекарственных препаратов. Перепрофилирование ранее одобренных терапевтических агентов служит одним из перспективных подходов в поиске новых средств лечения психических расстройств. Это связано с тем, что, во-первых, данный подход является менее ресурсо- и экономически затратным по сравнению с иными направлениями разработки лекарственных средств. Во-вторых, методы поиска препаратов — кандидатов для перепрофилирования очень разнообразны и охватывают самые разные аспекты патогенеза психических расстройств. Исследовательская работа в области перепрофилирования лекарственных средств может расширить понимание механизмов развития психической патологии и в то же время способствовать оптимизации терапевтических и профилактических подходов в курации пациентов с данной группой расстройств. В настоящем обзоре кратко охарактеризовано разнообразие подходов к перепрофилированию препаратов с акцентом на методы *in silico*, а также приведены примеры успешных случаев перепрофилирования препаратов в психиатрии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перепрофилирование лекарств в психиатрии, основные подходы к перепрофилированию, лекарственные мишени, генетические исследования

КОНТАКТЫ: Пинахина Дарья Владимировна, acanthodasha@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9896-6556
Касьянов Евгений Дмитриевич, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Яковлева Яна Викторовна, yana_kov97@bekhterev.org, ORCID: 0000-0003-2526-0530
Рукавишников Григорий Викторович, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Кибитов Александр Олегович, druggen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8771-625X
Мазо Галина Элевна, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Пинахина Д.В., Касьянов Е.Д., Яковлева Я.В., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Перепрофилирование лекарственных препаратов для лечения психических расстройств // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 2. — С. 2–13. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 23-15-00347.

Repurposing Pharmaceutical Drugs for the Treatment of Mental Disorders

D.V. Pinakhina¹, E.D. Kasyanov¹, Ya.V. Yakovleva¹, G.V. Rukavishnikov¹, A.O. Kibitov^{1, 2}, G.E. Mazo¹

¹ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The multifactorial nature of the etiology of mental disorders and the imperfections in diagnostic approaches hinder the development of more effective medications. The repurposing of previously approved therapeutic agents is one of the promising approaches in the search for new treatments for mental disorders. This is related to the fact that, firstly, this approach is less resource- and economically costly compared to other approaches to drug development. Secondly, the methods used to identify drug candidates for repurposing are highly diverse and cover various aspects of the pathogenesis of mental disorders. Research in the field of drug repurposing can improve the understanding of the mechanisms underlying the development of mental pathology while helping to optimize therapeutic and preventive approaches to the treatment of patients with this group of disorders. In this review, the diversity of approaches to drug repurposing is briefly characterized, with a focus on *in silico* methods. In addition, examples of successful cases of drug repurposing in psychiatry are provided.

KEYWORDS: drug repurposing in psychiatry, main approaches to repurposing, drug targets, genetic studies

CONTACTS: Pinakhina Daria Vladimirovna, acanthodasha@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9896-6556
Kasyanov Evgeniy Dmitrievich, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Yakovleva Yana Viktorovna, yana_kov97@bekhterev.org, ORCID: 0000-0003-2526-0530
Rukavishnikov Grigory Viktorovich, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Kibitov Alexander Olegovich, druggen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8771-625X
Mazo Galina Elevna, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

CITATION: Pinakhina D.V., Kasyanov E.D., Yakovleva Ya.V., Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O., Mazo G.E. Repurposing Pharmaceutical Drugs for the Treatment of Mental Disorders // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 2. — Pp. 2–13. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.001 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00347.

Психические расстройства в своем большинстве являются распространенными хроническими прогрессирующими патологиями, влияющими на качество жизни, социальное функционирование и способствующими значимому экономическому бремени [1]. В связи с этим приоритетным направлением становится разработка эффективных стратегий для терапии психических расстройств. Однако открытие и разработка лекарств, связанных с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), имеют один из самых низких показателей успеха и самые длительные сроки внедрения этих лекарств в клиническую практику [2]. Вероятно, сложность природы психических расстройств, многофакторность их этиологии и несовершенство диагностических подходов в связи с недостаточностью понимания биологических механизмов патогенеза затрудняют разработку лекарственных препаратов и поиск биомаркеров для заболеваний этой группы *de novo*.

Конвенциональная разработка лекарств основана на гипотезе о наличии гена или биологического пути, таргетирование которых должно способствовать эффективному лечению заболевания [3]. Однако до сих пор неизвестно, достаточно ли модуляции ключевого фактора/пути для успешного излечения сложных по своей природе психических расстройств [4]. Механизмы действия многих уже одобренных лекарств на ЦНС до сих пор остаются не до конца изученными [5]. Более того, необходимо отметить, что современная систематика психических расстройств основана на клинических аспектах, а не на лежащих в их основе патофизиологических механизмах, до сих пор остающихся малоизученными [6]. Все это служит препятствием для инициации начальных фаз клинических испытаний, которые строятся на наличии конкретных гипотез. Дополнительную сложность представляет дефицит экспериментальных моделей психических расстройств для оценки эффективности предлагаемых препаратов [7]. Важно, чтобы новые препараты для лечения заболеваний ЦНС преодолевали гематоэнцефалический барьер. Кроме того, они должны успешно пройти прочие фармакокинетические исследования.

Из-за высоких затрат и рисков фармакологические компании снижают усилия в направлении разработок новых препаратов для лечения заболеваний ЦНС: из 101 нового лекарства, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2019–2020 гг., только два предназначены для лечения психических расстройств [8–10]. Ситуацию усложняет то, что имеющиеся препараты для лечения психических расстройств имеют побочные эффекты, снижающие качество жизни пациентов, а ряд психопатологических состояний остается без эффективной терапии [8].

Альтернативой конвенциональным методам разработки лекарств являются такие подходы, как реперофилирование, которое демонстрирует более высокую эффективность (30 % против 10 % при разработке *de novo*), снижение затрат и сокращение сроков перехода в клиническую практику (1–3,5 года против 4–9 для разработки *de novo*) [8].

Этот подход заключается в поиске новых показаний для назначения лекарственных препаратов, ранее разработанных для лечения других заболеваний, а также в изменении показаний или применении новых эффективных комбинаций с использованием известных препаратов [5]. Некоторые исследователи выделяют переформулирование (модификация лекарственной формы, изменение пути введения) и репозиционирование (процесс определения нового терапевтического применения для уже известного лекарства) как отдельные типы реперофилирования [11]. Основное внимание в этой статье уделено современным возможностям реперофилирования.

Многочисленные препараты, в том числе и те, которые прошли проверку безопасности, но не показали необходимую эффективность для основного назначения, полностью не пройдя клинические испытания, могут быть объектом исследований в области реперофилирования. По крайней мере 30–40 % лекарственных средств, одобренных в США в 2007–2009 гг., являлись реперофилированными [5]. Из 64 новых препаратов, одобренных FDA в 2018 г., только 8 были новыми лекарствами с уникальным механизмом действия [10]. В последние годы наблюдается активизация исследований в данном направлении, связанная с накоплением мультимодальных омиксных данных о заболеваниях и фармакологических данных о препаратах, а также с созданием платформ обмена информацией для потенциальных молекул-мишеней. Поиск нового применения ранее синтезированных молекул представляет особую ценность в направлениях, эффективность терапии в которых достаточно низкая (онкология, заболевания ЦНС, орфанные заболевания). Заболевания ЦНС, в том числе психические расстройства, рассматриваются как критическая область для реперофилирования лекарств [12]. В данном обзоре приведена информация о роли реперофилирования в формировании лекарственного пула для терапии психических расстройств и показаны примеры успешных случаев реперофилирования препаратов в данном домене. Также кратко охарактеризовано разнообразие подходов к реперофилированию препаратов с акцентом на методы *in silico* (рис. 1). В приложении (<https://psypharma.ru/prilozhenie>) представлены ресурсы, которые могут использоваться в исследованиях по реперофилированию *in silico*.

Подходы к поиску препаратов-кандидатов для реперофилирования *in silico*

Поиск новых направлений для реперофилирования препаратов посредством определения новых генов лекарственных мишеней

Можно выделить два типа гипотез, проверяемых при реперофилировании препаратов: 1) известная мишень какого-либо препарата оказывается вовлеченной в патогенез другого заболевания для реперофилирования; 2) у известного препарата



выявляются новые мишени, вовлеченные в патогенез заболевания для реперофилирования. Примером работы с гипотезой первого типа служит выявление эффективности дулоксетина — ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина, одобренного для лечения депрессии, для снижения гиперактивности мочевого пузыря по аналогичному принципу — за счет модуляции уровня норадреналина [13]. Пример второго типа — применение пирлиндола — ингибитора моноаминоксидазы типа А, одобренного в ряде стран как антидепрессант, показало эффективность в лечении прогрессирующего рассеянного склероза благодаря иному механизму, связанному с его антиоксидантной эффективностью [14]. Большинство малых молекул воздействуют на множество мишеней в разной степени. Определение сродства молекул к мишеням *in silico* позволяет выявить новые лекарства — кандидаты для реперофилирования.

Наиболее распространенная группа подходов *in silico* для этого — хеминформатические подходы, в частности, молекулярный докинг (метод молекулярного моделирования) и вычисление свободной энергии взаимодействия малых молекул с потенциальными мишенями с помощью симуляций молекулярной динамики их комплексов [15].

Молекулярный докинг более высокопроизводительный, однако он дает менее точные результаты оценки сродства малых молекул с их потенциальными мишенями. При докинге происходит анализ электростатических и ван-дер-ваальсовых взаимодействий для различных конформаций малой молекулы с активным центром белка или белкового комплекса, геометрия которого представляется фиксированной. Энергию взаимодействия оценивают с помощью различных скоринговых функций, результаты этих оценок не всегда совпадают. Как правило, после по-

лучения приблизительной оценки взаимодействий с помощью докинга для обширных библиотек препаратов рассматриваемые взаимодействия препаратов с потенциальными мишенями затем анализируют методами молекулярной динамики для более точной оценки [16].

В настоящее время существует широкое разнообразие программных решений для докинга с различными скоринг-функциями — например, Autodock. Скорость докинга, тем не менее, служит ограничивающим фактором для скрининга обширных библиотек; для докинга также требуется информация о структуре белков, для многих из которых она неизвестна (но может быть предсказана с помощью ряда моделей, таких как AlphaFold [17]). Поэтому разрабатываются подходы, позволяющие ускорить оценку сродства молекул с мишенями и сделать ее более точной. Среди этих подходов распространены модели на основе различных алгоритмов машинного обучения. К ним относятся, например, Gnina [18], MedusaGraph [19] и многие другие.

Помимо докинга существуют и другие подходы к экспресс-оценке взаимодействия малых молекул с белками. Среди них можно отметить группу подходов, базирующихся на предсказании вероятности взаимодействий малой молекулы с белком на основе молекулярного расстояния до уже известных лигандов данного белка — подходы на основе молекулярной близости. Для этого структуру малых молекул, как правило, представляют в виде молекулярных отпечатков различного типа, а расстояние между ними оценивают с помощью метрик дистанции, например, коэффициента Танимото [20]. Предсказание мишеней для малых молекул с помощью данного подхода свободно доступно на ряде веб-сервисов, таких как SwissTargetPrediction и SuperPred [21, 22].

Перепрофилирование лекарств на основании отдельных генов мишеней лекарственных препаратов, выявленных в полногеномных ассоциативных исследованиях

В полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) выявляются варианты, ассоциированные с риском развития заболевания. Эта информация может быть полезна для разработки новых или переопределения известных препаратов. Гены, ассоциированные с риском формирования заболевания, могут выступать потенциальными генами мишеней, т. е. генами, кодирующими мишени для лекарственных препаратов. В частности, лекарства могут взаимодействовать с активными центрами белков генов мишеней, модулируя их активность. 66 % лекарств, одобренных FDA в 2021 г., поддерживаны данными медицинской генетики. Вероятность одобрения лекарств с поддержкой генетических данных в 2–5 раз выше, чем других препаратов [23]. В ряде случаев анализ данных GWAS позволяет непосредственно выявить новые терапевтические механизмы и лекарства — кандидаты для переопределения. Например, GWAS нарколепсии выявило вариант вблизи гена карнитин-пальмитоилтрансферазы 1В (*CPT1B*), кодирующего фермент, участвующий в окислении длинноцепочечных жирных кислот, уровень экспрессии данного гена коррелировал с выявлением однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). У пациентов с нарколепсией был выявлен аномально низкий уровень ацилкарнитина. В результате было проведено небольшое (30 пациентов) клиническое испытание эффективности L-карнитина (510 мг/сут) для лечения нарколепсии. Общая продолжительность засыпаний в дневное время оказалась ниже у пациентов с нарколепсией типа 1, которым давали L-карнитин, по сравнению с пациентами, получающими плацебо [24].

Выявление в ходе GWAS биполярного расстройства маркеров риска, связанных с геном *CACNA1C*, способствовало возобновлению интереса к исследованию терапевтического потенциала кальциевых рецепторов для данного расстройства и активизации усилий по разработке препаратов с более высокой селективностью к кальциевым каналам L-типа [25]. Предварительные клинические испытания по одному из таких агентов — исрадипину — для биполярной депрессии показали его эффективность [26]. Аллель риска *CACNA1C* оказался ассоциирован с пониженной экспрессией данного гена по результатам анализа постмортальных транскриптомов мозга, поэтому предполагается, что агонисты таких каналов могут оказывать более эффективными, чем антагонисты [27].

Тем не менее только около 10 % вариантов, ассоциированных с заболеваниями, оказывают влияние на кодирующую последовательность и имеют высокую вероятность влиять на функцию продукта гена, в области которого они находятся [28]. Большинство же подобных вариантов находятся в межгенных или интронных регионах. Эти некодирующие варианты могут оказывать влияние на функционирование генов через регуляцию их экспрессии, и для определения

их мишеней требуются дополнительные пост-GWAS исследования, поскольку данные варианты зачастую функционально связаны не с ближайшими, а с удаленными от них генами (на более чем мегабазовое расстояние) отчасти за счет механизмов упаковки хроматина [28].

Помимо определения кандидатов для переопределения исходя из информации об отдельных генах мишеней лекарственных препаратов, ассоциированных с заболеванием непосредственно по данным GWAS, предложено множество методов для систематического использования данных GWAS для разработки и переопределения лекарств, в частности, для лечения психических расстройств. К таким методам относятся: анализ сетей генов, ассоциированных с препаратами, менделевский рандомизационный анализ, оценка фармакологического обогащения, поиск соответствий транскриптомных сигнатур препаратов и данных GWAS и др.

Анализ сетей генов

Одним из способов определения лекарств-кандидатов на основе результатов полногеномных исследований ассоциаций является анализ сетей генов [29]. Наборы генов формируются на основе биологических и/или химических свойств препаратов. Например, набор генов мишеней препарата может быть протестирован на предмет ассоциации с фенотипом с использованием данных GWAS. Так, de Jong с соавторами проанализировали сети генов по лекарствам, используя данные GWAS по шизофрении. Среди препаратов с номинально значимой ассоциацией были известный антипсихотик трифлуоперазин, а также метоклопрамид и нератиниб, мишенями которых служат дофаминовые рецепторы и тирозинкиназы [30]. Позднее этот подход лег в основу системы Drug Targetor, доступную в виде веб-сервиса [31]. Приоритизация лекарств для переопределения с использованием анализа сетей генов не тестирует ассоциацию лекарства с заболеванием напрямую, а использует оценку обогащения генов, связанных с лекарствами и генами, ассоциированными с фенотипом, но не позволяет определить направление эффекта лекарства, поскольку не использует информацию о типе взаимодействия препарата с мишенями. Таким образом, приоритизированные препараты могут потенциально ухудшить прогрессирование заболевания, поэтому данную систему можно использовать в дополнение к исследованиям с применением альтернативных методов, таких как менделевская рандомизация [32].

Систематический анализ литературных данных

Данный подход основан на использовании алгоритмов высокопроизводительной обработки литературных корпусов — опубликованных результатов исследований (например, PubMed, патентных репозиторий, баз данных клинических испытаний). На основе собранных данных об элементах рассматриваемых биологических систем (генах, белках, биологических путях, заболеваниях, препаратах)

рассчитывают силу ассоциативных связей между данными элементами. Часто при этом лекарство и его потенциальные новые области назначения представляют в виде профилей с элементами, рассматриваемыми алгоритмом, с которыми лекарство и интересующие эффекты ассоциированы в корпусе. Сравнение профилей (например, по наличию общих элементов) позволяет ранжировать связи лекарств и их новые потенциальные области назначения. На основе данного подхода был имплементирован широкий круг программных пакетов, например, Arrowsmith, DAD, LitLinker, Telemakus, the Associative Concept Space, TransMiner [33, 34].

Фармакогенное обогащение полигенных рисков

W.R. Reay с соавторами [35], основываясь на полигенных шкалах риска, предложили индивидуализированный для пациента метод оценки обогащения SNP в клинических системах, реагирующих на существующие лекарства. В отличие от традиционной оценки полигенного риска, разработанный ими показатель на основе фармакологически аннотированного полигенного риска — показатель фармакогенного обогащения — является более информативным для клинических интервенций. Данный показатель был апробирован на когорте пациентов с шизофренией. Для оценки использовали сети генов, связанные с биологическими путями, в которых участвуют гены мишеней известных фармакологических агентов (в том числе ранее не рассматривавшихся для лечения заболевания). Существенная часть из них имела повышенный показатель по одному или более из восьми клинических сетей генов по шизофрении. Среди групп лекарств-кандидатов, таргетирующих данные сети генов, присутствуют витамины, антиоксиданты, модуляторы инсулина и холинергические препараты. Авторы отмечают повышенное значение показателя фармакогенного обогащения, в том числе у пациентов с низкой общей нагрузкой вариантами риска. Данный подход позволяет интегрировать индивидуальный профиль вариантов риска в подбор персонализированной те-

рапии (в том числе в случаях повышенной резистентности к известному лечению), включая перепрофилирование лекарств в комплексных заболеваниях, таких как шизофрения [35].

Менделеевская рандомизация

Одним из новых подходов к предсказанию побочных эффектов лекарств и возможности их перепрофилирования является менделеевский рандомизационный анализ [36]. V.M. Walker с соавторами (2017) предложили использовать этот подход совместно с другими по принципу триангуляции для уточнения причин эффективности лекарств. Менделеевская рандомизация позволяет оценить причинный эффект внешнего воздействия, используя генетические варианты для оценки данного воздействия [37].

Например, для оценки побочных эффектов статинов, ингибирующих гидроксигидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу, для снижения холестерина липопротеинов низкой плотности и, впоследствии, риска сердечно-сосудистых заболеваний использовали однонуклеотидные полиморфизмы вблизи данного гена [37]. Подход предполагает в достаточной степени случайное (рандомизованное) распределение вариантов в популяции, чтобы оно было практически независимым от «спутывающих» переменных, которые могли бы быть причиной совместного проявления двух других переменных. Таким образом, менделеевскую рандомизацию можно рассматривать как аналог рандомизированных клинических испытаний, преимуществом которого служит отсутствие необходимости применять препарат на пациентах, подвергая их риску побочных эффектов: она проводится по данным генотипирования (рис. 2).

Примером использования менделеевского рандомизационного анализа в исследовании с перепрофилированием лекарственного препарата является работа Yin с соавторами [38]. Используя генетический показатель, объясняющий 1,25 % вариации в показателях сывороточного кальция, они выявили, что повышение его уровня на 1 мг/дл ассоциировано с ростом риска мигрени (отношение шансов 1,80,



Рисунок 2. Применение менделеевского рандомизационного анализа для перепрофилирования лекарственных препаратов [37]

Fig. 2. Application of Mendelian randomization analysis for drug repurposing [37]

Примечания. MP — менделеевская рандомизация; РКИ — рандомизированное клиническое испытание

доверительный интервал 1,31–2,46), что подтверждено двумя другими методами. В качестве одного из возможных лекарств они предложили применять для терапии мигреней цинакальцет — антагонист кальциевого рецептора CaSR на основании варианта rs1801725 в гене *CASR*, ассоциированного как с ростом сывороточного кальция, так и с увеличением риска мигрени [38].

Менделевскую рандомизацию можно использовать для оценки комбинированного эффекта от использования нескольких препаратов и для выявления механизмов, по которым препараты влияют на фенотип [37]. Ее может также применять в режиме автоматизированного скрининга для предсказания эффектов влияния лекарств на широкий круг фенотипов с использованием генетических инструментов без априорных гипотез. Данная схема была предложена L.A.C. Millard с соавторами под названием MR-PheWAS [39]. Она может быть эффективна для генерации гипотез о потенциальных побочных эффектах лекарств и дополнительных направлениях использования даже до их одобрения.

Ряд преимуществ и ограничений менделевской рандомизации для выявления эффектов лекарственных препаратов отмечен Walker с соавторами [37] в их обзоре. Одним из них является горизонтальная плеiotропия: когда в анализе используются варианты, связанные с множеством биомаркеров, могут быть получены недостоверные выводы о влиянии одного из них. Разработаны отдельные методы, более устойчивые к плеiotропии, и тесты, позволяющие оценить ее потенциал для конкретного анализа (например, основанные на MR-Egger регрессии [40]).

На рис. 2 показано, что менделевскую рандомизацию можно рассматривать как аналог рандомизированного клинического испытания. Чтобы предсказать непреднамеренные эффекты лекарства, необходимо определить механизм, который оно изменяет, чтобы можно было определить подходящий заместитель для лекарственного средства. Естественно, этот механизм будет различаться у разных людей из-за генетической изменчивости. Поэтому менделевская рандомизация использует случайное распределение генетических вариантов, чтобы имитировать распределение (или нет) интересующего препарата [37].

Приоритизация лекарств для перепрофилирования на основе транскрипционных сигнатур

So H.C. с соавторами [41] предложили подход к перепрофилированию лекарств на основе сравнения транскрипционных изменений, характерных для заболевания, импутированных по данным GWAS (для этого авторы использовали MetaXcan [42] с изменениями транскрипционных профилей, ассоциированных с воздействием препаратов и поиском лекарств, продуцирующих транскрипционные изменения, обратно скоррелированные с таковыми

при заболевании). Источником данных о препарат-индуцированных транскрипционных изменениях была база данных проекта Connectivity map. Авторы исследования применили данный подход к семи психическим расстройствам, выявив ряд кандидатов для перепрофилирования, многие из которых поддержаны преclinical или клиническими свидетельствами [42]. По некоторым из заболеваний сети лекарств-кандидатов оказались достоверно обогащены уже используемыми лекарствами для лечения психических расстройств или проходящими клинические испытания. Так, кандидаты для переназначения по шизофрении были обогащены антипсихотиками, а по биполярному аффективному расстройству — антипсихотиками и антидепрессантами.

Данные о транскрипционных изменениях, вызванных лекарствами, активно используются для оценки препаратов при перепрофилировании *in silico* [43]. К преимуществам импутации транскрипционных изменений на основе данных GWAS при проведении подобных исследований для психических расстройств по сравнению с экспериментальным анализом дифференциальной экспрессии относятся независимость от применения лекарственных препаратов пациентами и других факторов среды, а также возможность импутации таких данных для тканей головного мозга.

Для оценки лекарств по данному подходу требовались экспериментальные данные по транскрипционным изменениям, вызванным препаратом. В настоящее время разрабатываются нейросетевые модели, призванные предсказывать данные изменения для любой молекулы, структура которой известна, в различных клеточных типах, что может позволить применять подобный анализ без транскриптомных экспериментов, в том числе при разработке препаратов *de novo* или их перепрофилировании [44, 45].

Интегративный подход к перепрофилированию лекарств с использованием графовых моделей

По мере накопления мультимодальных данных развиваются подходы к интегративному анализу для перепрофилирования лекарств. К таким подходам относятся, например, графовые методы [8, 46].

Например, на основе майнинга научной литературы (PMC Open Access (full text), PubMed (abstracts), и патентов), опубликованной в течение последних 50 лет, с использованием IBM Watson for Drug Discovery была построена сеть, связывающая нейрорепсихиатрические заболевания с генами и лекарствами на основании их совместной встречаемости. Анализ данной сети позволил выделить 63 лекарства-кандидата, перспективных для перепрофилирования по восьми нейрорепсихиатрическим заболеваниям. 18 из данных лекарств уже были ассоциированы с заболеваниями по литературным данным. Также были предложены новые молекулярные пути, потенциально представляющие интерес для разработки терапевтических подходов [46].

Подходы к поиску препаратов — кандидатов для перепрофилирования *in vitro* и *in vivo*

Фенотипический скрининг

Открытия в этой области часто связывают с удачным стечением обстоятельств, когда первые данные, указывающие на эффективность лекарства для заболевания, были получены случайно при наблюдении пациентов, а затем уже эта эффективность подтверждалась в целенаправленных исследованиях [16]. Данный эмпирический подход играет основную роль в случае ограниченности представлений о патофизиологии заболевания, поскольку не предполагает априори известный механизм действия потенциального лекарства, хотя данные о нем могут быть установлены в дизайне подобных исследований (для установления механизма в дальнейшем могут проводиться дополнительные транскриптомные, биохимические исследования и применяться методы *in silico*). К фенотипическому скринингу можно отнести в том числе открытия эффективности лекарств для новых областей применения на основе клинических наблюдений, которые играли ключевую роль в становлении многих областей психофармакологии [16].

Таким примером является внедрение в клиническую практику лечения шизофрении хлорпромазина, которую рассматривают как первый из трех рубежей в истории разработки антипсихотиков (в качестве второго рассматривают синтез и последующее использование галоперидола и открытие атипичных свойств клозапина с последующей серией антипсихотиков второго поколения) и считают отправной точкой психофармакологической революции [47]. Открытие хлорпромазина связано с изучением антигистаминных свойств фенотиазинов во второй половине 1940-х годов [16].

Классический пример перепрофилирования лекарственных препаратов — использование бупропиона для отказа от курения. Бупропион был впервые одобрен FDA для лечения депрессии в 1980-х годах. L. Ferry и ее коллеги в середине 1990-х опробовали это лекарство на небольшой группе курильщиков и добились впечатляющих результатов: около половины из них смогли бросить курить в течение как минимум года. Это привело к серии положительных плацебо-контролируемых испытаний и к одобрению бупропиона как средства для прекращения курения в 1997 г. [48].

Другой подход в фенотипическом скрининге — определение эффективности препарата для лечения заболевания непосредственно по его действию на биологическую систему. Часто взаимодействия между механизмом действия терапевтического агента и биохимическими путями, выявленные при фенотипическом скрининге, служат отправной точкой для последующих скринингов с привязкой к конкретной мишени [16]. В качестве примера можно привести выявление антидепрессивных свойств кетамина, S-энантиомер которого в виде интраназального спрея был одобрен FDA для лечения терапевтически резистентной депрессии в 2019 г. и включен в список

важных лекарств ВОЗ через 50 лет после того, как он был одобрен в качестве внутривенного анестетика [49]. Кетамин был синтезирован в 1962 г. в поисках альтернативы анестетику фенциклидину. В 1975 г. было описано антидепрессант-подобное действие кетамина на экспериментальных модели [50]. С конца 1980-х годов в наркологии проведены обширные исследования биохимических свойств кетамина, в которых опубликовано описание действия препарата на метаболизм нейротрансмиттеров моноаминергической и опиоидергической систем [51]. Быстрый антидепрессивный эффект кетамина в 2000 г. был показан у пациентов, страдающих тяжелой депрессией [52]. Выявление антидепрессивных свойств кетамина открыло потенциально новый класс антидепрессантов, указав на роль глутаматных NMDA-рецепторов в депрессии. Так начались исследования других модуляторов данных рецепторов, которые могут оказаться еще более эффективными [38].

Ярким примером использования фенотипического скрининга с учетом фармакодинамических характеристик препарата является атомоксетин (ингибитор обратного захвата норадреналина), который был первоначально разработан для лечения депрессии. В больнице общего профиля штата Массачусетс продемонстрировали эффективность при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) дезипрамина [53], трициклического антидепрессанта со свойствами ингибирования обратного захвата норадреналина. Ученые обратились к производителю атомоксетина с предложением протестировать препарат у пациентов с СДВГ и показали его эффективность. Впоследствии атомоксетин был одобрен FDA в декабре 2002 г. для лечения СДВГ.

В настоящее время в фенотипическом скрининге получает распространение использование клеточных моделей [25]. В данном случае происходит оценка влияния лекарства на фенотип заболевания на клеточном уровне. Благодаря технологиям индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, которые могут быть дифференцированы *in vitro* в различные клеточные типы, возможен индивидуализированный фенотипический скрининг для отдельных пациентов. Интерес также представляет изучение межклеточных взаимодействий и агентов, способных оказывать влияние на эти процессы [54].

Культуры нейронов и глиальных клеток, получаемых путем дифференциации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, использовались для фенотипического скрининга по ряду нейродегенеративных заболеваний, а также для изучения механизмов синаптического прунинга, участвующего в патогенезе ряда психиатрических заболеваний [55].

Скрининг на основе интересующей мишени

Исследования *in vitro* часто предполагают скрининг библиотеки малых молекул на предмет взаимодействия с рецептором-мишенью. Подобное исследование можно проводить как без учета области будущего применения результатов скрининга, так и на основе гипотезы о влиянии модуляции исследуемой мишени на патофизиологию заболевания. В роли

мишени могут выступать белки, липиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты, а в качестве лигандов — как малые молекулы и их фрагменты, так и более крупные молекулы, например антитела. Преимущество данного подхода по сравнению с фенотипическим скринингом — непосредственное установление механизма активности терапевтического агента, что облегчает его последующую оптимизацию [16].

Вклад репрофилирования в формирование лекарственного пула препаратов для лечения психических расстройств

Помимо перечисленных выше возможностей репрофилирования в контексте научных исследований и развития новых фармакологических подходов данное направление играет важную роль в ряде других практических аспектов терапии психических заболеваний.

Оценка частоты переназначения лекарств для ЦНС, проведенная в 2017 г. А. Сабан с соавторами, показала 203 случая репрофилированных препаратов, в которых были задействованы 118 лекарств [5]. Большинство (80 %) из 103 уже одобренных репрофилированных препаратов используют изначально предназначенные для лечения психических расстройств (лекарства для эпилепсии, шизофрении и депрессии были репрофилированы наиболее часто), однако в большинстве (60 %) из 100 зафиксированных текущих проектов используются лекарства из других доменов (см. таблицу) [5]. Например, завершена третья фаза клинических испытаний по переназначению онкологического препарата тамоксифена в качестве антиманиакального средства [56].

Выявлено, что примерно треть препаратов репрофилируется несколько раз. В психиатрии многократное репрофилирование было характерно в основном для препаратов, изначально предназначенных для лечения заболеваний ЦНС. Это может быть связано с наличием коморбидности,

Таблица. Репрофилирование различных групп лекарственных препаратов [5]

Table. Repurposing of various groups of drugs [5]

Препарат	Первоначальные показания	Первоначальная область	Новое показание
Дилтиазем	Гипертония	Сердечно-сосудистая	Биполярное расстройство
Празозин	Гипертония	Сердечно-сосудистая	Тревожные расстройства (ночные кошмары)
Пропранолол	Гипертония	Сердечно-сосудистая	Социальное тревожное расстройство (страх сцены)
Пропранолол	Гипертония	Сердечно-сосудистая	Посттравматическое стрессовое расстройство
Гуанфацин	Гипертония	Сердечно-сосудистая	СДВГ
Нимодипин	Вазоспазм	Сердечно-сосудистая	Биполярное расстройство
Пиоглитазон	Сахарный диабет	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Биполярное расстройство
Ципротерона ацетат	Гиперандрогения	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Обсессивно-компульсивное расстройство
L-тироксин	Гипотиреоз	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Биполярное расстройство
Трийодтиронин	Гипотиреоз	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Посттравматическое стрессовое расстройство
L-тироксин	Гипотиреоз	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Депрессия
Трийодтиронин	Гипотиреоз	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Депрессия
Хлорпромазин	Противорвотное/антигистаминное	Желудочно-кишечная	Тревога / тревожные расстройства
Хлорпромазин	Противорвотное/антигистаминное	Желудочно-кишечная	Шизофрения
L-метилфолат	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Резистентная депрессия
Холин	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство
Хром	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство

Препарат	Первоначальные показания	Первоначальная область	Новое показание
Фолиевая кислота	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство
Омега-3 жирные кислоты	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство
Магний	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство
Триптофан	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство
Аллопуринол	Подагра	Расстройства мочеполовой системы	Биполярное расстройство
Литий карбонат (DrugBank)	Подагра	Расстройства мочеполовой системы	Биполярное расстройство
Кофеин	Апноэ	Дыхательная	Стрессовые расстройства
N-ацетилцистеин	Муколитик	Дыхательная	Биполярное расстройство
Мемантин	Грипп	Инфекционное заболевание	Болезнь Альцгеймера
Ипронизид (DrugBank)	Туберкулез	Инфекционное заболевание	Депрессия (большое депрессивное расстройство)
Гидрокортизон	Противовоспалительное	Иммунология и воспаление	Посттравматическое стрессовое расстройство

общностью симптомов и связанных с ними патофизиологических механизмов при различных расстройствах ЦНС.

Среди препаратов, наиболее часто перепрофилируемых из других доменов, преобладают лекарства, изначально предназначенные для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Авторы отмечают гетерогенность психических расстройств, для которых перепрофилируются лекарства этой группы, не смотря на общность их воздействия на сердечно-сосудистую систему (см. таблицу) [5]. Они связывают это с разнообразием молекулярных механизмов данных лекарств, которые более выражено проявляются в воздействии на ЦНС [5].

Перепрофилирование лекарственных препаратов также играет важную роль в поиске новых агентов, эффективных в предотвращении наиболее тяжелых клинических исходов психических расстройств, в частности, суицидных попыток. Препараты с самым высоким уровнем доказательности относительно снижения рисков совершения суицидных попыток — кетамин при депрессии, литий при биполярном расстройстве и клозапин при шизофрении — ранее также были перепрофилированы [57–59]. Вероятно, такой эффект можно объяснить тем, что эти препараты являются одними из самых эффективных для данных заболеваний: кетамин, литий и клозапин — препараты, которые используются в резистентных случаях депрессии, биполярного расстройства и шизофрении соответственно. В то же время дальней-

шее изучение антидепрессивных свойств различных препаратов остается одной из важнейших задач современной психиатрии из-за высокого бремени данного феномена [60].

Заключение

Таким образом, перепрофилирование лекарственных препаратов является одним из перспективных подходов в области терапии психических расстройств. С одной стороны, он является менее ресурсо- и экономически затратным по сравнению с иными направлениями разработки лекарственных средств. С другой стороны, варианты методологий по поиску препаратов-кандидатов в рамках данного подхода очень разнообразны и охватывают самые различные аспекты как фундаментальных знаний этиопатогенеза психических расстройств, так и практической деятельности. В связи с этим дальнейшая исследовательская работа в области перепрофилирования может расширить понимание механизмов развития психической патологии и в то же время способствовать оптимизации терапевтических и профилактических подходов в курации данной группы заболеваний. Для клинической практики это может быть эффективно в отношении проявлений и состояний, которые в настоящее время наиболее трудно поддаются терапевтическому воздействию (например, терапевтически резистентные формы заболеваний и суицидальное поведение).

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Vos T., Lim S.S., Abbafati C. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Riordan H.J., Cutler H.R. The death of CNS drug development: overstatement or Omen? // *J Clin Stud*. – 2011. – Vol. 3 – Pp. 12–15.
- Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., Philpott K.L. Principles of early drug discovery. // *Br J Pharmacol*. – 2011. – Vol. 162 (6). – Pp. 1239–1249. – <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
- Blokhin I.O., Khorkova O., Saveanu R.V., Wahlestedt C. Molecular mechanisms of psychiatric diseases // *Neurobiol Dis*. – 2020. – Vol. 146. – Art. 105136. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105136>
- Caban A., Pisarczyk K., Kopać K. et al. Filling the gap in CNS drug development: evaluation of the role of drug repurposing // *J Mark Access Health Policy*. – 2017. – Vol. 5 (1). – Art. 1299833. – <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1299833>
- Aminoff M.J., Boller F., Swaab D.F. Handbook of clinical neurology: Neurobiology of psychiatric disorders: foreword. – Vol. 106. – Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2012. – Pp. 2–760.
- Shemesh Y., Chen A. A paradigm shift in translational psychiatry through rodent neuroethology // *Mol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28 (3). – Pp. 993–1003. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01913-z>
- Truong T.T.T., Panizzutti B., Kim J.H., Walder K. Repurposing drugs via network analysis: Opportunities for psychiatric disorders // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14 (7). – Art. 1464. – <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071464>
- U.S. Food and Drug Administration. New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals. – Silver Spring, MD, USA: U.S. Food and Drug Administration, 2019.
- U.S. Food and Drug Administration. New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals. – Silver Spring, MD, USA: U.S. Food and Drug Administration, 2020.
- Silva M.C., Haggarty S.J. Human pluripotent stem cell-derived models and drug screening in CNS precision medicine // *Ann N Y Acad Sci*. – 2020. – Vol. 1471 (1). – Pp. 18–56. – <https://doi.org/10.1111/nyas.14012>
- Murteira S., Ghezaiel Z., Karray S. et al. Drug reformulations and repositioning in pharmaceutical industry and its impact on market access: reassessment of nomenclature // *J Mark Access Health Policy*. – 2013. – Vol. 1. – <https://doi.org/10.3402/jmahp.v1i0.21131>
- Wang S.M., Lee H.K., Kweon Y.S. et al. Overactive Bladder Successfully Treated with Duloxetine in a Female Adolescent // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2015. – Vol. 13 (2). – Pp. 212–214. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.2.212>
- Deftereos S.N., Dodou E., Andronis C., Persidis A. From depression to neurodegeneration and heart failure: re-examining the potential of MAO inhibitors // *Expert Rev Clin Pharmacol*. – 2012. – Vol. 5 (4). – Pp. 413–425. – <https://doi.org/10.1586/epc.12.29>
- Decherchi S., Cavalli A. Thermodynamics and kinetics of drug–target binding by molecular simulation // *Chem Rev*. – 2020. – Vol. 120 (23). – Pp. 12788–12833. – <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00534>
- Dudley J., Berliocchi L. Drug repositioning: approaches and applications for neurotherapeutics // CRC press: Boca Raton. – 2017. – Vol. 1. – <http://dx.doi.org/10.4324/9781315373669>
- Jumper J., Evans R., Pritzel A. et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold // *Nature*. – 2021. – Vol. 596 (7873). – Pp. 583–589. – <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- McNutt A.T., Francoeur P., Aggarwal R. et al. GNINA 1.0: Molecular docking with deep learning // *J Cheminformatics*. – 2021. – Vol. 13 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00522-2>
- Jiang H., Wang J., Cong W. et al. Predicting Protein–Ligand docking structure with graph neural network // *J Chem Inf Model*. – 2022. – Vol. 62 (12). – Pp. 2923–2932. – <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00127>
- Mathai N., Kirchmair J. Similarity-based methods and machine learning approaches for target prediction in early drug discovery: Performance and scope // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21 (10). – Art. 3585. – <https://doi.org/10.3390/ijms21103585>
- Daina A., Michielin O., Zoete V. Swiss target prediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules // *Nucleic Acids Res*. – 2019. – Vol. 47 (W1). – Pp. W357–W364. – <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Nickel J., Gohlke B.O., Erehman J. et al. SuperPred: update on drug classification and target prediction // *Nucleic Acids Res*. – 2014. – Vol. 42 (Web Server issue). – Pp. W26–W31. – <https://doi.org/10.1093/nar/gku477>
- Ochoa D., Karim M., Ghoussaini M. et al. Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs // *Nat Rev Drug Discov*. – 2022. – Vol. 21 (8). – Art. 551. – <https://doi.org/10.1038/d41573-022-00120-3>
- Miyagawa T., Tokunaga K. Genetics of narcolepsy // *Hum Genome Var*. – 2019. – Vol. 6 (1). – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1038/s41439-018-0033-7>
- Vos T., Lim S.S., Abbafati C. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Riordan H.J., Cutler H.R. The death of CNS drug development: overstatement or Omen? // *J Clin Stud*. – 2011. – Vol. 3 – Pp. 12–15.
- Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., Philpott K.L. Principles of early drug discovery. // *Br J Pharmacol*. – 2011. – Vol. 162 (6). – Pp. 1239–1249. – <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
- Blokhin I.O., Khorkova O., Saveanu R.V., Wahlestedt C. Molecular mechanisms of psychiatric diseases // *Neurobiol Dis*. – 2020. – Vol. 146. – Art. 105136. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105136>
- Caban A., Pisarczyk K., Kopać K. et al. Filling the gap in CNS drug development: evaluation of the role of drug repurposing // *J Mark Access Health Policy*. – 2017. – Vol. 5 (1). – Art. 1299833. – <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1299833>
- Aminoff M.J., Boller F., Swaab D.F. Handbook of clinical neurology: Neurobiology of psychiatric disorders: foreword. – Vol. 106. – Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2012. – Pp. 2–760.
- Shemesh Y., Chen A. A paradigm shift in translational psychiatry through rodent neuroethology // *Mol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28 (3). – Pp. 993–1003. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01913-z>
- Truong T.T.T., Panizzutti B., Kim J.H., Walder K. Repurposing drugs via network analysis: Opportunities for psychiatric disorders // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14 (7). – Art. 1464. – <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071464>
- U.S. Food and Drug Administration. New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals. – Silver Spring, MD, USA: U.S. Food and Drug Administration, 2019.
- U.S. Food and Drug Administration. New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals. – Silver Spring, MD, USA: U.S. Food and Drug Administration, 2020.
- Silva M.C., Haggarty S.J. Human pluripotent stem cell-derived models and drug screening in CNS precision medicine // *Ann N Y Acad Sci*. – 2020. – Vol. 1471 (1). – Pp. 18–56. – <https://doi.org/10.1111/nyas.14012>
- Murteira S., Ghezaiel Z., Karray S. et al. Drug reformulations and repositioning in pharmaceutical industry and its impact on market access: reassessment of nomenclature // *J Mark Access Health Policy*. – 2013. – Vol. 1. – <https://doi.org/10.3402/jmahp.v1i0.21131>
- Wang S.M., Lee H.K., Kweon Y.S. et al. Overactive Bladder Successfully Treated with Duloxetine in a Female Adolescent // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2015. – Vol. 13 (2). – Pp. 212–214. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.2.212>
- Deftereos S.N., Dodou E., Andronis C., Persidis A. From depression to neurodegeneration and heart failure: re-examining the potential of MAO inhibitors // *Expert Rev Clin Pharmacol*. – 2012. – Vol. 5 (4). – Pp. 413–425. – <https://doi.org/10.1586/epc.12.29>
- Decherchi S., Cavalli A. Thermodynamics and kinetics of drug–target binding by molecular simulation // *Chem Rev*. – 2020. – Vol. 120 (23). – Pp. 12788–12833. – <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00534>
- Dudley J., Berliocchi L. Drug repositioning: approaches and applications for neurotherapeutics // CRC press: Boca Raton. – 2017. – Vol. 1. – <http://dx.doi.org/10.4324/9781315373669>
- Jumper J., Evans R., Pritzel A. et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold // *Nature*. – 2021. – Vol. 596 (7873). – Pp. 583–589. – <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- McNutt A.T., Francoeur P., Aggarwal R. et al. GNINA 1.0: Molecular docking with deep learning // *J Cheminformatics*. – 2021. – Vol. 13 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00522-2>
- Jiang H., Wang J., Cong W. et al. Predicting Protein–Ligand docking structure with graph neural network // *J Chem Inf Model*. – 2022. – Vol. 62 (12). – Pp. 2923–2932. – <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00127>
- Mathai N., Kirchmair J. Similarity-based methods and machine learning approaches for target prediction in early drug discovery: Performance and scope // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21 (10). – Art. 3585. – <https://doi.org/10.3390/ijms21103585>
- Daina A., Michielin O., Zoete V. Swiss target prediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules // *Nucleic Acids Res*. – 2019. – Vol. 47 (W1). – Pp. W357–W364. – <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Nickel J., Gohlke B.O., Erehman J. et al. SuperPred: update on drug classification and target prediction // *Nucleic Acids Res*. – 2014. – Vol. 42 (Web Server issue). – Pp. W26–W31. – <https://doi.org/10.1093/nar/gku477>
- Ochoa D., Karim M., Ghoussaini M. et al. Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs // *Nat Rev Drug Discov*. – 2022. – Vol. 21 (8). – Art. 551. – <https://doi.org/10.1038/d41573-022-00120-3>
- Miyagawa T., Tokunaga K. Genetics of narcolepsy // *Hum Genome Var*. – 2019. – Vol. 6 (1). – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1038/s41439-018-0033-7>

25. Casamassima F., Hay A.C., Benedetti A. et al. L-type calcium channels and psychiatric disorders: A brief review // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 153B (8). – Pp. 1373–1390. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31122>
26. Ostacher M.J., Iosifescu D.V., Hay A. et al. Pilot investigation of Isradipine in the treatment of bipolar depression motivated by genome-wide association // *Bipolar Disord.* – 2014. – Vol. 16 (2). – Pp. 199–203. – <https://doi.org/10.1002/10.1111/bdi.12143>
27. Doggrell S.A., Hancox J.C. Ibutilide—recent molecular insights and accumulating evidence for use in atrial flutter and fibrillation Expert // *Opin Investig Drugs.* – 2005. – Vol. 14 (5). – Pp. 655–69. – <https://doi.org/10.1517/13543784.14.5.655>
28. Pritchard J.L.E., O'Mara T.A., Glubb D.M. Enhancing the Promise of Drug Repositioning through Genetics // *Front Pharmacol.* – 2017. – Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00896> (accessed February 21, 2023).
29. So H.C., Lau A., Chau C.K.L., Wong S.Y. Translating GWAS findings into therapies for depression and anxiety disorders: Drug repositioning using gene-set analyses reveals enrichment of psychiatric drug classes // *Genetics.* – 2017. – <https://doi.org/10.1101/132563>
30. de Jong S., Vidler L.R., Mokrab Y. et al. Gene-set analysis based on the pharmacological profiles of drugs to identify repurposing opportunities in schizophrenia // *J Psychopharmacol Oxf Engl.* – 2016. – Vol. 30 (8). – Pp. 826–830. – <https://doi.org/10.1177/0269881116653109>
31. Gaspar H., Hübel C., Breen G. Drug Targetor: A web interface to investigate the human druggome for over 500 phenotypes // *Bioinforma Oxf Engl.* – 2018. – Vol. 35 (14). – Pp. 2515–2517. – <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty982>
32. Bell N., Uffelmann E., van Walree E. et al. Using genome-wide association results to identify drug repurposing candidates // *Genetic and Genomic Medicine.* – 2022. – <https://doi.org/10.1101/2022.09.06.22279660>
33. Yetisgen-Yildiz M., Pratt W. Using statistical and knowledge-based approaches for literature-based discovery // *J Biomed Inform.* – 2006. – Vol. 39 (6). – Pp. 600–611. – <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2005.11.010>
34. Yetisgen-Yildiz M. A new evaluation methodology for literature-based discovery systems // *J Biomed Inform.* – 2009. – Vol. 42 (4). – Pp. 633–643. – <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.12.001>
35. Reay W.R., Atkins J.R., Carr V.J. et al. Pharmacological enrichment of polygenic risk for precision medicine in complex disorders // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Art. 879. – <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57795-0>
36. Smith G.D., Ebrahim S. "Mendelian randomization": can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? // *Int J Epidemiol.* – 2003. – Vol. 32 (1). – Pp. 1–22. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>
37. Walker V.M., Davey Smith G., Davies N.M., Martin R.M. Mendelian randomization: a novel approach for the prediction of adverse drug events and drug repurposing opportunities // *Int J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 46 (6). – Pp. 2078–2089. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyx207>
38. McIntyre R.S., Rosenblat J.D., Nemeroff C.B. et al. Synthesizing the evidence for Ketamine and Esketamine in treatment-resistant depression: An International expert opinion on the available evidence and implementation // *Am J Psychiatry.* – 2021. – Vol. 178 (5). – Pp. 383–399. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>
39. Millard L.A.C., Davies N.M., Timpson N.J. et al. MR-PheWAS: Hypothesis prioritization among potential causal effects of body mass index on many outcomes, using Mendelian randomization. // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – Art. 16645. – <https://doi.org/10.1038/srep16645>
40. Burgess S., Thompson S.G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method // *Eur J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32 (5). – Pp. 377–389. – <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0255-x>
41. So H.C., Chau C.K.L., Chiu W.T. et al. Analysis of genome-wide association data highlights candidates for drug repositioning in psychiatry // *Nat Neurosci.* – 2017. – Vol. 20 (10). – Pp. 1342–1349. – <https://doi.org/10.1038/nn.4618>
42. Barbeira N.A., Dickinson S.P., Bonazzola R. et al. Exploring the phenotypic consequences of tissue specific gene expression variation inferred from GWAS summary statistics // *Nat Commun.* – 2018. – Vol. 9 (1). – Art. 1825. – <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03621-1>
43. Lamb J., Crawford E.D., Peck D. et al. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease // *Science.* – 2006. – Vol. 313 (5795). – Pp. 1929–1935. – <https://doi.org/10.1126/science.1132939>
44. Méndez-Lucio O., Baillif B., Clevert D.A., Rouquié D., Wichard J. De novo generation of hit-like molecules from gene expression signatures using artificial intelligence // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13807-w>
45. Shayakhmetov R., Kuznetsov M., Zhebrak A., et al. Molecular Generation for Desired Transcriptome Changes with Adversarial Autoencoders // *Front Pharmacol.* – 2020. – Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00269> (accessed January 30, 2023).
46. Lüscher T. D., Schuch V., Beltrão-Braga P.C.B. et al. Drug repositioning for psychiatric and neurological disorders through a network medicine approach // *Transl Psychiatry.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0827-5>
25. Casamassima F., Hay A.C., Benedetti A. et al. L-type calcium channels and psychiatric disorders: A brief review // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 153B (8). – Pp. 1373–1390. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31122>
26. Ostacher M.J., Iosifescu D.V., Hay A. et al. Pilot investigation of Isradipine in the treatment of bipolar depression motivated by genome-wide association // *Bipolar Disord.* – 2014. – Vol. 16 (2). – Pp. 199–203. – <https://doi.org/10.1002/10.1111/bdi.12143>
27. Doggrell S.A., Hancox J.C. Ibutilide—recent molecular insights and accumulating evidence for use in atrial flutter and fibrillation Expert // *Opin Investig Drugs.* – 2005. – Vol. 14 (5). – Pp. 655–69. – <https://doi.org/10.1517/13543784.14.5.655>
28. Pritchard J.L.E., O'Mara T.A., Glubb D.M. Enhancing the Promise of Drug Repositioning through Genetics // *Front Pharmacol.* – 2017. – Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00896> (accessed February 21, 2023).
29. So H.C., Lau A., Chau C.K.L., Wong S.Y. Translating GWAS findings into therapies for depression and anxiety disorders: Drug repositioning using gene-set analyses reveals enrichment of psychiatric drug classes // *Genetics.* – 2017. – <https://doi.org/10.1101/132563>
30. de Jong S., Vidler L.R., Mokrab Y. et al. Gene-set analysis based on the pharmacological profiles of drugs to identify repurposing opportunities in schizophrenia // *J Psychopharmacol Oxf Engl.* – 2016. – Vol. 30 (8). – Pp. 826–830. – <https://doi.org/10.1177/0269881116653109>
31. Gaspar H., Hübel C., Breen G. Drug Targetor: A web interface to investigate the human druggome for over 500 phenotypes // *Bioinforma Oxf Engl.* – 2018. – Vol. 35 (14). – Pp. 2515–2517. – <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty982>
32. Bell N., Uffelmann E., van Walree E. et al. Using genome-wide association results to identify drug repurposing candidates // *Genetic and Genomic Medicine.* – 2022. – <https://doi.org/10.1101/2022.09.06.22279660>
33. Yetisgen-Yildiz M., Pratt W. Using statistical and knowledge-based approaches for literature-based discovery // *J Biomed Inform.* – 2006. – Vol. 39 (6). – Pp. 600–611. – <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2005.11.010>
34. Yetisgen-Yildiz M. A new evaluation methodology for literature-based discovery systems // *J Biomed Inform.* – 2009. – Vol. 42 (4). – Pp. 633–643. – <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.12.001>
35. Reay W.R., Atkins J.R., Carr V.J. et al. Pharmacological enrichment of polygenic risk for precision medicine in complex disorders // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Art. 879. – <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57795-0>
36. Smith G.D., Ebrahim S. "Mendelian randomization": can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? // *Int J Epidemiol.* – 2003. – Vol. 32 (1). – Pp. 1–22. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>
37. Walker V.M., Davey Smith G., Davies N.M., Martin R.M. Mendelian randomization: a novel approach for the prediction of adverse drug events and drug repurposing opportunities // *Int J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 46 (6). – Pp. 2078–2089. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyx207>
38. McIntyre R.S., Rosenblat J.D., Nemeroff C.B. et al. Synthesizing the evidence for Ketamine and Esketamine in treatment-resistant depression: An International expert opinion on the available evidence and implementation // *Am J Psychiatry.* – 2021. – Vol. 178 (5). – Pp. 383–399. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>
39. Millard L.A.C., Davies N.M., Timpson N.J. et al. MR-PheWAS: Hypothesis prioritization among potential causal effects of body mass index on many outcomes, using Mendelian randomization. // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – Art. 16645. – <https://doi.org/10.1038/srep16645>
40. Burgess S., Thompson S.G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method // *Eur J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32 (5). – Pp. 377–389. – <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0255-x>
41. So H.C., Chau C.K.L., Chiu W.T. et al. Analysis of genome-wide association data highlights candidates for drug repositioning in psychiatry // *Nat Neurosci.* – 2017. – Vol. 20 (10). – Pp. 1342–1349. – <https://doi.org/10.1038/nn.4618>
42. Barbeira N.A., Dickinson S.P., Bonazzola R. et al. Exploring the phenotypic consequences of tissue specific gene expression variation inferred from GWAS summary statistics // *Nat Commun.* – 2018. – Vol. 9 (1). – Art. 1825. – <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03621-1>
43. Lamb J., Crawford E.D., Peck D. et al. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease // *Science.* – 2006. – Vol. 313 (5795). – Pp. 1929–1935. – <https://doi.org/10.1126/science.1132939>
44. Méndez-Lucio O., Baillif B., Clevert D.A., Rouquié D., Wichard J. De novo generation of hit-like molecules from gene expression signatures using artificial intelligence // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13807-w>
45. Shayakhmetov R., Kuznetsov M., Zhebrak A., et al. Molecular Generation for Desired Transcriptome Changes with Adversarial Autoencoders // *Front Pharmacol.* – 2020. – Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00269> (accessed January 30, 2023).
46. Lüscher T. D., Schuch V., Beltrão-Braga P.C.B. et al. Drug repositioning for psychiatric and neurological disorders through a network medicine approach // *Transl Psychiatry.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0827-5>

47. Ban T.A. Fifty years chlorpromazine: A historical perspective // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2007. – Vol. 3 (4). – Pp. 495–500.
48. Ferry L., Johnston J.A. Efficacy and safety of bupropion SR for smoking cessation: data from clinical trials and five years of postmarketing experience // *Int J Clin Pract*. – 2003. – Vol. 57 (3). – Pp. 224–230.
49. Das J. Repurposing of drugs – the Ketamine story // *J Med Chem*. – 2020. – Vol. 63 (22). – Pp. 13514–13525. – <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01193>
50. Sofia R.D., Harakal J.J. Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity // *Arch Int Pharmacodyn Ther*. – 1975. – Vol. 214 (1). – Pp. 68–74.
51. Krupitsky E.M., Grinenko A.Y. Ketamine Psychedelic Therapy (KPT): A review of the results of ten years of research // *J Psychoactive Drugs*. – 1997. – Vol. 29 (2). – Pp. 165–183. – <https://doi.org/10.1080/02791072.1997.10400185>
52. Berman R.M., Cappiello A., Anand A. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients // *Biol Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47 (4). – Pp. 351–354. – [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9)
53. Baldessarini R.J., Wright V. et al. A double-blind placebo controlled study of Desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 1989. – Vol. 28. – Pp. 777–784. – <https://doi.org/10.1097/00004583-198909000-00022>
54. Angeles A.D.L., Fernando M.B., Hall N.A.L. et al. Induced Pluripotent Stem Cells in Psychiatry: An Overview and Critical Perspective // *Biol Psychiatry*. – 2021. – Vol. 90 (6). – Pp. 362–372. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.008>
55. Sellgren C.M., Gracias J., Watmuff B. et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning // *Nat Neurosci*. – 2019. – Vol. 22 (3). – Pp. 374–385 – <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0334-7>
56. Kishi T., Ikuta T., Matsuda Y. et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: A systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials // *Mol Psychiatry*. – 2022. – Vol. 27 (2). – Pp. 1136–1144. – <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01334-4>
57. Chen C.C., Zhou N., Hu N. et al. Acute effects of intravenous sub-anesthetic doses of Ketamine and intranasal inhaled Esketamine on suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2023. – Vol. 19. – Pp. 587–599. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S401032>
58. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2022. – Vol. 54. – Pp. 100–115. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
59. Masdrakis V.G., Baldwin D.S. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: Systematic review // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2023. – Vol. 69. – Pp. 4–23. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.0>
60. Mann J.J., Michel C.A., Auerbach R.P. Improving Suicide prevention through evidence-based strategies: A systematic review // *Am J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 178 (7). – Pp. 611–624. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20060864>

Современный взгляд на эффективность электросудорожной терапии в лечении больных шизофренией

Д.И. Малин

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

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре проведен анализ современных публикаций по проблеме эффективности применения электросудорожной терапии (ЭСТ) в лечении больных шизофренией. Установлено, что ЭСТ в сочетании с антипсихотическими препаратами является эффективным и безопасным методом лечения больных с терапевтически резистентными формами шизофрении, включая и резистентность к клозапину. Наибольший эффект достигается при проведении ЭСТ на фоне лечения высокими дозами клозапина. Большую эффективность показала комбинированная терапия ЭСТ в сочетании с антипсихотиком второго поколения оланзапином. Продолжение поддерживающей ЭСТ в ремиссии позволяет уменьшить число рецидивов заболевания с 90 до 40 %. Наиболее часто при лечении больных шизофренией применяется двухсторонняя битемпоральная и бифронтальная ЭСТ, последняя при равной с односторонней ЭСТ эффективности вызывает меньше когнитивных нарушений. Остается до конца не изученным влияние на эффективность и безопасность ЭСТ таких параметров, как мощность и конфигурация импульсов, что требует дальнейшего исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электросудорожная терапия, терапевтически резистентная шизофрения, антипсихотики в сочетании с электросудорожной терапией, клозапин в сочетании с электросудорожной терапией

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Малин Д.И. Современный взгляд на эффективность электросудорожной терапии в лечении больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 2. — С. 14–21. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Contemporary View on the Effectiveness of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Patients with Schizophrenia

D.I. Malin

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

SUMMARY

This review provides an analysis of contemporary publications on the issue of the effectiveness of electroconvulsive therapy (ECT) in the treatment of patients with schizophrenia. It has been established that ECT in combination with antipsychotic drugs is an effective and safe method of treating patients with treatment-resistant forms of schizophrenia, including resistance to clozapine. The greatest effect is achieved when ECT is performed during treatment with high doses of clozapine. Among second-generation antipsychotics, combination therapy with olanzapine showed greater effectiveness. Continuation of maintenance ECT in remission can reduce the number of disease relapses from 90 to 40%. Bilateral bitemporal and bifrontal ECT are most often used in the treatment of patients with schizophrenia; the latter is equally effective but causes less cognitive impairment. The influence of such parameters as power and pulse configuration on the effectiveness and safety of ECT remains unclear, which requires further study.

KEY WORDS: electroconvulsive therapy, treatment-resistant schizophrenia, antipsychotics in combination with electroconvulsive therapy, clozapine in combination with electroconvulsive therapy

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

CITATION: Malin D.I. Contemporary View on the Effectiveness of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Patients with Schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 2. — Pp. 14–21. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.002 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

Введение

Шизофрения является одним из наиболее распространенных хронических психических заболеваний, характеризующимся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений и приводящим к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [1]. До 1 % населения мира страдает шизофренией [2]. Заболеваемость шизофренией составляет в среднем 15,2 на 100 000 человек, риск развития болезни в течение жизни — 7,2 на 1000 человек. Риск смерти от различных причин у больных шизофренией выше в 2–3 раза, чем в общей популяции [3].

На сегодняшний день основным способом лечения больных шизофренией остается антипсихотическая фармакотерапия [4, 5]. При этом от 25 до 50 % больных, страдающих шизофренией, резистентны к проводимой антипсихотической терапии [6, 7]. Клозапин — единственный антипсихотик, рекомендуемый при лечении терапевтически резистентной шизофрении (ТРШ) [4, 8]. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и метаанализах показано, что клозапин превосходит другие нейролептики при лечении ТРШ [9]. Несмотря на это, от 40 до 70 % больных ТРШ не реагируют на терапию клозапином [10]. Кроме того, клозапин может быть противопоказан ряду больных шизофренией в связи с его плохой переносимостью и развитием побочных эффектов и осложнений, таких как гиперсаливация, тахикардия, снижение артериального давления, судороги и агранулоцитоз [11]. Все это ставит психиатров перед необходимостью поиска альтернативных психофармакотерапии методов лечения больных ТРШ.

Электросудорожная терапия (ЭСТ), с момента начала применения которой недавно исполнилось 85 лет, остается одним из наиболее спорных и до конца не изученных методов лечения в области психиатрии. ЭСТ показала свою эффективность в лечении многих тяжелых психических расстройств, включая кататонию, маниакальные и депрессивные состояния [12, 13], а также в лечении фебрильной кататонии [14], при которой она зачастую спасает жизнь пациентам. Абсолютных противопоказаний для проведения ЭСТ нет, однако эта процедура считается процедурой высокого риска для пациентов с повышенным внутричерепным давлением, перенесших инфаркт миокарда, ишемический или геморрагический инсульт [15]. Модифицированную ЭСТ, которую проводят с использованием наркоза и миорелаксантов, в настоящее время рассматривают как эффективную и безопасную форму лечения даже уязвимых групп населения, таких как пожилые люди, подростки и беременные. Уровень смертности при проведении ЭСТ очень низок и сравним с уровнем смертности при процедуре с малой анестезией. Наиболее частые побочные явления — головная боль, тошнота, миалгии, преходящие когнитивные нарушения в виде расстройства памяти, в то время как наиболее серьезные — сердечно-сосудистые побочные эффекты [12, 15].

Нейробиологические механизмы терапевтического действия ЭСТ до настоящего времени остаются

не до конца ясными. Концепция об антагонизме между эпилепсией (судорожным припадком) и шизофренией, предложенная L. Meduna (1935) [16], не нашла в дальнейшем своего клинического подтверждения [17]. Предполагается, что терапевтический эффект ЭСТ обусловлен разнообразными изменениями в организме (включающими экспрессию генов), изменением функциональных связей, нейропластичности, нейрохимических процессов, проницаемости гематоэнцефалического барьера, воздействием на иммунную систему [18–20]. В последних литературных данных отмечается, что назначение ЭСТ может быть полезной стратегией при широком спектре психических расстройств, в том числе при устойчивой к лечению шизофрении [21, 22].

Методика исследования

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщить данные литературы, включая результаты РКИ и метаанализов, опубликованных в последние годы по вопросу эффективности использования ЭСТ в лечении больных шизофренией. Был выполнен компьютеризированный поиск литературы, опубликованной в базе PubMed на английском языке, с использованием ключевых слов: *электросудорожная терапия, шизофрения, терапевтически резистентная шизофрения (electroconvulsive therapy, schizophrenia, treatment-resistant schizophrenia)*. Из общего массива данных было отобрано 56 статей, из которых 18 работ было опубликовано за последние 6 лет, из них 30 РКИ и 8 метааналитических обзоров. Ссылки, приведенные в каждом исследовании, также проверяли вручную, чтобы гарантировать, что все исследования отвечали критериям поиска.

ЭСТ в сочетании с антипсихотиками первого поколения

Первоначально интерес исследователей был направлен на изучение эффективности применения ЭСТ как средства усиления эффекта терапии больных шизофренией антипсихотиками первого поколения [23, 24]. Контролируемые исследования, проведенные с применением традиционных антипсихотиков, показали, что ЭСТ служит действенной стратегией усиления действия антипсихотической терапии, хотя результаты представленных исследований не всегда были однозначными. В двойном слепом контролируемом исследовании с участием 20 больных была изучена эффективность ЭСТ по сравнению с мнимой ЭСТ с наложением электродов на голову, но без подведения тока, проводившихся на фоне приема антипсихотиков первого поколения. Пациенты получали от 8 до 20 сеансов ЭСТ. В обеих группах к концу терапии было отмечено улучшение состояния, но в группе пациентов, где назначалась ЭСТ, терапевтический эффект был значимо выше, чем в контрольной группе. Однако эффект ЭСТ оказался нестойким, и к 16-й неделе эти различия стирались [23].

Другое сравнительное контролируемое исследование показало, что добавление ЭСТ к лечению хлорпромазином в дозе 300 мг/сут повышает эффективность терапии, однако при увеличении дозы хлорпромазина до 500 мг/сут различия в эффективности по группам, где назначалась ЭСТ и проводилась псевдоЭСТ, были минимальны [25]. В другом РКИ с использованием в качестве контроля фиктивной ЭСТ было установлено, что добавление ЭСТ к лечению хлорпромазином в дозе 1000 мг/сут у больных ТРШ позволяет добиться существенно большей редукции продуктивной симптоматики [26]. Вместе с тем результаты других РКИ не выявили преимуществ ЭСТ перед монотерапией хлорпромазином [27]. В ряде РКИ была показана эффективность присоединения ЭСТ к антипсихотикам первого поколения, таким как трифлуоперазин, флупентиксол, флуфеназин [23, 28, 29], в то время как другие исследования не обнаружили преимуществ такой терапии [30–32]. Так, результаты РКИ с участием 30 больных шизофренией мужчин не выявили положительного эффекта добавления ЭСТ к терапии галоперидолом в дозе 15 мг/сут [30].

Оценивая полученные результаты, отметим, что в большинстве перечисленных выше исследований эффективность ЭСТ была доказана на относительно небольших выборках, при этом ни в одном из исследований не проводилось более 12 сеансов ЭСТ. В более поздних работах, описывающих применение более 20 сеансов ЭСТ, эффект был выше, с более выраженными различиями между группами. В этой связи заслуживает внимание РКИ, в котором изучалась терапия ЭСТ, терапия флупентиксолом и комбинированная терапия ЭСТ с флупентиксолом у 104 больных ТРШ. Пациентам проводили до 20 процедур двухсторонней ЭСТ в режиме 3 процедуры в неделю. У 58 из 104 больных (55,8 % случаев), которым проводили ЭСТ и комбинация ЭСТ с приемом флупентиксола, удалось достичь ремиссии, а продолжение комбинированного лечения было более эффективно в профилактике рецидивов заболевания, чем использование только ЭСТ или антипсихотической терапии [33].

Проведенный в 2005 г. метаанализ 26 РКИ показал, что при сравнении ЭСТ с плацебо или мнимой ЭСТ улучшение состояния было зафиксировано у большего числа больных в группе ЭСТ. Было установлено, что ЭСТ приводила к меньшему количеству рецидивов в краткосрочной перспективе, однако не было получено доказательств, что эффект ЭСТ сохраняется в средне- или долгосрочной перспективе. Проведение ЭСТ в сочетании с различными антипсихотиками показало ее преимущество по сравнению с монотерапией антипсихотическими препаратами. Односторонняя и двухсторонняя ЭСТ были одинаково эффективны с точки зрения общего улучшения психического состояния больных. Выявлено значительное преимущество при проведении 20 процедур по сравнению с 12 процедурами в отношении общего улучшения показателей выраженности психопатологической симптоматики к концу курса терапии [24]. Результаты этого метаанализа вошли в клинические рекомендации по лечению шизофрении, в которых применение ЭСТ рекомендуется при лечении ТРШ в сочетании с антипсихотиками, и особенно в случае

неэффективности терапии клозапином или невозможности его назначения из-за развития побочных эффектов и осложнений [5].

ЭСТ в сочетании с клозапином

К настоящему времени накопилось множество исследований, в которых проанализирована эффективность применения ЭСТ в сочетании с клозапином при ТРШ, не отвечающей на терапию высокими дозами клозапина [34]. Ретроспективные исследования, в которых проанализированы серии случаев [35, 36], и результаты метаанализов [37, 38] показывают, что комбинация ЭСТ с клозапином может быть эффективным методом аугментации клозапина при резистентной шизофрении. Результаты нескольких РКИ с использованием ЭСТ и псевдоЭСТ также продемонстрировали эффективность ЭСТ как средства усиления действия клозапина при ТРШ [39, 40].

Убедительные доказательства в пользу ЭСТ были продемонстрированы в РКИ у 39 больных шизофренией, резистентных к лечению клозапином. Больные были разделены на две группы. Одной группе назначали ЭСТ в сочетании с клозапином, другая продолжала получать только клозапин. Проводили двухстороннюю ЭСТ с частотой 3 раза в неделю на протяжении первых четырех недель, а затем с частотой 2 раза в неделю еще в течение последующих четырех недель. Число респондеров с более 40 %-ной редукцией симптоматики по шкале краткой психиатрической оценки (BPRS) в группе ЭСТ составило 50 %, в то время как в группе монотерапии клозапином ни у одного пациента улучшения отмечено не было. Эти данные убедительно продемонстрировали эффективность ЭСТ при ТРШ [40].

Сравнительная эффективность ЭСТ в качестве усиления действия клозапина и других антипсихотиков была изучена в метаанализе 23 исследований, охватывающих 1179 больных ТРШ и опубликованных за период с 1990 по 2017 г. Его результаты подтвердили, что комбинированное применение ЭСТ с клозапином превышает по эффективности комбинацию ЭСТ с другими антипсихотиками [37].

ЭСТ широко применяется в Китае и служит одним из наиболее часто используемых методов лечения ТРШ. В ряде РКИ, проведенных в этой стране, был показана эффективность ЭСТ как метода усиления эффекта терапии высокими дозами клозапина при ТРШ. Результаты 18 РКИ с участием 1769 пациентов были обобщены в еще одном метаанализе, который показал, что добавление ЭСТ к клозапину при ТРШ является эффективной и безопасной терапевтической стратегией лечения ТРШ, особенно в плане редукции продуктивных симптомов [41]. В другом метаанализе, проведенном специалистами Шанхайской психиатрической клиники и основанном на анализе семи РКИ с участием 480 больных, было показано, что комбинация ЭСТ с клозапином и другими антипсихотиками приводила к более выраженной редукции психопатологической симптоматики по шкале позитивных и негативных симптомов (PANSS) по сравнению с монотерапией ЭСТ или антипсихотиками у больных шизофренией с психомоторным возбуждением [42].

Внимание также заслуживает опубликованное мультицентровое контролируемое зеркальное исследование, проведенное в период с 2002 по 2011 г. в нескольких психиатрических центрах Тайваня, которое охватывает 2074 больных шизофренией, получавших ЭСТ. Результаты этого исследования показали, что частота госпитализаций в течение года значительно сокращалась в группе пациентов, которым назначалась ЭСТ, по сравнению с контрольной группой, где проводилась только антипсихотическая терапия, что позволяло существенно снизить затраты на лечение. При этом эффективность терапии была выше в группе больных, которым ЭСТ назначалась в сочетании с клозапином [43].

ЭСТ в сочетании с антипсихотиками второго поколения

В последние годы появились работы, в которых оценивается эффективность ЭСТ при ТРШ как средства усиления терапии антипсихотиками второго поколения. В метаанализе девяти РКИ была оценена эффективность и безопасность при ТРШ комбинации электросудорожной терапии (ЭСТ) с антипсихотиками второго поколения оланзапин (5 исследований), зипрасидон (2 исследования), рисперидон (1 исследование) и кветиапин (1 исследование) по сравнению с монотерапией теми же препаратами. Эффективность терапии везде оценивали по шкале PANSS. Было показано, что присоединение ЭСТ к терапии антипсихотиками второго поколения приводит к более выраженной редукции позитивной симптоматики. Исходя из этого было сделано предположение, что ЭСТ в дополнение к антипсихотикам второго поколения может быть эффективным методом лечения ТРШ [44].

В одном РКИ изучали эффективность применения ЭСТ в сочетании с рисперидоном, оланзапином и сульпиридом при ТРШ. Наиболее эффективным оказалось сочетание ЭСТ с оланзапином, затем с рисперидоном, в то время как сочетание с сульпиридом было менее эффективным [45].

В отделении интенсивной терапии и нелекарственных методов лечения Московского НИИ психиатрии проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование с участием 80 больных ТРШ, в котором изучали эффективность монотерапии высокими дозами клозапина, оланзапина и комбинированной терапии клозапина и оланзапина в сочетании с ЭСТ. Эффективность терапии оценивали по шкале PANSS. Всем больным проводили от 8 до 18 сеансов модифицированной билатеральной ЭСТ с частотой 2 раза в неделю. Результаты исследования показали, что во всех группах произошло улучшение психического состояния. Однако степень и скорость редукции позитивной и негативной симптоматики были выше в группах, где проводилась комбинированная терапия, при этом существенных различий между группами с комбинированной терапией клозапином или оланзапином не наблюдалось [46]. Было показано, что наиболее чувствительной к терапии ЭСТ ока-

залась депрессивная, кататоническая и негативная симптоматика [47].

Как видно из опубликованных данных, ЭСТ чаще комбинировали с оланзапином. Оланзапин так же, как и клозапин, по химической структуре относится к производным дибензодиазепина и в связи с этим может обладать близким к клозапину спектром антипсихотической активности. К настоящему времени накопились данные, в которых отмечается эффективность применения оланзапина в лечении ТРШ. В опубликованном недавно систематическом обзоре показано, что высокие дозы оланзапина (более 20 мг/сут) эффективнее при лечении ТРШ, чем другие широко используемые нейрорептики первого и второго поколения, включая галоперидол и рисперидон [48].

Противорецидивная терапия ЭСТ

Одной из важных проблем при лечении больных шизофренией и особенно ее резистентными формами является профилактика рецидивов заболевания. Частота рецидивов после прекращения ЭСТ оценивается большинством исследователей как очень высокая [15]. Обзор опубликованных с 1997 по 2012 г. исследований показал, что поддерживающая ЭСТ может эффективно снижать риск рецидива заболевания при рекуррентном депрессивном расстройстве, биполярном расстройстве и шизофрении [49]. Вместе с тем на сегодняшний день имеется ограниченное число доказательных исследований, проведенных на высоком методологическом уровне и подтверждающих эффективность поддерживающей ЭСТ как средства профилактики рецидивов у больных шизофренией.

В одном РКИ была изучена эффективность комбинированной поддерживающей терапии ЭСТ с флупентиксолом и монотерапии ЭСТ и флупентиксолом у 58 больных шизофренией, отвечающих критериям ремиссии. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 месяцев. В первый месяц лечения поддерживающая ЭСТ проводилась еженедельно, затем 1 раз в 2 недели. После 6 месяцев лечения частота рецидивов составила 40 % в группе комбинированной терапии и 93 % в группе монотерапии [33].

В другом РКИ с участием 62 пациентов с ТРШ, находившихся в состоянии ремиссии после курса ЭСТ, сравнивали противорецидивную эффективность рисперидона и ЭСТ в сочетании с рисперидоном. Билатеральную ЭСТ проводили по стандартной методике: 1 раз в неделю в течение первого месяца лечения, 1 раз в 2 недели в течение второго месяца и затем ежемесячно в течение одного года. Результаты исследования показали, что при комбинированной терапии число рецидивов было значительно ниже в основной группе по сравнению с контрольной. При этом по сравнению с началом терапии имело место улучшение вербальной и зрительной памяти [50].

В проведенном недавно ретроспективном когортном исследовании в клинике Торонто были изучены истории болезни пациентов с ТРШ, которым после купирования продуктивной симптоматики для поддержания эффекта назначали амбулаторную ЭСТ. В исследование вошло 47 больных, которые прошли

62 курса билатеральной ЭСТ по стандартной методике. Продолжительность наблюдения составила 763 дня, за это время в общей сложности было проведено 112 сеансов ЭСТ. Результаты исследования показали, что при проведении поддерживающей ЭСТ первоначальная ремиссия сохранялась в 77 % случаев, побочные эффекты в виде когнитивных нарушений отмечались у 11 % больных. Таким образом, полученные данные продемонстрировали достаточную эффективность и хорошую переносимость ЭСТ как метода профилактики рецидивов заболевания у больных ТРШ [51].

Методика проведения ЭСТ

В настоящее время для лечения психических заболеваний используют три способа размещения электродов при проведении ЭСТ: битемпоральное с двухсторонним наложением электродов на виски, бифронтальное с двухсторонним наложением электродов на лоб и одностороннюю (унилатеральную) с наложением электродов на недоминантное полушарие, правое у правой и левое у левой. Анализ опубликованных данных показал, что при лечении ТРШ наиболее часто используют двухстороннюю бифронтальную или битемпоральную ЭСТ [21, 22].

Изучение влияния размещения электродов на эффективность ЭСТ при шизофрении проводили в нескольких исследованиях, результаты которых были не всегда однозначны. В двойном слепом РКИ приняло участие 100 мужчин африканской этнической группы с диагнозом шизофрении, 49 из них получали билатеральную и 51 унилатеральную ЭСТ с наложением электродов на недоминантное полушарие на протяжении 8 дней ежедневно. Одновременно с ЭСТ назначали тиоридазин в дозе 100 мг/сут. Оба метода лечения привели к улучшению состояния больных, и разницы в эффективности терапии по группам установлено не было [52].

В другом РКИ приняли участие 122 больных шизофренией, которые были рандомизированы для проведения бифронтальной и битемпоральной ЭСТ на фоне сопутствующей антипсихотической терапии. Эффективность различных методик оценивалась по шкале BPRS через 2 недели после проведения шести сеансов ЭСТ. Пациенты с бифронтальной ЭСТ показали значительно более быстрый и выраженный терапевтический эффект, чем с битемпоральной, а также менее выраженные когнитивные нарушения, связанные с расстройством слуховой и зрительной памяти [53]. В другом РКИ было проведено сравнение унилатеральной правосторонней, бифронтальной и битемпоральной ЭСТ с использованием шкалы PANSS и шкалы памяти Векслера у 82 больных шизофренией. Продолжительность курса ЭСТ составляла 8 ежедневных сеансов. Во всех трех группах происходило заметное улучшение психического состояния и ухудшение когнитивных показателей. Однако степень редукции продуктивной симптоматики была выше при битемпоральной и бифронтальной ЭСТ по сравнению с унилатеральной правосторонней ЭСТ. Когнитивные расстройства были наиболее выражены при проведении битемпоральной ЭСТ

[54]. В то же время результаты другого исследования не продемонстрировали существенных различий в эффективности при применении различных методик ЭСТ [55].

Разработка современных методик проведения ЭСТ направлена на достижение максимальной эффективности при удовлетворительной переносимости за счет использования минимально возможных доз электрического разряда. Предполагается, что электрический импульс выше судорожного порога приводит к усилению когнитивных побочных эффектов. На практике судорожный порог определяют методом титрования, при котором применяют многократно усиливающиеся стимулы до тех пор, пока не будет вызван полный судорожный припадок, а последний использованный заряд становится показателем судорожного порога [21].

Помимо изучения влияния способа наложения электродов на эффективность ЭСТ у больных шизофренией оценивали и влияние длительности импульсов на общий эффект терапии и степень выраженности когнитивных нарушений. Существует предположение, что мощность импульсов выше судорожного порога может усилить эффективность двухсторонней ЭСТ без дополнительных побочных эффектов. В двойном слепом РКИ с участием 62 больных ТРШ была изучена эффективность электрических стимулов различной интенсивности: чуть выше судорожного порога, двукратно и четырехкратно превышающего судорожный порог. В группе с низкими дозами электрического стимула потребовалось больше дней для достижения ремиссии, чем в группе с двойным и четырехкратным стимулом, превышающим судорожный порог, при этом различий в выраженности когнитивных нарушений установлено не было. Авторы работы делают вывод, что применение интенсивной двухсторонней ЭСТ ускоряет достижение клинического эффекта при ТРШ, однако полученные результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении [33].

В другом РКИ оценивали клиническую эффективность и побочные эффекты коротких и ультракоротких импульсных стимулов при односторонней ЭСТ у 42 больных ТРШ, которые были разделены на две терапевтические группы с разной частотой импульсов. После восьми односторонних процедур ЭСТ у всех пациентов наблюдалось заметное улучшение психического состояния, которое сохранялось спустя месяц. При этом не было выявлено существенных различий в степени улучшения психического состояния между группами, получавшими короткие и ультракороткие импульсные стимулы. Вредных воздействий на когнитивные функции и память обнаружено не было [56].

Обсуждение

Разработка новых и совершенствование старых терапевтических подходов к лечению больных шизофренией остается важной задачей современной психиатрии. Известно, что от 25 до 50 % больных, страдающих шизофренией, резистентны к проводимой антипсихотической терапии. Клозапин является на сегодняшний день единственным антипсихоти-

ком, показавшим свою эффективность при ТРШ, однако от 40 до 70 % больных не реагируют на лечение и клозапином. В связи с этим внимание исследователей в последние годы было направлено на изучение эффективности применения методов электрической стимуляции мозга для усиления антипсихотической терапии при ТРШ, к которым относится и ЭСТ.

Результаты РКИ и метаанализов, проведенных в последнее время, показали, что комбинация ЭСТ с клозапином и другими антипсихотиками приводила к более выраженной редукции продуктивной и негативной психопатологической симптоматики по сравнению с монотерапией ЭСТ или антипсихотиками у больных шизофренией. При этом наибольший эффект давала комбинация ЭСТ с клозапином и оланзапином. Кроме того, было показано, что проведение поддерживающей терапии ЭСТ в ремиссии на фоне приема антипсихотиков позволяет существенно уменьшить число рецидивов заболевания и связанных с ними материальными затратами на лечение, повысить качество жизни больных шизофренией без ухудшения когнитивных показателей.

Другим важным направлением являлась разработка современных методик проведения ЭСТ, направленных на достижение максимальной эффективности и безопасности. Часть проведенных в этом направлении исследований показала, что эффективность лечения может зависеть от числа сеансов, места выбора наложения электродов, мощности и пара-

метров конфигурации импульсов, используемых для стимуляции мозга. Были получены неоднозначные данные, которые нуждаются в дальнейшем изучении в рамках хорошо планируемых РКИ.

Заключение

Основной целью этого обзора было изучение литературы, опубликованной в последние годы и посвященной проблеме эффективности применения ЭСТ при ТРШ. Анализ работ показал, что ЭСТ в сочетании с антипсихотиками является эффективным и безопасным методом лечения больных ТРШ. Наибольший эффект достигается при проведении ЭСТ на фоне лечения высокими дозами клозапина. Хорошую эффективность показало использование ЭСТ в сочетании с антипсихотиком второго поколения оланзапином. Продолжение проведения ЭСТ в ремиссии по методике поддерживающей терапии позволяет снизить частоту рецидивов шизофрении с 90 до 40 %.

Наиболее часто при лечении больных шизофренией применяется двухсторонняя битемпоральная и бифронтальная ЭСТ, последняя при равной с односторонней ЭСТ эффективности вызывает меньше когнитивных нарушений.

В дальнейшем изучении нуждается уточнение влияния параметров конфигурации импульсов и их мощности на эффективность и безопасность проведения ЭСТ у больных шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
2. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia // PLoS Med. – 2005. – Vol. 2 (5). – e141. – <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
3. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // Epidemiol Rev. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 67–76. – <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
4. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психотерапия. Шизофрения // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
5. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13. – Pp. 318–378. – <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
6. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
7. Correll C.U., Howes O.D. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options // J Clin Psychiatry. – 2021. – Vol. 82 (5). – Art. MY20096AH1C. – <https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C>
8. Kane J.M., Correll C.U. The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol. 73 (3). – Pp. 187–188. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2966>
9. Samara M.T., Dold M., Gianatsi M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol. 73 (3). – Pp. 199–210. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>
10. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
11. Кирилочев О.О. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002>

REFERENCES

1. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikacii, nejrobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podhodov // Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.
2. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia // PLoS Med. – 2005. – Vol. 2 (5). – e141. – <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
3. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // Epidemiol Rev. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 67–76. – <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
4. Mosolov S.N., Cukarzi E.E. Psihofarmakoterapija. Shizofrenija // Psihiatrija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. Ju.A. Aleksandrovskogo, N.G. Neznanova. – M.: GjeOTAR-Media, 2018. – S. 299–328.
5. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13. – Pp. 318–378. – <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
6. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
7. Correll C.U., Howes O.D. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options // J Clin Psychiatry. – 2021. – Vol. 82 (5). – Art. MY20096AH1C. – <https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C>
8. Kane J.M., Correll C.U. The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol. 73 (3). – Pp. 187–188. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2966>
9. Samara M.T., Dold M., Gianatsi M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol. 73 (3). – Pp. 199–210. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>
10. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
11. Kirilochev O.O. Oslozhnenija terapii klozapinom: aktualizacija informacii // Sovremennaja Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 3. – S. 12–20. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002>

12. Кекелидзе З.И., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В. Применение электросудорожной терапии в психиатрической практике. Учебно-методическое пособие для врачей. – М., 2019. – 32 с.
13. Мосолов С.Н., Егоров А.Ю., Skoromec T.A. и др. Нелекарственные методы биологической терапии в психиатрии // Психиатрия: национальное руководство под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 952–995.
14. Малин Д.И., Малина Д.Д. Синдром фебрильной кататонии при критических состояниях в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – № 1. – С. 82–90.
15. Kaliora S.C., Zervas I.M., Papadimitriou G.N. Electroconvulsive therapy: 80 years of use in psychiatry // *Psychiatriki*. – 2018. – Vol. 29 (4). – Pp. 291–302. – <https://doi.org/10.22365/jpsych.2018.294.291>
16. Meduna L. Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenia, I: Campher- und Cardiazolkrämpfe // *Zeitschr Gesamte Neurolog Psychiatr.* – 1935. – Vol. 152. – S. 235–262.
17. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy // *Am J Psychiatry*. – 1984. – Vol. 141 (9). – Pp. 1034–1041. – <https://doi.org/10.1176/ajp.141.9.1034>
18. Singh A., Kar S.K. How Electroconvulsive Therapy Works? Understanding the Neurobiological Mechanisms // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* – 2017. – Vol. 15 (3). – Pp. 210–221. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.3.210>
19. Belge J.B., Constant E. Les effets neuroplastiques de la sismothérapie [The neuroplastic effects of electroconvulsive therapy] // *Rev Med Liege*. – 2022. – Vol. 77 (9). – Pp. 527–531.
20. Ousdal O.T., Brancati G.E., Kessler U. et al The neurobiological effects of electroconvulsive therapy studied through magnetic resonance: What have we learned, and where do we go? // *Biological Psychiatry*. – 2022. – Vol. 91 (6). – Pp. 540–549. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.023>
21. Ali S.A., Mathur N., Malhotra A.K., Braga R.J. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review // *Mol Neuropsychiatry*. – 2019. – Vol. 5 (2). – Pp. 75–83. – <https://doi.org/10.1159/000497376>
22. Sinclair D.J., Zhao S., Qi F., Nyakyoma K. et al. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 3 (3). – CD011847. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011847.pub2>
23. Taylor P., Fleming J.J. ECT for schizophrenia // *Lancet*. – 1980. – Vol. 28 (8183). – Pp. 1380–1282. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92653-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92653-7)
24. Tharyan P., Adams C.E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – Apr (2). – CD000076. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000076.pub2>
25. Janakiramaiah N., Channabasavanna S.M., Murthy N.S. ECT/chlorpromazine combination versus chlorpromazine alone in acutely schizophrenic patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 1982. – Vol. 66 (6). – Pp. 464–470. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1982.tb04504.x>
26. Goswami U., Kumar U., Singh B. Efficacy of Electroconvulsive Therapy in Treatment Resistant Schizophrenia: A double-blind study // *Indian J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 45 (1). – Pp. 26–29.
27. Agarwal A., Winny G.C. Role of ECT-Phenothiazine combination in schizophrenia // *Indian J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 27 (3). – Pp. 233–236.
28. Brandon S., Cowley P., McDonald C. et al. Leicester ECT trial: results in schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 146. – Pp. 177–183. – <https://doi.org/10.1192/bjp.146.2.177>
29. Abraham K.R., Kulhara P. The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of schizophrenia. A comparative study // *Br J Psychiatry*. – 1987. – Vol. 151. – Pp. 152–155. – <https://doi.org/10.1192/bjp.151.2.152>
30. Sarkar P., Andrade C., Kapur B. et al. An exploratory evaluation of ECT in haloperidol-treated DSM-III-R schizophreniform disorder // *Convuls Ther.* – 1994. – Vol. 10 (4). – Pp. 271–278.
31. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia // *PLoS Med.* – 2005. – Vol. 2 (5). – e141. – <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
32. Ukpong D.I., Makanjuola R.O., Morakinyo O. A controlled trial of modified electroconvulsive therapy in schizophrenia in a Nigerian teaching hospital // *West Afr J Med.* – 2002. – Vol. 21 (3). – Pp. 237–240. – <https://doi.org/10.4314/wajm.v21i3.28039>
33. Chanpattana W., Chakrabhand M.L., Sackeim H.A. et al. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study // *J ECT*. – 1999. – Vol. 15 (3). – Pp. 178–192.
34. Fink M. ECT and clozapine in schizophrenia // *J ECT*. – 1998. – Vol. 14 (4). – Pp. 223–226.
35. Masoudzadeh A., Khalilian A.R. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients // *Pak J Biol Sci.* – 2007. – Vol. 10 (23). – Pp. 4287–4290. – <https://doi.org/10.3923/pjbs.2007.4287.4290>
36. Kim H.S., Kim S.H., Lee N.Y. et al. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy Augmentation on Clozapine-Resistant Schizophrenia // *Psychiatry Investig.* – 2017. – Vol. 14 (1) – Pp. 58–62. – <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.1.58>
37. Ahmed S., Khan A.M., Mekala H.M. et al. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics (both clozapine and non-clozapine) in treatment resistant schizophrenia: A comparative meta-analysis // *Heliyon*. – 2017. – Vol. 3 (11). – e00429. – <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00429>
12. Кекелидзе З.И., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В. Применение электросудорожной терапии в психиатрической практике. Учебно-методическое пособие для врачей. – М., 2019. – 32 с.
13. Mosolov S.N., Egorov A.Ju., Skoromec T.A. i dr. Nелекарственные методы биологической терапии в психиатрии // *Psichiatrija: nacional'noe rukovodstvo pod red. Ju.A. Aleksandrovsckogo, N.G. Neznanova.* – М.: GJeOTAR-Media, 2018. – S. 952–995.
14. Malin D.I., Malina D.D. Sindrom febril'noj katatonii pri kriticheskikh sostojanijah v psichiatrii // *Social'naja i klinicheskaja psichiatrija*. – 2019. – № 1. – S. 82–90.
15. Kaliora S.C., Zervas I.M., Papadimitriou G.N. Electroconvulsive therapy: 80 years of use in psychiatry // *Psychiatriki*. – 2018. – Vol. 29 (4). – Pp. 291–302. – <https://doi.org/10.22365/jpsych.2018.294.291>
16. Meduna L. Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenia, I: Campher- und Cardiazolkrämpfe // *Zeitschr Gesamte Neurolog Psychiatr.* – 1935. – Vol. 152. – S. 235–262.
17. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy // *Am J Psychiatry*. – 1984. – Vol. 141 (9). – Pp. 1034–1041. – <https://doi.org/10.1176/ajp.141.9.1034>
18. Singh A., Kar S.K. How Electroconvulsive Therapy Works? Understanding the Neurobiological Mechanisms // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* – 2017. – Vol. 15 (3). – Pp. 210–221. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.3.210>
19. Belge J.B., Constant E. Les effets neuroplastiques de la sismothérapie [The neuroplastic effects of electroconvulsive therapy] // *Rev Med Liege*. – 2022. – Vol. 77 (9). – Pp. 527–531.
20. Ousdal O.T., Brancati G.E., Kessler U. et al The neurobiological effects of electroconvulsive therapy studied through magnetic resonance: What have we learned, and where do we go? // *Biological Psychiatry*. – 2022. – Vol. 91 (6). – Pp. 540–549. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.023>
21. Ali S.A., Mathur N., Malhotra A.K., Braga R.J. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review // *Mol Neuropsychiatry*. – 2019. – Vol. 5 (2). – Pp. 75–83. – <https://doi.org/10.1159/000497376>
22. Sinclair D.J., Zhao S., Qi F., Nyakyoma K. et al. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 3 (3). – CD011847. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011847.pub2>
23. Taylor P., Fleming J.J. ECT for schizophrenia // *Lancet*. – 1980. – Vol. 28 (8183). – Pp. 1380–1282. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92653-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92653-7)
24. Tharyan P., Adams C.E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – Apr (2). – CD000076. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000076.pub2>
25. Janakiramaiah N., Channabasavanna S.M., Murthy N.S. ECT/chlorpromazine combination versus chlorpromazine alone in acutely schizophrenic patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 1982. – Vol. 66 (6). – Pp. 464–470. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1982.tb04504.x>
26. Goswami U., Kumar U., Singh B. Efficacy of Electroconvulsive Therapy in Treatment Resistant Schizophrenia: A double-blind study // *Indian J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 45 (1). – Pp. 26–29.
27. Agarwal A., Winny G.C. Role of ECT-Phenothiazine combination in schizophrenia // *Indian J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 27 (3). – Pp. 233–236.
28. Brandon S., Cowley P., McDonald C. et al. Leicester ECT trial: results in schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 146. – Pp. 177–183. – <https://doi.org/10.1192/bjp.146.2.177>
29. Abraham K.R., Kulhara P. The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of schizophrenia. A comparative study // *Br J Psychiatry*. – 1987. – Vol. 151. – Pp. 152–155. – <https://doi.org/10.1192/bjp.151.2.152>
30. Sarkar P., Andrade C., Kapur B. et al. An exploratory evaluation of ECT in haloperidol-treated DSM-III-R schizophreniform disorder // *Convuls Ther.* – 1994. – Vol. 10 (4). – Pp. 271–278.
31. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia // *PLoS Med.* – 2005. – Vol. 2 (5). – e141. – <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
32. Ukpong D.I., Makanjuola R.O., Morakinyo O. A controlled trial of modified electroconvulsive therapy in schizophrenia in a Nigerian teaching hospital // *West Afr J Med.* – 2002. – Vol. 21 (3). – Pp. 237–240. – <https://doi.org/10.4314/wajm.v21i3.28039>
33. Chanpattana W., Chakrabhand M.L., Sackeim H.A. et al. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study // *J ECT*. – 1999. – Vol. 15 (3). – Pp. 178–192.
34. Fink M. ECT and clozapine in schizophrenia // *J ECT*. – 1998. – Vol. 14 (4). – Pp. 223–226.
35. Masoudzadeh A., Khalilian A.R. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients // *Pak J Biol Sci.* – 2007. – Vol. 10 (23). – Pp. 4287–4290. – <https://doi.org/10.3923/pjbs.2007.4287.4290>
36. Kim H.S., Kim S.H., Lee N.Y. et al. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy Augmentation on Clozapine-Resistant Schizophrenia // *Psychiatry Investig.* – 2017. – Vol. 14 (1) – Pp. 58–62. – <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.1.58>
37. Ahmed S., Khan A.M., Mekala H.M. et al. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics (both clozapine and non-clozapine) in treatment resistant schizophrenia: A comparative meta-analysis // *Heliyon*. – 2017. – Vol. 3 (11). – e00429. – <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00429>

38. Lally J, Tully J, Robertson D. et al. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 171 (1–3). – Pp. 215–224. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.024>
39. Masoudzadeh A., Khalilian A.R. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients // *Pak J Biol Sci.* – 2007. – Vol. 10 (23). – Pp. 4287–4290. – <https://doi.org/10.3923/pjbs.2007.4287.4290>
40. Petrides G., Malur C., Braga R.J. et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study // *Am J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 172 (1). – Pp. 52–58. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>
41. Wang G., Zheng W., Li X.B. et al. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials // *J Psychiatr Res.* – 2018. – Vol. 105. – Pp. 23–32. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.002>
42. Gu X., Zheng W., Guo T. et al. Electroconvulsive Therapy for Agitation in Schizophrenia: Metaanalysis of Randomized Controlled Trials // *Shanghai Arch Psychiatry.* – 2017. – Vol. 29 (1). – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217003>
43. Lin H.T., Liu S.K., Hsieh M.H. et al. Impacts of electroconvulsive therapy on 1-year outcomes in patients with schizophrenia: A controlled, population-based mirror-image study // *Schizophr Bull.* – 2018. – Vol. 44 (4). – Pp. 798–806. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx136>
44. Zheng W., Cao X.L., Ungvari G.S. Electroconvulsive Therapy Added to Non-Clozapine Antipsychotic Medication for Treatment Resistant Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 1 (6). – e0156510. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156510>
45. Ravanić D.B., Pantović M.M., Milovanović D.R. et al. Long-term efficacy of electroconvulsive therapy combined with different antipsychotic drugs in previously resistant schizophrenia // *Psychiatr Danub.* – 2009. – Vol. 21 (2). – Pp. 179–186.
46. Оленева Е.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков у больных шизофренией, резистентных к терапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2007. – № 4. – С. 28–33.
47. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Прогноз эффективности комбинированного применения ЭСТ и атипичных антипсихотиков дибензодиазепинового ряда у резистентных к фармакотерапии больных шизофренией // *Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина клинической практике)* / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 1001–1014.
48. Gannon L., Reynolds J., Mahon M. et al. High-dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 13. – e20451253231168788. – <https://doi.org/10.1177/20451253231168788>
49. Rabheru K. Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: examining the evidence for who, what, when, and how? // *J ECT.* – 2012. – Vol. 28 (1). – Pp. 39–47. – <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182455758>
50. Yang Y., Cheng X., Xu Q. et al. The maintenance of modified electroconvulsive therapy combined with risperidone is better than risperidone alone in preventing relapse of schizophrenia and improving cognitive function // *Arg Neuropsychiatr.* – 2016. – Vol. 74 (10). – Pp. 823–828. – <https://doi.org/10.1590/OO04-282X20160130>
51. Isserles M., Remington J., Kaster T.S. et al. Clinical Effectiveness of Maintenance Electroconvulsive Therapy in Patients with Schizophrenia: A Retrospective Cohort Study // *J ECT.* – 2020. – Vol. 36 (1). – Pp. 42–46. – <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000613>
52. Wessels W.H. A comparative study of the efficacy of bilateral and unilateral electroconvulsive therapy with thioridazine in acute schizophrenia // *S Afr Med J.* – 1972. – Vol. 46 (26). – Pp. 890–892.
53. Kumar C., Keshav Kumar J., Gangadhar B.N. Double-blind randomized controlled study showing symptomatic and cognitive superiority of bifrontal over bitemporal electrode placement during electroconvulsive therapy for schizophrenia // *Brain Stimul.* – 2013. – Vol. 6 (2). – Pp. 210–217. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.002>
54. Bansod A., Sonavane S.S., Shah N.B. et al. Randomized, Nonblind, Naturalistic Comparison of Efficacy and Cognitive Outcomes With Right Unilateral, Bifrontal, and Bitemporal Electroconvulsive Therapy in Schizophrenia // *J ECT.* – 2018. – Vol. 34 (1). – Pp. 26–30. – <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000454>
55. Tor P.C., Ying J., Ho N.F. et al. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy and Associated Cognitive Change in Schizophrenia: A Naturalistic, Comparative Study of Treating Schizophrenia With Electroconvulsive Therapy // *J ECT.* – 2017. – Vol. 33 (4). – Pp. 272–277. – <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000422>
56. Pisevc J., Hyrman V., Sikora J. et al. A comparison of brief and ultrabrief pulse stimuli in unilateral ECT // *J ECT.* – 1998. – Vol. 14 (2). – Pp. 68–75.
38. Lally J, Tully J, Robertson D. et al. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 171 (1–3). – Pp. 215–224. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.024>
39. Masoudzadeh A., Khalilian A.R. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients // *Pak J Biol Sci.* – 2007. – Vol. 10 (23). – Pp. 4287–4290. – <https://doi.org/10.3923/pjbs.2007.4287.4290>
40. Petrides G., Malur C., Braga R.J. et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study // *Am J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 172 (1). – Pp. 52–58. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>
41. Wang G., Zheng W., Li X.B. et al. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials // *J Psychiatr Res.* – 2018. – Vol. 105. – Pp. 23–32. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.002>
42. Gu X., Zheng W., Guo T. et al. Electroconvulsive Therapy for Agitation in Schizophrenia: Metaanalysis of Randomized Controlled Trials // *Shanghai Arch Psychiatry.* – 2017. – Vol. 29 (1). – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217003>
43. Lin H.T., Liu S.K., Hsieh M.H. et al. Impacts of electroconvulsive therapy on 1-year outcomes in patients with schizophrenia: A controlled, population-based mirror-image study // *Schizophr Bull.* – 2018. – Vol. 44 (4). – Pp. 798–806. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx136>
44. Zheng W., Cao X.L., Ungvari G.S. Electroconvulsive Therapy Added to Non-Clozapine Antipsychotic Medication for Treatment Resistant Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 1 (6). – e0156510. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156510>
45. Ravanić D.B., Pantović M.M., Milovanović D.R. et al. Long-term efficacy of electroconvulsive therapy combined with different antipsychotic drugs in previously resistant schizophrenia // *Psychiatr Danub.* – 2009. – Vol. 21 (2). – Pp. 179–186.
46. Oleneva E.A., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N. Kombiniranoeno primenenie JeST i atipichnyh antipsihotikov u bol'nyh shizofreniej, rezistentnyh k terapii // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija.* – 2007. – № 4. – S. 28–33.
47. Oleneva E.V., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N. Prognoz jeffektivnosti kombinirovannogo primenenija JeST i atipichnyh antipsihotikov dibenzodiazepinovogo rjada u rezistentnyh k farmakoterapii bol'nyh shizofreniej // *Biologicheskie metody terapii psihicheskikh rasstrojstv (dokazatel'naja medicina klinicheskoi praktike)* / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – S. 1001–1014.
48. Gannon L., Reynolds J., Mahon M. et al. High-dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 13. – e20451253231168788. – <https://doi.org/10.1177/20451253231168788>
49. Rabheru K. Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: examining the evidence for who, what, when, and how? // *J ECT.* – 2012. – Vol. 28 (1). – Pp. 39–47. – <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182455758>
50. Yang Y., Cheng X., Xu Q. et al. The maintenance of modified electroconvulsive therapy combined with risperidone is better than risperidone alone in preventing relapse of schizophrenia and improving cognitive function // *Arg Neuropsychiatr.* – 2016. – Vol. 74 (10). – Pp. 823–828. – <https://doi.org/10.1590/OO04-282X20160130>
51. Isserles M., Remington J., Kaster T.S. et al. Clinical Effectiveness of Maintenance Electroconvulsive Therapy in Patients with Schizophrenia: A Retrospective Cohort Study // *J ECT.* – 2020. – Vol. 36 (1). – Pp. 42–46. – <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000613>
52. Wessels W.H. A comparative study of the efficacy of bilateral and unilateral electroconvulsive therapy with thioridazine in acute schizophrenia // *S Afr Med J.* – 1972. – Vol. 46 (26). – Pp. 890–892.
53. Kumar C., Keshav Kumar J., Gangadhar B.N. Double-blind randomized controlled study showing symptomatic and cognitive superiority of bifrontal over bitemporal electrode placement during electroconvulsive therapy for schizophrenia // *Brain Stimul.* – 2013. – Vol. 6 (2). – Pp. 210–217. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.002>
54. Bansod A., Sonavane S.S., Shah N.B. et al. Randomized, Nonblind, Naturalistic Comparison of Efficacy and Cognitive Outcomes With Right Unilateral, Bifrontal, and Bitemporal Electroconvulsive Therapy in Schizophrenia // *J ECT.* – 2018. – Vol. 34 (1). – Pp. 26–30. – <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000454>
55. Tor P.C., Ying J., Ho N.F. et al. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy and Associated Cognitive Change in Schizophrenia: A Naturalistic, Comparative Study of Treating Schizophrenia With Electroconvulsive Therapy // *J ECT.* – 2017. – Vol. 33 (4). – Pp. 272–277. – <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000422>
56. Pisevc J., Hyrman V., Sikora J. et al. A comparison of brief and ultrabrief pulse stimuli in unilateral ECT // *J ECT.* – 1998. – Vol. 14 (2). – Pp. 68–75.

Генерализованное тревожное расстройство: основы диагностики, терапии и специфические для России проблемы

Современная терапия психических расстройств. —
2024. — № 2. — С. 23–31.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.003

Е.Г. Костюкова

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

РЕЗЮМЕ

Настоящая статья представляет собой нарративный обзор литературы, цель которого — анализ проблем выявления и диагностики генерализованного тревожного расстройства (ГТР) в России.

Актуальность. ГТР — заболевание, относящееся к пограничным психическим расстройствам. При этом оно носит хронический характер и в отсутствие адекватной терапии приводит к частому присоединению коморбидных расстройств и выраженной дезадаптации пациента, а также к высокому риску суицидальных попыток.

Метод. Поиск осуществлялся в сети Интернет по следующим ключевым словам: *генерализованное тревожное расстройство, диагностика, распространенность, критерии DSM, критерии МКБ.*

Выводы. В России отсутствуют данные о распространенности ГТР. Согласно имеющимся данным о заболеваемости по всей группе тревожных расстройств, в России уровень заболеваемости существенно ниже, чем в других странах мира. Из всего спектра тревожных расстройств именно ГТР является наименее понятным для отечественных клиницистов. Пациенты с ГТР часто получают ошибочные диагнозы аффективных расстройств, невротической шизофрении, расстройств личности. Несвоевременная диагностика и отсутствие адекватной терапии приводят к выраженной социальной дезадаптации пациентов, страдающих ГТР. Для решения этих проблем требуются широкомасштабные организационные и образовательные мероприятия, обеспечивающие возможности для своевременной диагностики ГТР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, диагностика, распространенность, критерии DSM, критерии МКБ

КОНТАКТЫ: Костюкова Елена Григорьевна, ekostukova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9830-1412

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Костюкова Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство: основы диагностики, терапии и специфические для России проблемы // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 2. — С. 23–31. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.003

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

Generalized Anxiety Disorder: Basics of Diagnosis, Therapy and Problems Specific to Russia

E.G. Kostyukova

Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the M.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

This article is a literature review aimed at analyzing the problems of detection and diagnosis of generalized anxiety disorder (GAD) in Russia.

Relevance. GAD is a disease related to borderline disorders in psychiatry. At the same time, it is chronic and, in the absence of adequate therapy, leads to frequent addition of comorbid disorders, pronounced maladaptation and disability of the patient, as well as a high risk of suicidal attempts.

Method. the search was carried out on the Internet using the following keywords: *generalized anxiety disorder, diagnosis, prevalence in the world, prevalence in Russia, DSM criteria, ICD criteria.*

Conclusions. There is no data on the prevalence of GAD in Russia. The available data on the incidence of the entire group of anxiety disorders in Russia is significantly lower than in other countries of the world. Of the entire spectrum of anxiety disorders, GAD is the least understandable for domestic clinicians. Patients with GAD often receive erroneous diagnoses of affective disorders, neurosis-like schizophrenia, and personality disorders. Untimely diagnosis and lack of adequate therapy lead to pronounced social maladaptation of patients suffering from GAD. To solve these problems, large-scale organizational and educational measures are required to provide opportunities for timely diagnosis of GAD.

KEYWORDS: generalized anxiety disorder, diagnosis, prevalence in the world, prevalence in Russia, DSM criteria, ICD criteria

CONTACTS: Kostyukova Elena Grigorievna, ekostukova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9830-1412

CITATION: Kostyukova E.G. Generalized Anxiety Disorder: Basics of Diagnosis, Therapy and Problems Specific to Russia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 2. — Pp. 23–31. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.003 [in Russian].

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

Введение

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) относится к пограничным психическим расстройствам. В то же время оно является хроническим заболеванием и в отсутствие адекватной терапии приводит к частому присоединению коморбидных расстройств и выраженной дезадаптации пациента [1–3], а также сопровождается высоким риском суицидальных попыток [4]. Распространенность ГТР в популяции оценивается зарубежными исследователями как 5 % взрослого мирового населения [5–9]. В России данные о распространенности ГТР отсутствуют, а имеющиеся показатели касаются распространенности всей группы тревожных расстройств в целом. Они представляются крайне низкими по сравнению с существующими показателями для других стран [10]. Это определяет актуальность анализа современных подходов к диагностике ГТР и специфических для России проблем выявления этого заболевания.

Методы

С целью проведения такого анализа был осуществлен поиск публикаций в сети Интернет по следующим ключевым словам: *генерализованное тревожное расстройство, диагностика, распространенность, критерии DSM, критерии МКБ (generalized anxiety disorder, diagnosis, prevalence, DSM criteria, ICD criteria)*. С учетом того что определение критериев диагностики ГТР имеет длительную историю, временные ограничения при поиске публикаций не вводились. В свободном доступе первоначально было найдено 690 статей, соответствующих критериям отбора. Из них 570 были отвергнуты, поскольку они касались частных вопросов (подростковый или поздний возраст, соматическая коморбидность с отдельными заболеваниями и т. п.). Были проанализированы 120 публикаций, наиболее точно удовлетворявших целям и задачам настоящей статьи.

Результаты

В соответствии с современными критериями диагностики, основным проявлением ГТР является диффузная (генерализованная, «свободно плавающая») тревога средней или слабой интенсивности, для которой характерно неопределенное беспокойство, постоянное во времени, сохраняющееся не менее 6 месяцев [11]. Это беспокойство не фокусируется на специфических проблемах, таких как возможность развития приступа паники (как при паническом расстройстве), страха оказаться в затруднительном положении (как при социальной фобии) или страха загрязнения (как при обсессивно-компульсивном расстройстве) [11]. Оно часто сопровождается соматическими симптомами, включая беспокойство, усталость, трудности концентрации внимания, раздражительность, мышечное напряжение и нарушения сна. Также характерны явления гиперактивности вегетативной нервной системы, которые могут проявляться повышенным потоотделением, тахикар-

дией, сухостью во рту, дискомфортом в эпигастрии, головокружением и другими симптомами вегетативного возбуждения [12–14]. Для постановки диагноза ГТР эти симптомы должны вызывать клинически значимый дистресс и/или нарушения социальной адаптации [11, 15, 16].

До 1980 г. симптомы генерализованной тревоги описывались в рамках таких диагностических категорий, как пантофобия [17, 18], тревожный невроз [19] или неврастения [20]. В рамках этих дефиниций не разделялись пароксизмальные проявления тревоги (панические атаки) и тревожные состояния, наблюдавшиеся вне панической атаки.

Генерализованное тревожное расстройство появилось в качестве диагностической категории в третьем издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-III) [21] в 1980 г., когда невроз тревоги был разделен на ГТР и паническое расстройство. Одной из причин этого разделения были различные реакции этих двух расстройств на терапию имипраминем. Такой подход был назван фармакологическим разделением [22]. Действительно, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное Klein, показало, что у пациентов, получавших имипрамин, было меньше приступов паники, даже если уровень тревоги ожидания у них оставался высоким [23, 24]. Однако более поздние исследования опровергли утверждение о том, что ГТР в отличие от панического расстройства не отвечает на терапию антидепрессантами [25], и доказали, что антидепрессанты обладают высокой эффективностью при лечении ГТР [26–29 и др.].

В психиатрии нет другой диагностической категории, которая подвергалась бы таким многочисленным пересмотрам, как это было с диагнозом ГТР. Обоснованность ГТР как независимой категории подвергалась сомнениям начиная с разработки DSM-III и вплоть до подготовки DSM-V. Они были вызваны трудностью установления четких границ между ГТР и личностными чертами, другими расстройствами тревожного спектра и депрессией [18]. При формировании критериев ГТР для DSM-V широко обсуждалась частая коморбидность ГТР и депрессивных расстройств. Она объяснялась разными способами, включая генетическую плейотропию [30], которая означает, что ГТР и депрессия могут представлять собой различные фенотипические проявления общей этиологии. Однако эти теоретические воззрения были опровергнуты результатами эпидемиологических исследований, показавших различия в факторах риска развития ГТР и депрессии [24, 31 и др.].

В DSM-III ГТР считалось остаточной категорией [21]. Это означало, что врач мог поставить диагноз только в том случае, если пациент не соответствовал критериям какого-либо другого тревожного расстройства [21]. В DSM-III-R диагностические критерии были существенно пересмотрены, ГТР стал независимой категорией, а беспокойство по поводу ряда жизненных обстоятельств начало выделяться в качестве его специфического симптома. Таким образом, когнитивная составляющая тревоги стала основным критерием ГТР.

Согласно определению ГТР в DSM-IV, которое сохранилось и в DSM-IV-TR, требовалось, чтобы основное проявление заболевания — беспокойство — было «чрезмерным, трудноконтролируемым и сопровождалось тремя из шести сопутствующих симптомов» (беспокойство или чувство взвинченности, быстрая утомляемость, трудности концентрации внимания, раздражительность, мышечное напряжение, нарушения сна — трудности засыпания или удержания сна, беспокойный, не приносящий удовлетворения сон) [32]. Пересмотр определения ГТР привел к повышению надежности диагностики [33]. В ряде исследований, проведенных с использованием диагностических критериев DSM-IV, показано, что ГТР даже при отсутствии сопутствующих заболеваний вызывало значительные функциональные нарушения [1–3].

Версия DSM-V не сильно отличалась от DSM-IV [34]. В ней основной характеристикой ГТР по-прежнему оставалось «чрезмерное беспокойство, возникающее чаще всего в течение как минимум 6 месяцев, по поводу ряда событий или активностей (таких как успеваемость на работе или в школе, семья, финансы, работа...), трудно поддающееся контролю и сопровождающееся минимум тремя симптомами из шести, указанных в DSM-IV. В DSM-V ГТР является исключаящим диагнозом [34], т. е. оно не может быть диагностировано, если имеющаяся у пациента симптоматика «связана с физиологическим воздействием какого-либо вещества (например, наркотика или лекарственного препарата), другим заболеванием (например, гипертиреозом)» либо «другим психическим расстройством (например, тревогой или беспокойством по поводу панических атак при паническом расстройстве, негативной оценкой при социальном тревожном расстройстве (социофобии), заражением или другими навязчивыми идеями при обсессивно-компульсивном расстройстве, разлукой с близкими людьми при тревожном сепарационном расстройстве, воспоминаниями о психотравмирующем событии при посттравматическом стрессовом расстройстве, увеличением веса при нервной анорексии, физическими жалобами при соматизированном расстройстве, переживаниями о мнимых недостатках внешности при дисморфическом расстройстве, наличием тяжелого заболевания при тревожном расстройстве, связанном с ним, или содержанием бредовых переживаний при шизофрении или бредовом расстройстве)».

В МКБ-10 [16] диагноз ГТР (F41.1) включает невроз тревоги, тревожную реакцию и тревожное состояние, но исключает неврастению. Для установления диагноза ГТР по МКБ-10 необходимо наличие у пациента «в течение как минимум шести месяцев выраженной нефабулируемой тревоги, внутреннего напряжения, гипервигилиитета, тревожных руминаций, негативных ожиданий, связанных с будущим», а также не менее четырех симптомов, отражающих вегетативную активацию. Для выбора этих четырех признаков представлен перечень из 22 пунктов, включающий практически все возможные симптомы вегетативной активации. Для установления диагноза ГТР симптоматика не должна отвечать критериям панического расстройства

(F41.0), тревожно-фобических расстройств (F40.-), обсессивно-компульсивного расстройства (F42.-) или ипохондрического расстройства (F45.2). Также должны быть исключены такие соматические заболевания, как гипертиреозидизм, органическое психическое расстройство (F00–F09) или употребление психоактивных веществ (F10–F19) либо отмена производных бензодиазепа.

В МКБ-11 [35] ГТР будет включено в категорию «расстройств, связанных с тревогой и страхом». В этой категории отдельно выделяют «обсессивно-компульсивное или связанные с ним расстройства» и «расстройства, непосредственно связанные со стрессом». В проекте МКБ-11 в критерии ГТР в качестве главной характеристики добавлено «беспокойство по поводу множества областей повседневной жизни» [35]. Теперь ГТР может сосуществовать с другими психическими расстройствами и расстройствами поведения.

По данным зарубежных авторов, распространенность ГТР в общей популяции в течение жизни в среднем составляет около 5 % взрослого населения [5–9]. Распространенность текущего ГТР определена как 2–3 % [7–9].

Показатели распространенности этого заболевания варьируются в разных странах. На Западе она оказалась выше, чем в других странах и культурах [36]. Так, в Канаде распространенность ГТР на протяжении жизни составила 8,7 %, а на протяжении 12 месяцев — 2,6 % [37], в европейских странах на протяжении жизни и за 12 месяцев она оценивается как 4,3–5,9 % и 1,2–1,9 % соответственно [12]. Различия имеются даже между странами западной, центральной и восточной Европы [38]. Исследования, проведенные в азиатских странах, показали, что распространенность ГТР на протяжении жизни в Японии составила 1,6 % [39], в Южной Корее — 1,9 % [40], в Сингапуре — 0,9 % [41], а 12-месячная — 0,6, 1,0 и 0,4 % соответственно. Эти результаты могут отражать как истинные различия в распространенности ГТР, так и иные причины, которые требуют изучения. Таковыми могут быть и культуральные особенности проявления тревоги, и разные возможности выявления этого заболевания или подходы к диагностике.

В России данные о распространенности ГТР практически полностью отсутствуют. Федеральная служба государственной статистики не предоставляет сведений о распространенности ГТР. Имеются данные Минздрава за 2019 год, в которых в только общем виде оценивается распространенность всей группы невротических, стрессовых и соматоформных расстройств. По этим данным она оценивается всего лишь как 0,27 % населения [42]. Эти показатели представляются крайне низкими по сравнению с данными других стран [10]. Так, метаанализ эпидемиологических исследований, проведенных за последние 30 лет по всему миру, показал, что средняя распространенность тревожных расстройств за 12 месяцев и на протяжении жизни составляет 6,2 и 12,9 % соответственно [10, 43]. В Европе их 12-месячная распространенность выше распространенности всех других категорий психических расстройств, включая аффективные расстройства и аддикции [44].

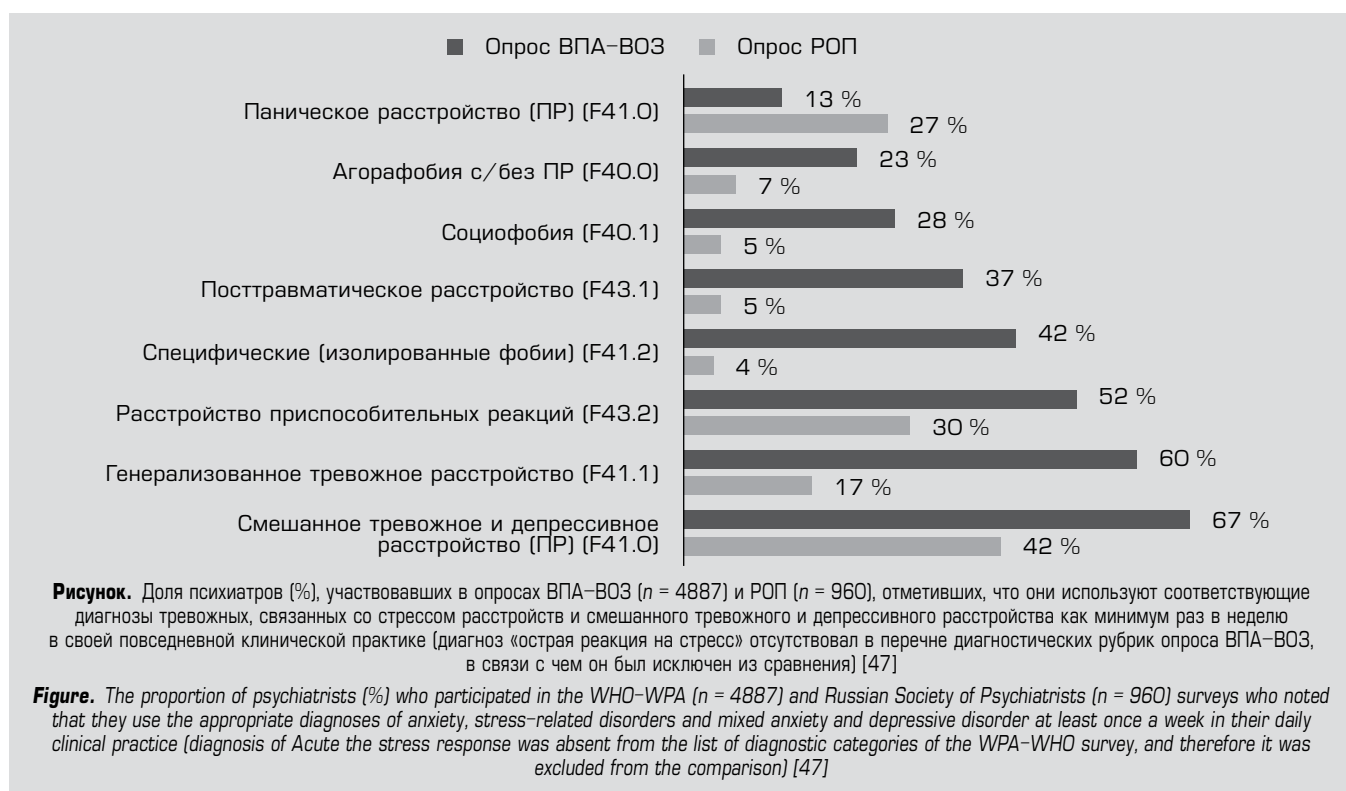
Существуют лишь единичные российские исследования, касающиеся распространенности ГТР в России. Так, по данным А.А. Чуркина, критериям диагностики ГТР (МКБ-10, 1994) в 2010 г. соответствовало психическое состояние 6,1 % жителей крупного промышленного города [45, 46]. Вместе с тем зарегистрированных психиатрической службой РФ больных ГТР за исследуемый период оказалось крайне мало: по усредненным данным амбулаторных подразделений психиатрических служб четырех территорий нашей страны, его распространенность составляла 3,5 на 100 тыс. населения (0,035 %), при этом 99,0 % из них получали лишь консультативную помощь [45].

Результаты опроса, проведенного на сайте Российского общества психиатров (РОП) [47], и сопоставление их с результатами аналогичного опроса, проведенного совместно Всемирной психиатрической ассоциацией (ВПА) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [48], показали, что российские психиатры реже, чем зарубежные коллеги, диагностируют тревожные расстройства (см. рисунок). В опросе ВПА–ВОЗ доля психиатров, которые в своей повседневной деятельности диагностируют тревожные расстройства, была почти в 3 раза больше доли таких психиатров в опросе РОП [47]. И в России, и за рубежом врачи чаще всего ставили диагноз смешанного тревожного и депрессивного расстройства (F41.2) [47]. Наибольшие различия касались частоты установления диагноза ГТР (F41.1). Он был вторым по частоте диагнозом в опросе ВПА–ВОЗ [48] и четвертым в опросе РОП [47]. Диагноз ГТР в своей практике использовали только 17 % опрошенных российских психиатров, что существенно ниже по сравнению с зарубежными (60 %). Различия двух опросов по этому показателю оказались наибольши-

ми в сравнении с различиями для других тревожных расстройств [47] (см. рисунок).

Важно отметить, что 84 % опрошенных практикующих врачей выявляли значительную распространенность хронической тревоги при различных психических расстройствах. Однако они никогда не выставляли двойные диагнозы [10, 47]. Кроме того, 15 % врачей-психиатров ни разу не диагностировали ГТР на протяжении предшествовавшего опроса года, а 84 % из них вообще никогда не встречали пациентов, симптоматика которых, по их мнению, удовлетворяла бы критериям диагностики ГТР [10, 47]. Половина из этих врачей работали в психиатрических стационарах [10, 47]. Остальные (16 %) не ставили диагноз ГТР, поскольку «недостаточно знакомы с его диагностическими критериями» либо предпочитают ставить пациентам, удовлетворяющим критериям ГТР, иные диагнозы, считая, что ГТР «не является нозологией» [10, 47]. Психотерапевты в 2 раза чаще, чем психиатры, ставят диагнозы из рубрик тревожных, связанных со стрессом расстройств, смешанного тревожного и депрессивного расстройства, тревожных и связанных со страхом расстройств [10, 47]. Среди психиатров эти расстройства чаще диагностировали те, кто работал в многопрофильных стационарах, психосоматических отделениях, поликлиниках, частных коммерческих медицинских центрах [10, 47]. Реже всего эти расстройства диагностировали врачи государственных психиатрических больниц и дневных стационаров [10, 47].

Результаты опроса иллюстрируют ранее известный факт, что из всего спектра тревожных расстройств именно ГТР является наименее понятным диагнозом для отечественных клиницистов. Возможно, это связано с тем, что тревога наблюдается практически при любых психических расстройствах



и симптоматика ГТР воспринимается врачами прежде всего как синдром, который может развиваться в рамках различных нозологических координат: неврозов, психогенных реакций, декомпенсаций акцентуаций характера, психопатий тревожно-мнительного типа, аффективных психозов, неврозоподобной шизофрении и др. [49]. Пациенты с ГТР часто получают ошибочные диагнозы аффективных расстройств, неврозоподобной шизофрении, расстройств личности и пр. [28]. Возможно, это связано также с тем, что больные с «чистым» ГТР редко попадают в поле зрения психиатра.

При ГТР соматический компонент тревоги имеет значительный удельный вес и часто фактически определяет состояние пациента. В связи с этим на первом этапе заболевания пациенты, как правило, обращаются за помощью к врачам непсихиатрического профиля, чаще всего предъявляя оториноларингологические, сердечно-сосудистые и ревматологические жалобы или жалобы на нарушения сна [10, 50–54]. Они не признают наличия у себя каких-либо психологических проблем и отрицают связь имеющихся у них симптомов с патологией психической сферы [55, 56]. Такие пациенты длительно и часто безуспешно наблюдаются у врачей непсихиатрического профиля, проходя многочисленные обследования, которые не выявляют нарушений. В тех случаях, когда терапевт выявляет ГТР, он в силу существующих на законодательном уровне правил не может устанавливать психиатрический диагноз и назначать соответствующую терапию. При этом направление такого пациента к психиатру чаще всего оказывается безуспешным. Пациенты с тревожными расстройствами часто отказываются от помощи психиатра в силу стигматизации этой области медицины, страха оказаться на «психиатрическом учете» либо вследствие непонимания и неприятия связи имеющихся соматических симптомов с психической патологией. Такие пациенты годами остаются без адекватной помощи, что приводит к утяжелению их состояния, присоединению коморбидных расстройств, снижению качества их жизни и трудоспособности, развитию психосоматических заболеваний, неблагоприятной динамике имеющихся соматических болезней [57, 58]. Все это влечет за собой не только значительный ущерб для пациента и его окружения, но и существенные экономические затраты для здравоохранения и общества в целом [59] за счет утраты трудоспособности и массивного использования медицинских ресурсов [57, 60, 61]. Ухудшение качества жизни, обусловленное ГТР, сопоставимо с таковым по выраженности дисфункции при депрессии [57].

Пациенты, страдающие ГТР, чаще обращаются к психиатру тогда, когда у них имеются те или иные коморбидные расстройства, затрудняющие диагностику основного заболевания [62]. По данным различных исследований, более чем у 90 % больных ГТР наблюдается хотя бы одно коморбидное расстройство (диапазон 45–91 %) [63–68]. Наиболее частым из них является депрессия [62, 69], которая в течение пяти лет развивается более чем у 30 % больных ГТР, а у 21 % больных ГТР наблюдаются три и более коморбидных расстройств. Очень характерна для ГТР коморбидность с другими тревожными расстройствами [70]. Коморбидные панические атаки наблюда-

ются у 56 % больных ГТР, обсессивно-компульсивные расстройства — у 35 % [65, 70].

Одной из существенных причин недостаточной диагностики ГТР в России являлось отсутствие до последнего времени официально утвержденного алгоритма диагностики этого заболевания. В настоящий момент такой алгоритм сформулирован в клинических рекомендациях по диагностике и терапии ГТР, утвержденных Минздравом России [11].

Внедрение в практику официально утвержденных алгоритмов ГТР и других тревожных расстройств поможет устранить разногласия, существующие в среде врачей-психиатров, выявленные в процессе опроса РОП [47]. Большинство из них (61 %) считают выделение самостоятельных диагнозов различных тревожных расстройств условным, хотя и признают практическую пользу такого выделения, только 26 % врачей определяют каждое из тревожных расстройств как самостоятельное заболевание, имеющее собственные особенности патогенеза, клиники и течения, а 9 % полностью отрицают правомерность выделения самостоятельных диагностических категорий в этой группе и предпочли бы оставить в классификации лишь один диагноз (например, «невроз тревоги») [10, 47].

Еще одной специфической для России проблемой является установление пациентами с ГТР или другим тревожным расстройством диагноза шизотипического расстройства или шизофрении. В нашей собственной практике имеется множество наблюдений, когда пациенты, страдающие тревожным расстройством, по назначению врача-психиатра получают антипсихотики в связи с установленным им диагнозом вялотекущей шизофрении. В МКБ-10 понятие «вялотекущая шизофрения» отсутствует, однако в адаптированной ее версии для России «формы, которые в отечественной версии МКБ-9 квалифицировались как малопрогредиентная или вялотекущая шизофрения», отнесены к рубрике «шизотипическое расстройство» (с указанием, что диагностика их требует дополнительных признаков) [71]. Большинство из таких признаков, указанных в российском варианте классификации и позволяющих поставить диагноз псевдоневротической (неврозоподобной) шизофрении (F 21.3) или латентной шизофрении (F21.1) (снижение инициативы, активности, психической продуктивности, эмоциональной нивелировки), являются характеристиками или общими признаками дезадаптации, возникающей вследствие любых психических расстройств, в том числе и тревожных. Установление диагноза шизофрении пациенту с тревожным расстройством влечет за собой неизбежное назначение антипсихотика, что приводит к нивелировке симптомов основного заболевания за счет седации и одновременно с этим к развитию или усилению дезадаптации вследствие экстрапирамидных побочных эффектов (адинамия, амимия, когнитивные расстройства и др.).

Методы терапии ГТР включают психотерапию, фармакотерапию или комбинацию этих методов. Вариантом лечения первой линии является фармакотерапия, так как она обладает большей эффективностью по сравнению с психотерапией [72] и требует меньше ресурсов для ее осуществления. В качестве препаратов первого выбора традиционно и в соответствии

с клиническими рекомендациями [11, 28] используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — сертралин, эсциталопрам, пароксетин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) — венлафаксин, дулоксетин и антиконвульсант — прегабалин. Выбор этих препаратов основан на их главенствующем месте в ряду лекарственных средств, у которых имеется доказанная эффективность при ГТР. За исключением венлафаксина все перечисленные лекарственные средства разрешены к медицинскому применению в России для лечения ГТР. К настоящему моменту арсенал средств лечения ГТР пополнился мелатонинергическим антидепрессантом агомелатином [73 и др.]. Рекомендованная длительность лечения составляет 6–12 месяцев [11]. По данным клинических исследований, у половины пациентов, получавших СИОЗС и СИОЗСН, редукция симптомов достигала уровня выздоровления, то есть они более не удовлетворяли критериям диагноза ГТР. У этих пациентов уменьшалась социальная дезадаптация, связанная с болезнью, и повышалось качество жизни [74]. В то же время, несмотря на большой арсенал средств с доказанной эффективностью, приблизительно для каждого четвертого пациента с ГТР препараты первого выбора оказываются неэффективными. По результатам, полученным в доказательных исследованиях, эффективность первого курса терапии СИОЗС и СИОЗСН обычно колеблется в пределах 60–75 % [75]. Второй курс терапии оказывается эффективным только в 54,5 % случаев [76]. Наиболее эффективным считается комбинация психотерапии с психотерапией.

Заключение

Сказанное выше определяет ряд специфических для России проблем, связанных с выявлением и диагностикой ГТР и других тревожных расстройств. Очевидно, что решение этих проблем требует комплексного подхода. К ним относятся как организаци-

онные, так и образовательные меры. В России доля психиатров, работающих в соматической службе и частной практике, невелика, в то время как большинство пациентов с тревожными расстройствами наблюдаются именно у этих врачей [10, 47]. Психоневрологические диспансеры изолированы от медицинских учреждений непсихиатрического профиля и обслуживают преимущественно пациентов с наиболее тяжелыми формами психических расстройств. Как правило, пациенты с тревожными расстройствами туда не обращаются и оказываются вне поля зрения психиатрической службы. Для того чтобы ГТР своевременно выявлялось, правильно диагностировалось, а пациенты получали бы адекватную помощь, требуются серьезные организационные меры: развитие амбулаторной психиатрической и психотерапевтической помощи, ее дестигматизация и укрепление связей с соматической сетью, разработка системы взаимодействия врача соматоневрологической практики и психиатра при совместном ведении пациента с ГТР, работа по просвещению населения в отношении клиники пограничных психических расстройств и пр. Также необходимо проводить широкомасштабные образовательные мероприятия среди психиатров, неврологов и врачей общей практики, направленные на улучшение знаний по диагностике ГТР.

Выводы. Диагностика ГТР представляет определенные трудности для врачей во всем мире. Однако в России эта проблема носит комплексный характер и требует проведения широкомасштабных мероприятий со стороны государственных служб системы здравоохранения и образовательных учреждений, направленных на разработку и внедрение программ улучшения выявляемости и помощи этого заболевания и улучшения помощи пациентам с ГТР. Это позволит предотвратить снижение качества жизни, социальную дезадаптацию и утрату трудоспособности огромного числа лиц, страдающих тревожными расстройствами.

Статья опубликована при поддержке АО «Сервье».

ЛИТЕРАТУРА

- Grant B., Hasin D., Stinson F. et al. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: Results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions // Psychol Med. – 2005. – Vol. 35. – Pp. 1747–1759. – <https://doi.org/10.1017/S0033291705006069>
- Lawrence A.E., Liverant G.I., Rosellini A.J., Brown T.A. Generalized anxiety disorder within the course of major depressive disorder: examining the utility of the DSM-IV hierarchy rule // *Depress Anxiety*. – 2009. – Vol. 26, no. 10. – Pp. 909–916. – <https://doi.org/10.1002/da.20607>
- Kessler R.C., DuPont R.L., Berglund P., Wittchen H.U. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – Pp. 1915–1923. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.12.1915>
- Sareen J., Cox B.J., Afifi T.O. et al. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62, no. 11. – Pp. 1249–1257. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.11.1249>
- Вельтишев Д.Ю., Марченко А.С. Генерализованное тревожное расстройство: проблемы диагностики, прогноза и психотерапии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 1. – С. 29–35.
- Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. Prevalence, severity and comorbidity of 12: Month 4. DSM: IV disorders in NCSR // *Arch Gen Psychiatr.* – 2005. – Vol. 62. – Pp. 617–627. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>

REFERENCES

- Grant B., Hasin D., Stinson F. et al. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: Results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions // *Psychol Med*. – 2005. – Vol. 35. – Pp. 1747–1759. – <https://doi.org/10.1017/S0033291705006069>
- Lawrence A.E., Liverant G.I., Rosellini A.J., Brown T.A. Generalized anxiety disorder within the course of major depressive disorder: examining the utility of the DSM-IV hierarchy rule // *Depress Anxiety*. – 2009. – Vol. 26, no. 10. – Pp. 909–916. – <https://doi.org/10.1002/da.20607>
- Kessler R.C., DuPont R.L., Berglund P., Wittchen H.U. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – Pp. 1915–1923. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.12.1915>
- Sareen J., Cox B.J., Afifi T.O. et al. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62, no. 11. – Pp. 1249–1257. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.11.1249>
- Vel'tishev D.Ju., Marchenko A.S. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo: problemy diagnostiki, prognoza i psihofarmakoterapii // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskikh Rasstrojstv*. – 2013. – № 1. – С. 29–35.
- Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. Prevalence, severity and comorbidity of 12: Month 4. DSM: IV disorders in NCSR // *Arch Gen Psychiatr.* – 2005. – Vol. 62. – Pp. 617–627. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>

7. Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H.U. The epidemiology of generalized anxiety disorder // *Psychiatr Clin North Am.* – 2001. – Vol. 24. – Pp. 19–39. – [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70204-5](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70204-5)
8. Weisberg R.B. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 4–9. – <https://doi.org/10.4088/JCP.S7002.01>
9. Wittchen H.U., Carter R.M., Pfister H. et al. Disabilities and quality of life in pure and 7 comorbid GAD and major depression in a national survey // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 15. – Pp. 319–328. – <https://doi.org/10.1097/00004850-200015060-00002>
10. Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S. et al. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurol Ther.* – 2021. – Vol. 10. – Pp. 971–984. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
11. Генерализованное тревожное расстройство // Клинические рекомендации. 2021–2022–2023 (16.09.2021). – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/457_2 (дата обращения 12.03.2024).
12. Tyrer P., Baldwin D. Generalised anxiety disorder // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368 (9553). – Pp. 2156–2166. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69865-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69865-6)
13. Hoehn-Saric M.D., McLeod D.R., Funderburk F., Kowalski P. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder. An ambulatory monitor study // *Archives of General Psychiatry.* – 2004. – Vol. 61. – Pp. 913–921. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.9.913>
14. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В. и др. Критерии и алгоритм диагностики генерализованного тревожного расстройства // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2015. – № 3. – С. 124–130.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 4th ed. – Washington, DC, 2000.
16. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. – World Health Organization, 1993.
17. Boissier de Sauvages F. Nosologie Méthodique. – Vol. 7. – Lyon, France: Jean-Marie Bruyset, 1772. – Pp. 242–245.
18. Crocq M.A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM // *Dialogues in clinical neuroscience.* – 2015. – Vol. 17 (3). – Pp. 319–325. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/macroqc>
19. Freud S., Strachey J. (trans.). The Standard edition of the complete psychological works of sigmund freud. – Vol. 3 (1893–1899): Early psycho-analytic publications. – London, UK: The Hogarth Press, 1962.
20. Beard G.M. A Practical Treatise on Nervous Exhaustion (Neurasthenia). – New York, NY: William Wood, 1880. – 36 p.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 3th ed. – Washington, DC, 1980.
22. Shorter E. A Historical Dictionary of Psychiatry. – New York, NY: Oxford University Press, 2005. – Pp. 152–153.
23. Klein D.F. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes // *Psychopharmacologia.* – 1964. – Vol. 5. – Pp. 397–408. – <https://doi.org/10.1007/BF02193476>
24. Crocq M.A. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category // *Dialogues in clinical neuroscience.* – 2017. – Vol. 19 (2). – Pp. 107–115. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/macroqc>
25. Kahn R.J., McNair D.M., Lipman R.S. et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious outpatients // *Arch Gen Psychiatry.* – 1986. – Vol. 3, no. 1. – Pp. 79–85. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800010081010>
26. Casacalenda N., Boulenger J.P. Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol 43, no. 7. – Pp. 722–730. – <https://doi.org/10.1177/070674379804300707>
27. Костюкова Е.Г., Ладзыженский М.Я. Дифференцированная фармакотерапия генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 1. – С. 45–52. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.44.11591>
28. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 2. – С. 24–28.
29. Вельтишев Д.Ю. Диагностика и лечение генерализованного тревожного расстройства (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 3. – С. 26–37. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.46.16769>
30. Gorwood P. Generalized anxiety disorder and major depressive disorder comorbidity: an example of genetic pleiotropy? // *Eur Psychiatry.* – 2004. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 27–33. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.10.002>
31. Kessler R.C., Gruber M., Hetttema J. M., Hwang I., Sampson N., Yonkers K. A. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up // *Psychol Med.* – 2008. – Vol 38, no. 3. – Pp. 365–374. – <https://doi.org/10.1017/S0033291707002012>
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. TR. 4. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
33. Brown T.A., Di Nardo P.A., Lehman C.L., Campbell L. A. Reliability of DSM-IV anxiety and mood disorders: implications for the classification of emotional disorders // *J Abnorm Psychol.* – 2001. – Vol. 110. – Pp. 49–58. – <https://doi.org/10.1037//0021-843x.110.1.49>
7. Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H.U. The epidemiology of generalized anxiety disorder // *Psychiatr Clin North Am.* – 2001. – Vol. 24. – Pp. 19–39. – [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70204-5](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70204-5)
8. Weisberg R.B. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 4–9. – <https://doi.org/10.4088/JCP.S7002.01>
9. Wittchen H.U., Carter R.M., Pfister H. et al. Disabilities and quality of life in pure and 7 comorbid GAD and major depression in a national survey // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 15. – Pp. 319–328. – <https://doi.org/10.1097/00004850-200015060-00002>
10. Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S. et al. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurol Ther.* – 2021. – Vol. 10. – Pp. 971–984. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
11. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo // Klinicheskie rekomendacii. 2021–2022–2023 (16.09.2021). – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/457_2 (data obrashhenija 12.03.2024).
12. Tyrer P., Baldwin D. Generalised anxiety disorder // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368 (9553). – Pp. 2156–2166. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69865-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69865-6)
13. Hoehn-Saric M.D., McLeod D.R., Funderburk F., Kowalski P. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder. An ambulatory monitor study // *Archives of General Psychiatry.* – 2004. – Vol. 61. – Pp. 913–921. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.9.913>
14. Karavaeva T.A., Vasil'eva A.V., Poltorak S.V. i dr. Kriterii i algoritm diagnostiki generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva // Obzorenije psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2015. – № 3. – S. 124–130.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 4th ed. – Washington, DC, 2000.
16. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. – World Health Organization, 1993.
17. Boissier de Sauvages F. Nosologie Méthodique. – Vol. 7. – Lyon, France: Jean-Marie Bruyset, 1772. – Pp. 242–245.
18. Crocq M.A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM // *Dialogues in clinical neuroscience.* – 2015. – Vol. 17 (3). – Pp. 319–325. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/macroqc>
19. Freud S., Strachey J. (trans.). The Standard edition of the complete psychological works of sigmund freud. – Vol. 3 (1893–1899): Early psycho-analytic publications. – London, UK: The Hogarth Press, 1962.
20. Beard G.M. A Practical Treatise on Nervous Exhaustion (Neurasthenia). – New York, NY: William Wood, 1880. – 36 p.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 3th ed. – Washington, DC, 1980.
22. Shorter E. A Historical Dictionary of Psychiatry. – New York, NY: Oxford University Press, 2005. – Pp. 152–153.
23. Klein D.F. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes // *Psychopharmacologia.* – 1964. – Vol. 5. – Pp. 397–408. – <https://doi.org/10.1007/BF02193476>
24. Crocq M.A. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category // *Dialogues in clinical neuroscience.* – 2017. – Vol. 19 (2). – Pp. 107–115. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/macroqc>
25. Kahn R.J., McNair D.M., Lipman R.S. et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious outpatients // *Arch Gen Psychiatry.* – 1986. – Vol. 3, no. 1. – Pp. 79–85. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800010081010>
26. Casacalenda N., Boulenger J.P. Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol 43, no. 7. – Pp. 722–730. – <https://doi.org/10.1177/070674379804300707>
27. Kostjukova E.G., Ladyzhenskij M.Ja. Differencirovannaja farmakoterapija generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva // Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2018. – № 1. – S. 45–52. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.44.11591>
28. Mosolov S.N., Alfirmov P.V. Algoritm biologicheskoi terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva // Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2015. – № 2. – S. 24–28.
29. Vel'tishhev D.Ju. Diagnostika i lechenie generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva (obzor literatury) // Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2018. – № 3. – S. 26–37. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.46.16769>
30. Gorwood P. Generalized anxiety disorder and major depressive disorder comorbidity: an example of genetic pleiotropy? // *Eur Psychiatry.* – 2004. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 27–33. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.10.002>
31. Kessler R.C., Gruber M., Hetttema J. M., Hwang I., Sampson N., Yonkers K. A. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up // *Psychol Med.* – 2008. – Vol 38, no. 3. – Pp. 365–374. – <https://doi.org/10.1017/S0033291707002012>
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. TR. 4. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
33. Brown T.A., Di Nardo P.A., Lehman C.L., Campbell L. A. Reliability of DSM-IV anxiety and mood disorders: implications for the classification of emotional disorders // *J Abnorm Psychol.* – 2001. – Vol. 110. – Pp. 49–58. – <https://doi.org/10.1037//0021-843x.110.1.49>

34. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. – Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
35. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. – 11th ed. – 2019. – URL: <https://icd.who.int/> [accessed March 12, 2024].
36. Lewis-Fernandez R., Hinton D.E., Laria A.J., Patterson E.H., Hofmann S.G., Craske M.G., Liao B. Culture and the anxiety disorders: Recommendations for DSM-V // *Depression and Anxiety*. – 2010. – Vol. 27 (2). – Pp. 212–229. – <https://doi.org/10.1002/da.20647>
37. Watterson R.A., Williams J.V., Lavorato D.H., Patten S.B. Descriptive epidemiology of generalized anxiety disorder in Canada // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62, no. 1. – Pp. 24–29. – <https://doi.org/10.1177/0706743716645304>
38. Füredi J., Mohr P., Swingler D. et al. Psychiatry in selected countries of central and eastern Europe: an overview of the current situation // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2006. – Vol. 114, no. 4. – Pp. 223–231. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00804.x>
39. Ishikawa H., Tachimori H., Takeshima T., Umeda M., Miyamoto K., Shimoda H., Kawakami N. Prevalence, treatment, and the correlates of common mental disorders in the mid 2010's in Japan: The results of the world mental health Japan 2nd survey // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 241. – Pp. 554–562. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.050>
40. Cho M.J., Seong S.J., Park J.E. et al. Prevalence and correlates of DSM-IV mental disorders in South Korean adults: The Korean Epidemiologic Catchment Area Study 2011 // *Psychiatry Investigation*. – 2015. – Vol. 12, no. 2. – Pp. 164–170. – <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.2.164>
41. Chong S.A., Abdin E., Vaingankar J.A. et al. A population-based survey of mental disorders in Singapore // *Annals Academy of Medicine Singapore*. – 2012. – Vol. 41, no. 2. – Pp. 49–66. – <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.V41N2p49>
42. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2019 г.: аналитический обзор / под ред. З.И. Кекелидзе. – 2020. – URL: <https://psychiatr.ru/download/5238?view=1&name=Психиатрическая+помощь+v+RF+2019.pdf> [дата обращения 12.03.2024].
43. Steel Z., Marnane C., Iranpour C. et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and metaanalysis 1980–2013 // *Int J Epidemiol*. – 2014. – Vol. 43. – Pp. 476–93. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
44. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21. – Pp. 655–679. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
45. Чуркин А.А. Результаты эпидемиологического исследования распространенности ГТР среди населения крупного промышленного города. Доклад на экспертном совещании по вопросам диагностики и терапии ГТР. – 25.03.2010. – URL: https://psychiatr.ru/files/magazines/2016_03_0bozr_940.pdf [дата обращения 12.03.2024].
46. Zaluckaja N.M., Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo: sovremennye teoreticheskie modeli i podhody k diagnostike i terapii. Chast' 1 // *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. – 2015. – № 1. – С. 3–20.
47. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров // *Современная терапия психических расстройств*. – 2017. – № 2. – С. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
48. Reed G.M., Mendonça Correia J., Esparza P., Saxena S., Maj M. The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists' Attitudes Towards Mental Disorders Classification // *World Psychiatry*. – 2011. – Vol. 10 (2) – Pp. 118–131. – <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00034.x>
49. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства (коморбидность и терапия). – М.: Артinfo, 2007.
50. Anseau M., Dierick M., Buntinx F., Cnockaert P., De Smedt J., Van Den Haute M., Vander Mijnsbrugge D. High prevalence of mental disorders in primary care // *Journal of Affective Disorders*. – 2004. – Vol. 78, no. 1. – Pp. 49–55. – [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00219-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00219-7)
51. Borkovec T.D., Robinson E., Pruzinsky T., DePree J.A. Preliminary exploration of worry: Some characteristics and processes // *Behaviour Research and therapy*. – 1983. – Vol. 21. – Pp. 9–16. – [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(83\)90121-3](https://doi.org/10.1016/0005-7967(83)90121-3)
52. Wilhelm F.H., Trabert W., Roth W.T. Physiologic instability in panic disorder and generalized anxiety disorder // *Biological Psychiatry*. – 2001. – No 49. – Pp. 596–605. – [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01000-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01000-3)
53. Wittchen H.U., Hoyer J. Generalized Anxiety Disorder: Nature and Course // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, no. 11. – Pp. 15–18.
54. Roy-Byrne P.P., Wagner A. Primary care perspectives on generalized anxiety disorder // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, no. 13. – Pp. 20–26.
55. Kartal M. Challenges and Opportunities in Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care // *Anxiety and Related Disorders*. – 2011. – Pp. 71–86. – <https://doi.org/10.5772/19040>
56. Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K., Krause P., Höfler M., Hoyer J. Generalized anxiety disorder and depression in primary care: prevalence, recognition, and management // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, suppl. 8. – Pp. 24–34.
57. Hoffman D.L., Dukes E.M., Wittchen H.U. Human and economic burden of generalized anxiety disorder // *Depression and Anxiety*. – 2008. – Vol. 25, no. 1. – Pp. 72–90. – <https://doi.org/10.1002/da.20257>
34. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. – Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
35. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. – 11th ed. – 2019. – URL: <https://icd.who.int/> [accessed March 12, 2024].
36. Lewis-Fernandez R., Hinton D.E., Laria A.J., Patterson E.H., Hofmann S.G., Craske M.G., Liao B. Culture and the anxiety disorders: Recommendations for DSM-V // *Depression and Anxiety*. – 2010. – Vol. 27 (2). – Pp. 212–229. – <https://doi.org/10.1002/da.20647>
37. Watterson R.A., Williams J.V., Lavorato D.H., Patten S.B. Descriptive epidemiology of generalized anxiety disorder in Canada // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62, no. 1. – Pp. 24–29. – <https://doi.org/10.1177/0706743716645304>
38. Füredi J., Mohr P., Swingler D. et al. Psychiatry in selected countries of central and eastern Europe: an overview of the current situation // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2006. – Vol. 114, no. 4. – Pp. 223–231. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00804.x>
39. Ishikawa H., Tachimori H., Takeshima T., Umeda M., Miyamoto K., Shimoda H., Kawakami N. Prevalence, treatment, and the correlates of common mental disorders in the mid 2010's in Japan: The results of the world mental health Japan 2nd survey // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 241. – Pp. 554–562. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.050>
40. Cho M.J., Seong S.J., Park J.E. et al. Prevalence and correlates of DSM-IV mental disorders in South Korean adults: The Korean Epidemiologic Catchment Area Study 2011 // *Psychiatry Investigation*. – 2015. – Vol. 12, no. 2. – Pp. 164–170. – <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.2.164>
41. Chong S.A., Abdin E., Vaingankar J.A. et al. A population-based survey of mental disorders in Singapore // *Annals Academy of Medicine Singapore*. – 2012. – Vol. 41, no. 2. – Pp. 49–66. – <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.V41N2p49>
42. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2019 г.: аналитический обзор / под ред. З.И. Кекелидзе. – 2020. – URL: <https://psychiatr.ru/download/5238?view=1&name=Психиатрическая+помощь+v+RF+2019.pdf> [дата обращения 12.03.2024].
43. Steel Z., Marnane C., Iranpour C. et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and metaanalysis 1980–2013 // *Int J Epidemiol*. – 2014. – Vol. 43. – Pp. 476–93. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
44. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21. – Pp. 655–679. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
45. Churkin A.A. Rezul'taty jepidemiologicheskogo issledovanija rasprostranennosti GTR sredi naselenija krupnogo promyshlennogo goroda. Doklad na jekspertnom soveshhanii po voprosam diagnostiki i terapii GTR. – 25.03.2010. – URL: https://psychiatr.ru/files/magazines/2016_03_0bozr_940.pdf [дата обращения 12.03.2024].
46. Zaluckaja N.M., Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo: sovremennye teoreticheskie modeli i podhody k diagnostike i terapii. Chast' 1 // *Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psichologii*. – 2015. – № 1. – С.3–20
47. Neznanov N.G., Martynihin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapija trevozhnyh rasstrojstv v Rossijskoj Federacii: rezul'taty oprosa vrachej-psichiatrov // *Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2017. – № 2. – С. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
48. Reed G.M., Mendonça Correia J., Esparza P., Saxena S., Maj M. The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists' Attitudes Towards Mental Disorders Classification // *World Psychiatry*. – 2011. – Vol. 10 (2) – Pp. 118–131. – <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00034.x>
49. Mosolov C.N. Trevozhnye i depressivnye rasstrojstva (komorbidnost' i terapija). – M.: Artinfo, 2007.
50. Anseau M., Dierick M., Buntinx F., Cnockaert P., De Smedt J., Van Den Haute M., Vander Mijnsbrugge D. High prevalence of mental disorders in primary care // *Journal of Affective Disorders*. – 2004. – Vol. 78, no. 1. – Pp. 49–55. – [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00219-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00219-7)
51. Borkovec T.D., Robinson E., Pruzinsky T., DePree J.A. Preliminary exploration of worry: Some characteristics and processes // *Behaviour Research and therapy*. – 1983. – Vol. 21. – Pp. 9–16. – [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(83\)90121-3](https://doi.org/10.1016/0005-7967(83)90121-3)
52. Wilhelm F.H., Trabert W., Roth W.T. Physiologic instability in panic disorder and generalized anxiety disorder // *Biological Psychiatry*. – 2001. – No 49. – Pp. 596–605. – [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01000-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01000-3)
53. Wittchen H.U., Hoyer J. Generalized Anxiety Disorder: Nature and Course // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, no. 11. – Pp. 15–18.
54. Roy-Byrne P.P., Wagner A. Primary care perspectives on generalized anxiety disorder // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, no. 13. – Pp. 20–26.
55. Kartal M. Challenges and Opportunities in Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care // *Anxiety and Related Disorders*. – 2011. – Pp. 71–86. – <https://doi.org/10.5772/19040>
56. Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K., Krause P., Höfler M., Hoyer J. Generalized anxiety disorder and depression in primary care: prevalence, recognition, and management // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, suppl. 8. – Pp. 24–34.
57. Hoffman D.L., Dukes E.M., Wittchen H.U. Human and economic burden of generalized anxiety disorder // *Depression and Anxiety*. – 2008. – Vol. 25, no. 1. – Pp. 72–90. – <https://doi.org/10.1002/da.20257>

58. Yu W., Singh S.S., Calhoun S., Zhang H., Zhao X., Yang F. Generalized anxiety disorder in urban China: Prevalence, awareness, and disease burden // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 234. – Pr. 89–96. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.012>
59. Kessler R.S., Greenberg P.G. The economic burden of anxiety and stress disorders // *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress* / Ed. by K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, Ch. Nemeroff. – Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams, & Wilkins, 2002.
60. Kujanpää T., Jokelainen J., Auvinen J., Timonen M. Generalised anxiety disorder symptoms and utilisation of health care services. A cross-sectional study from the "Northern Finland 1966 Birth Cohort" // *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2016. – Vol. 34, no. 2. – Pp. 151–158. – <https://doi.org/10.3109/02813432.2016.1160631>
61. Wittchen H. U. Generalized anxiety disorder: Prevalence, burden, and cost to society // *Depression and Anxiety*. – 2002. – Vol. 16(4). – Pp. 162–171. <https://doi.org/10.1002/da.10065>
62. Костюкова Е.Г. Описание клинического случая. Генерализованное тревожное расстройство с коморбидной депрессией // *Современная терапия психических расстройств*. – 2015. – № 1. – С. 31–36.
63. Wittchen H.U., Lieb R., Schuster P. et al. When is onset? investigations into early developmental stages of anxiety and depressive disorders // Rapoport J.L. (ed.) *Childhood Onset of "Adult" Psychopathology: Clinical and Research Advances*. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999. – Pp. 259–302.
64. Brawman-Mintzer O., Ludiard R. B., Emmanuel N. et al. Psychiatric comorbidity in patients with generalized anxiety disorder // *Am J Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150. – Pp. 1216–1218. – <https://doi.org/10.1176/ajp.150.8.1216>
65. Sanderson W.C., Barlow D.H. A description of patients diagnosed with DSM-III-R 12. generalized anxiety disorder // *J Nerv Ment Dis*. – 1990. – Vol. 178. – Pp. 588–591. – <https://doi.org/10.1097/00005053-199009000-00006>
66. Brown T.A., Barlow D.H. Comorbidity among anxiety disorders: implications for treatment 14. and DSM-IV // *J Consult Clin Psychol*. – 1992. – Vol. 60. – Pp. 835–855. – <https://doi.org/10.1037//0022-006x.60.6.835>
67. Brown T.A., Barlow D.H., Liebowitz M.R. The empirical basis of generalized anxiety 15. disorder // *Am J Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151. – Pp. 1272–1280. – <https://doi.org/10.1176/ajp.151.9.1272>
68. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in United States: Results from the National Comorbidity Survey // *Arch Gen Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51. – Pp. 8–19. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002>
69. Angst J. Comorbidity of anxiety, phobia, compulsion and depression // *Int J Clin Psychopharmacol*. – 1993. – Vol. 8, suppl. 1. – Pp. 21–25. – <https://doi.org/10.1097/00004850-199309001-00003>
70. Rouillon F., Chignon J.M. Psychiatric comorbidity of anxiety disorders in the year 2000: Controversies and perspectives / Costa:e:Silva J.A. (ed.) // *Proceeding of the meeting held in Paris 9, June 1992*. – Pp. 26–34.
71. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). Класс V МКБ–10, адаптированный для использования в Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 1998. URL: https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=МКБ-10_с_гиперссылками.pdf (дата обращения 10.03.2024).
72. Bandelow B., Reitt M., Röver C., Michaelis S., Görlich Y., Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 30. – Pp. 183–192. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000078>
73. Millan M.J. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – Pp. 1–19. – <https://doi.org/10.1177/20451253221105128>
74. Andrews G. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 52 (12). – Pp. 1109–1172.
75. Baldwin D.S., Waldman S., Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 14. – Pp. 697–710. – <https://doi.org/10.1017/S1461145710001434211105>
76. Berezina B.G., Machado M., Ravindran A.V., Einarson T.R. Evidence-based review of clinical outcomes of guideline-recommended pharmacotherapies for generalized anxiety disorder // *Can J Psychiatry* 2012. – Vol. 57. – Pp. 470–78. – <https://doi.org/10.1177/070674371205700805>
58. Yu W., Singh S.S., Calhoun S., Zhang H., Zhao X., Yang F. Generalized anxiety disorder in urban China: Prevalence, awareness, and disease burden // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 234. – Pr. 89–96. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.012>
59. Kessler R.S., Greenberg P.G. The economic burden of anxiety and stress disorders // *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress* / Ed. by K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, Ch. Nemeroff. – Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams, & Wilkins, 2002.
60. Kujanpää T., Jokelainen J., Auvinen J., Timonen M. Generalised anxiety disorder symptoms and utilisation of health care services. A cross-sectional study from the "Northern Finland 1966 Birth Cohort" // *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2016. – Vol. 34, no. 2. – Pp. 151–158. – <https://doi.org/10.3109/02813432.2016.1160631>
61. Wittchen H. U. Generalized anxiety disorder: Prevalence, burden, and cost to society // *Depression and Anxiety*. – 2002. – Vol. 16(4). – Pp. 162–171. <https://doi.org/10.1002/da.10065>
62. Kostjukova E.G. Opisaniye klinicheskogo sluchaja. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo s komorbidnoj depressiej // *Sovremennaa Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2015. – № 1. – S. 31–36.
63. Wittchen H.U., Lieb R., Schuster P. et al. When is onset? investigations into early developmental stages of anxiety and depressive disorders // Rapoport J.L. (ed.) *Childhood Onset of "Adult" Psychopathology: Clinical and Research Advances*. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999. – Pp. 259–302.
64. Brawman-Mintzer O., Ludiard R. B., Emmanuel N. et al. Psychiatric comorbidity in patients with generalized anxiety disorder // *Am J Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150. – Pp. 1216–1218. – <https://doi.org/10.1176/ajp.150.8.1216>
65. Sanderson W.C., Barlow D.H. A description of patients diagnosed with DSM-III-R 12. generalized anxiety disorder // *J Nerv Ment Dis*. – 1990. – Vol. 178. – Pp. 588–591. – <https://doi.org/10.1097/00005053-199009000-00006>
66. Brown T.A., Barlow D.H. Comorbidity among anxiety disorders: implications for treatment 14. and DSM-IV // *J Consult Clin Psychol*. – 1992. – Vol. 60. – Pp. 835–855. – <https://doi.org/10.1037//0022-006x.60.6.835>
67. Brown T.A., Barlow D.H., Liebowitz M.R. The empirical basis of generalized anxiety 15. disorder // *Am J Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151. – Pp. 1272–1280. – <https://doi.org/10.1176/ajp.151.9.1272>
68. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in United States: Results from the National Comorbidity Survey // *Arch Gen Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51. – Pp. 8–19. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002>
69. Angst J. Comorbidity of anxiety, phobia, compulsion and depression // *Int J Clin Psychopharmacol*. – 1993. – Vol. 8, suppl. 1. – Pp. 21–25. – <https://doi.org/10.1097/00004850-199309001-00003>
70. Rouillon F., Chignon J.M. Psychiatric comorbidity of anxiety disorders in the year 2000: Controversies and perspectives / Costa:e:Silva J.A. (ed.) // *Proceeding of the meeting held in Paris 9, June 1992*. – Pp. 26–34.
71. Psihicheskie rasstrojstva i rasstrojstva povedenija (F00–F99). Klass V MKB–10, adaptirovannyj dlja ispol'zovanija v Rossijskoj Federacii / Ministerstvo zdravoochranenija Rossijskoj Federacii. – M., 1998. URL: https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=МКБ-10_с_гиперссылками.pdf (дата obrashhenija 10.03.2024).
72. Bandelow B., Reitt M., Röver C., Michaelis S., Görlich Y., Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 30. – Pp. 183–192. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000078>
73. Millan M.J. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – Pp. 1–19. – <https://doi.org/10.1177/20451253221105128>
74. Andrews G. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 52 (12). – Pp. 1109–1172.
75. Baldwin D.S., Waldman S., Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 14. – Pp. 697–710. – <https://doi.org/10.1017/S1461145710001434211105>
76. Berezina B.G., Machado M., Ravindran A.V., Einarson T.R. Evidence-based review of clinical outcomes of guideline-recommended pharmacotherapies for generalized anxiety disorder // *Can J Psychiatry* 2012. – Vol. 57. – Pp. 470–78. – <https://doi.org/10.1177/070674371205700805>

Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков

С.А. Галкин^{1, 2}, Е.Г. Корнетова¹, И.А. Меднова¹, В.В. Тигунцев^{1, 2}, А.Н. Корнетов^{1, 2}

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

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Развитие синдрома удлинения интервала QT как побочной реакции на терапию антипсихотиками у больных шизофренией является актуальной междисциплинарной проблемой, поскольку существенно повышает риск внезапной смерти. Вместе с тем далеко не у всех больных шизофренией, принимающих антипсихотики, развивается данный синдром, что свидетельствует о существовании дополнительных факторов риска, которые остаются малоизученными.

Цель исследования — выявление частоты встречаемости и факторов риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков.

Материал и методы. В исследование было включено 165 пациентов с установленным диагнозом шизофрении. Всем пациентам на момент поступления в стационар была проведена стандартная запись электрокардиограммы в 12 отведениях. Измеряли интервал QT и рассчитывали QTc по формуле Базетта. QTc считали удлиненным (синдром удлинения интервала QT) при значениях > 450 мс у мужчин и > 460 мс у женщин. Компоненты метаболического синдрома определяли согласно критериям Международной федерации диабета от 2005 г. Антропометрическое обследование пациентов выполняли по методике В.В. Бунака в модификации В.П. Чтецова для взрослых выборок с вычислением основных интегральных индексов телосложения.

Результаты. Синдром удлинения интервала QT был выявлен у 16 (9,7 %) пациентов. В эту группу вошли 12 мужчин и 4 женщины, т. е. 15,6 % всех мужчин и 4,5 % всех женщин ($p = 0,057$). Тип принимаемого антипсихотика, а также общая антипсихотическая нагрузка не различались в группах пациентов ($p > 0,05$), длительность базисной терапии различалась лишь на уровне тенденции ($p = 0,068$). Сравнение групп по распространенности метаболического синдрома и его отдельных компонентов показало статистически значимую разницу по частоте абдоминального ожирения ($p = 0,032$) и артериальной гипертензии ($p = 0,010$). Также были получены статистически значимые различия по частотам встречаемости конституционально-морфологических типов у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия синдрома удлинения интервала QT ($p = 0,041$). По данным ANOVA, статистически значимыми факторами, влияющими на индивидуальные значения интервала QTc у больных шизофренией, являлись абдоминальное ожирение ($p = 0,041$), артериальная гипертензия ($p = 0,015$) и конституционально-морфологический тип ($p = 0,003$).

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что синдром удлинения интервала QT наблюдается у 9,7 % стационарных пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики. Факторами риска развития данного синдрома служат абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, а также принадлежность к гиперстеническому или мезостеническому конституционально-морфологическому типу телосложения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, интервал QT, факторы риска, метаболические нарушения, конституциональные особенности

КОНТАКТЫ: Галкин Станислав Алексеевич, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-002-7709-3917

Корнетова Елена Георгиевна, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727

Меднова Ирина Андреевна, irinka145@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8057-3305

Тигунцев Владимир Владимирович, cristall2009@live.ru, ORCID: 0000-0001-9083-0339

Корнетов Александр Николаевич, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 2. — С. 32–39. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Исследование выполнено в рамках госзадания № 075-00712-24-00 «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири». Регистрационный номер 122020200054-8.

Prevalence and Risk Factors for Long QT Interval Syndrome in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic Treatment

S.A. Galkin^{1,2}, E.G. Kornetova¹, I.A. Mednova¹, V.V. Tiguntsev^{1,2}, A.N. Kornetov^{1,2}

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

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

SUMMARY

Relevance. The development of long QT interval syndrome as an adverse reaction to antipsychotic therapy in patients with schizophrenia is an urgent interdisciplinary problem, since it significantly increases the risk of sudden death. However, not all patients with schizophrenia taking antipsychotics develop this syndrome, which indicates the existence of additional risk factors that remain poorly understood.

The aim – identification of the frequency of occurrence and risk factors for the long QT-interval syndrome in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment.

Material and methods. The study included 165 patients with an established diagnosis of schizophrenia. All patients had a standard 12-lead electrocardiogram recording at the time of admission to the hospital. The QT interval was measured and the QTc was calculated using the Bazett formula. QTc was considered to be prolonged (long QT-interval syndrome), with values > 450 ms in men and > 460 ms in women. The components of the metabolic syndrome were determined according to the 2005 criteria of the International Diabetes Federation. The anthropometric examination of patients was performed according to the V.V. Bunak method in Chitetsov's modification for adult samples with calculation of the basic integral anthropometric indices.

Results. Long QT-interval syndrome was detected in 16 (9.7 %) patients. This group included 12 men and 4 women, i.e. 15.6 % of all men and 4.5 % of all women ($p = 0.057$). The type of antipsychotic used, as well as the total antipsychotic load, did not differ between the patient groups ($p > 0.05$), and the duration of basic therapy differed only at the trend level ($p = 0.068$). A comparison of the groups according to the prevalence of metabolic syndrome and its individual components showed a statistically significant difference in the frequency of abdominal obesity ($p = 0.032$) and arterial hypertension ($p = 0.010$). Statistically significant differences in the frequency of occurrence of constitutional and morphological types in patients were also obtained, depending on the presence/absence of long QT-interval syndrome ($p = 0.041$). According to ANOVA, statistically significant factors influencing the individual values of the QTc interval in patients with schizophrenia were abdominal obesity ($p = 0.041$), arterial hypertension ($p = 0.015$) and constitutional morphological type ($p = 0.003$).

Conclusion. The results of the study showed that long QT-interval syndrome was observed in 9.7 % of hospitalized patients with schizophrenia receiving antipsychotics. Risk factors for the development of this syndrome were abdominal obesity, arterial hypertension, as well as belonging to a hypersthenic or mesosthenic constitutional and morphological body type.

KEYWORDS: schizophrenia, QT interval, risk factors, metabolic disorders, constitutional features

CONTACTS: Galkin Stanislav Alekseevich, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917
Kornetova Elena Georgievna, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727
Mednova Irina Andreevna, irinka145@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8057-3305
Tiguntsev Vladimir Vladimirovich, cristall2009@live.ru, ORCID: 0000-0001-9083-0339
Kornetov Alexander Nikolaevich, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504

CITATION: Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Tiguntsev V.V., Kornetov A.N. Prevalence and Risk Factors for Long QT Interval Syndrome in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic treatment // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]*. – 2024. – No. 2. – Pp. 32–39. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.004 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: The study was carried out within the framework of the State Task No. 075-00712-24-00 "Biopsychosocial mechanisms of pathogenesis and clinical polymorphism, adaptive potential and predictors of therapy effectiveness in patients with mental and behavioral disorders in the Siberian region". Registration number 122020200054-8.

Введение

Как показывают данные многочисленных исследований, пациенты с шизофренией имеют более высокие показатели смертности по сравнению с показателями в общей популяции, особенно часто причиной смерти служат сердечно-сосудистые заболевания [1, 2]. Эти пациенты нуждаются в длительном применении антипсихотиков как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях, что приводит к развитию нежелательных явлений, включая метаболический синдром [3] и нарушения сердечной деятельности [1, 2]. Такие побочные эффекты являются вторичной причиной повышенной смертности у больных шизофренией. По сравнению с другими психотропными препаратами антипсихотики могут вызывать значительное удлинение интервала QT [4, 5]. Еще в 1960-х годах при исследовании электрокардиограммы (ЭКГ) впервые был зарегистрирован синдром удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией, которые длительное время принимали антипсихотики [5].

Интервал QT отражает цикл деполяризации и реполяризации желудочков сердца [6]. В норме продолжительность интервала QT составляет менее 450 мс у женщин и менее 430 мс у мужчин [7]. Удлинение интервала QT приводит к таким нежелательным явлениям, как нарушение сердечной проводимости, фибрилляция предсердий, злокачественная желудочковая тахикардия (Torsade de pointes — TdP) и синдром внезапной смерти [6, 7]. Анализ частоты встречаемости удлинения интервала QT в общей популяции взрослых лиц показывает, что распространенность синдрома варьирует в пределах от 1 : 7000 до 1 : 3000 человек [8]. В целом, согласно исследованиям, у принимающих антипсихотики пациентов частота развития синдрома удлинения интервала QT находится в диапазоне 1,7–10,9 % [9–11].

Синдром удлинения интервала QT может быть врожденным или приобретенным. Врожденное удлинение интервала QT является наследственным заболеванием и обусловлено мутациями в генах, кодирующих специфические субъединицы K^+ или Ca^{++} -ионного канала или регуляторные белки [10, 11]. В случае приобретенного синдрома удлинения интервала QT к факторам риска относят пожилой возраст, заболевания печени и/или почек, структурное поражение сердца, нарушение электролитного баланса, использование некоторых лекарственных средств [10, 12].

Вместе с тем, как было уже отмечено, далеко не у всех больных шизофренией, принимающих антипсихотики, развивается синдром удлинения интервала QT, что свидетельствует о существовании дополнительных факторов риска, которые остаются малоизученными. Среди них следует выделить метаболические нарушения, достаточно часто наблюдаемые у больных шизофренией [3, 13, 14], а также конституционально-морфологические особенности больных, определяющие закономерности сомато-психического развития, а в дальнейшем, в случае наступления болезни, и особенности ее клинического полиморфизма и течения [14].

Цель исследования заключалась в выявлении частоты встречаемости и факторов риска синдрома удлинения интервала QT среди пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков.

Материал и методы

В исследование было включено 165 стационарных пациентов (77 мужчин и 88 женщин) в возрасте 18–55 лет с установленным диагнозом шизофрении (F20 по критериям МКБ-10), проходивших лечение в отделении эндогенных расстройств клиники ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». На момент включения в исследование все пациенты получали базисную терапию препаратами из группы антипсихотиков (галоперидол, зуклопентиксол, кветиапин, оланзапин, рисперидон) в терапевтических дозировках, одобренных Минздравом России. **Критерии включения в исследование:** возраст пациентов 18–60 лет, принадлежность к славянской группе национальностей, верифицированный диагноз шизофрении по критериям МКБ-10, согласие на участие в исследовании. **Критерии невключения:** умственная отсталость или деменция, наличие отягощенного неврологического анамнеза, наличие тяжелого соматического заболевания, вызывающего симптоматическую психопатологию, нарушения скелетного остова, отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам на момент поступления в стационар была проведена стандартная запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях с помощью электрокардиографа NIHON KONDEN CARDIOFAX S ECG-2250 (Япония). Скорость записи ЭКГ составляла 50 мм/с. Измеряли интервал QT и рассчитывали QTc по формуле Базетта [15]. QT измеряли от начала комплекса QRS до конца зубца T, как минимум в трех разных отведениях 12-канальной ЭКГ. QTc считали удлиненным (синдром удлинения интервала QT), при значениях > 450 мс у мужчин и > 460 мс у женщин [7].

Объективная оценка тяжести клинико-психопатологической симптоматики пациентов выполнена с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, сокр. PANSS) [16] в адаптированной русской версии SCI PANSS [17]. Также были проанализированы данные истории болезни на предмет диагноза, демографических характеристик, наличия сопутствующих соматических заболеваний и характера проводимой ранее терапии.

Компоненты метаболического синдрома определяли согласно критериям Международной федерации диабета от 2005 г. (International Diabetes Federation, IDF) [18], которые включают наличие абдоминального ожирения (окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) плюс два или более из следующих факторов:

- гипертриглицеридемия: повышенный уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л у мужчин или $< 1,29$ ммоль/л у женщин;

- артериальная гипертензия: артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- гипергликемия: уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Пациенты, которые принимали сахароснижающие (противодиабетические) препараты, антигипертензивные средства и/или специфическое лечение дислипидемии, считались отвечающими критерию по гипергликемии, артериальной гипертензии и/или дислипидемии соответственно. Артериальное давление регистрировали с помощью стандартного сфигмоманометра дважды в день (утром и вечером). Окружность талии измеряли посередине между нижними краями ребер и гребнем подвздошной кости с помощью сантиметровой ленты. Используя стандартные биохимические методы, в образцах сыворотки крови (взятие крови проводили натощак после 12-часового голодания, между 8 и 9 часами утра, путем антесубитальной венопункции в пробики (BD Vacutainer) с активатором свертывания крови (KAT)) измеряли уровень глюкозы, ТГ и ЛПВП.

Антропометрическое обследование пациентов выполняли по методике В.В. Бунака в модификации В.П. Чтецова [19] для взрослых выборок с вычислением основных интегральных индексов телосложения, а именно индекс конституционально-морфологического типа (индекс Rees–Eysenk) и соматической половой дифференциации (индекс Tanner). При идентификации типов телосложения пациентов учитывали фактор пола исходя из результатов антропометрического обследования 320 здоровых лиц, соответствовавших по полу и возрасту основной выборке. Индекс Rees–Eysenk рассчитывали по формуле

$$\frac{\text{Рост} \times 100}{\text{Поперечный диаметр грудной клетки}} \times 6.$$

Гиперстенический тип верифицировали при индексе $< 96,2$ для мужчин и $< 95,9$ для женщин; мезостенический — при значении от 96,2 до 104,8 для мужчин и от 95,9 до 104,3 для женщин; астенический — при $> 104,8$ мужчин и $> 104,3$ для женщин. Индекс Tanner рассчитывали по формуле $3 \times \text{Ширина плеч} - \text{Ширина таза}$. При значении индекса Tanner $< 83,7$ для мужчин и $< 73,1$ для женщин соматическую половую дифференциацию определяли как гинекоморфную; при ин-

дексе в границах от 83,7 до 93,1 для мужчин и от 73,1 до 82,1 для женщин — как мезоморфную; при значениях $> 93,1$ для мужчин и $> 82,1$ для женщин — как андроморфную. Указанные значения получены в результате антропометрического обследования группы 320 здоровых добровольцев, соответствовавшей основной группе по полу и возрасту.

Результаты подвергали статистической обработке с помощью программы Statistica 12. Категориальные (качественные) переменные описывали абсолютными значениями и долями — n (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывали медианой, нижним и верхним квартилями — $Me [Q_1; Q_3]$. Для оценки частоты встречаемости различных признаков использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера (в случае объема выборки менее 5). Для оценки различий между количественными данными применяли критерий Манна — Уитни. Для оценки влияния качественных переменных (факторов) на зависимую количественную переменную использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Принятый в исследовании уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ от 18.11.2022, протокол № 157.

Результаты

Возраст пациентов (77 мужчин и 88 женщин) на момент включения в исследование составлял 34 [29; 42] года. В целом значение интервала QTc составило 406,6 [391,6; 418,3] мс и было выше у женщин, чем у мужчин (410,2 [396,3; 421,1] мс против 401,6 [382,9; 413,3] мс, $p = 0,004$). Синдром удлинения интервала QT был выявлен у 16 (9,7 %) пациентов. В эту группу вошли 12 мужчин и 4 женщины, т. е. 15,6 % всех мужчин и 4,5 % всех женщин ($p = 0,057$). Критическое повышение интервала QTc (> 500 мс) не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Сравнение клинических характеристик выделенных групп пациентов с шизофренией не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Клинические показатели групп пациентов

Table 1. Clinical indicators of patient groups

Показатель		Пациенты с удлиненным QTc (n = 16)	Пациенты с нормальным QTc (n = 149)	Значение p
Возраст, Me [Q ₁ ; Q ₃]		33 [27; 38]	34 [29; 42]	0,907
Возраст манифестации заболевания, Me [Q ₁ ; Q ₃]		25 [20; 26]	23 [19; 29]	0,794
Длительность заболевания, Me [Q ₁ ; Q ₃]		11 [2; 16]	10 [4; 17]	0,959
PANSS, Me [Q ₁ ; Q ₃]	Позитивные симптомы	20 [18; 24]	20 [15; 24]	0,431
	Негативные симптомы	26 [23; 29]	25 [21; 27]	0,182
	Общепсихопатологические симптомы	51 [43; 56]	50 [44; 57]	0,931
	Общий балл	98 [92; 106]	95 [85; 108]	0,535
Зависимость от табака, n (%)		6 (37,5)	64 (42,9)	0,878

Таблица 2. Терапевтические показатели групп пациентов**Table 2.** Therapeutic indicators of patient groups

Показатель		Пациенты с удлинённым QTc (n = 16)	Пациенты с нормальным QTc (n = 149)	Значение p
Длительность базисной терапии, Ме [Q ₁ ; Q ₃]		8 [2; 18]	4 [1; 10]	0,068
Тип антипсихотика, n (%)	Конвенциональный	4 (25)	30 (20,1)	0,849
	Атипичный	12 (75)	119 (79,9)	
Антипсихотическая нагрузка (CPZeq), Ме [Q ₁ ; Q ₃]		425 [200; 687]	410 [200; 586]	0,571

Тип принимаемого антипсихотика, а также общая антипсихотическая нагрузка не различались в группах пациентов ($p > 0,05$), длительность базисной терапии различалась лишь на уровне тенденции ($p = 0,068$) (табл. 2).

Сравнение групп по распространенности метаболического синдрома и его отдельных компонентов показало статистически значимую разницу по частоте встречаемости абдоминального ожирения ($p = 0,032$) и артериальной гипертензии ($p = 0,010$) (табл. 3).

Также были получены статистически значимые различия по частотам встречаемости конституционально-морфологических типов у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия синдрома удлинения интервала QT ($p = 0,041$) (табл. 4).

Для выявления факторов риска удлинения интервала QT нами дополнительно был проведен апостериорный однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), где в качестве факторов (категориальных переменных) использовались клинические и терапевтические показатели, компоненты метаболического синдрома и конституциональные особенности пациентов с шизофренией (табл. 5).

По данным ANOVA, статистически значимыми факторами, влияющими на индивидуальные значения интервала QTc у больных шизофренией, являлись абдоминальное ожирение (критерий Фишера $F = 3,977$; $p = 0,041$), артериальная гипертензия ($F = 6,094$; $p = 0,015$) и конституционально-морфологический тип ($F = 6,124$; $p = 0,003$). Для наглядности значимые факторы были представлены на диаграммах (см. рисунок).

Таблица 3. Метаболические нарушения в группах пациентов**Table 3.** Metabolic disorders in patient groups

Компоненты метаболического синдрома	Пациенты с удлинённым QTc (n = 16)	Пациенты с нормальным QTc (n = 149)	Значение p
Абдоминальное ожирение, n (%)	11 (68,8)	56 (37,6)	0,032*
Гипертриглицеридемия, n (%)	8 (50)	40 (26,8)	0,099
Низкий уровень ЛПВП, n (%)	11 (68,8)	78 (52,3)	0,323
Артериальная гипертензия, n (%)	11 (68,8)	49 (32,9)	0,010*
Гипергликемия, n (%)	5 (31,3)	22 (14,8)	0,181
Метаболический синдром, n (%)	8 (50)	46 (30,9)	0,204

* Уровень статистической значимости различий.

Таблица 4. Конституциональные особенности групп пациентов**Table 4.** Constitutional features of patient groups

Тип телосложения		Пациенты с удлинённым QTc (n = 16)	Пациенты с нормальным QTc (n = 149)	Значение p
Соматическая половая дифференциация, n (%)	Гинекоморфная	0 (0)	7 (4,7)	0,669
	Мезоморфная	6 (37,5)	51 (34,2)	
	Андроморфная	10 (62,5)	91 (61,1)	
Конституционально-морфологический тип, n (%)	Гиперстенический	8 (50)	37 (24,8)	0,041*
	Мезостенический	7 (43,8)	76 (51)	
	Астенический	1 (6,2)	36 (24,2)	

* Уровень статистической значимости различий.

Таблица 5. Оценка факторов риска удлинения интервала QT у больных шизофренией
Table 5. Assessment of risk factors for prolongation of the QT interval in patients with schizophrenia

Категориальные переменные		Критерий Фишера F	Значение p
Зависимость от табака		0,092	0,912
Терапевтические показатели	Длительность базисной терапии	0,571	0,776
	Вид антипсихотика	0,383	0,537
Компоненты метаболического синдрома	Абдоминальное ожирение	3,977	0,041*
	Гипертриглицеридемия	1,374	0,243
	Низкий уровень ЛПВП	0,989	0,322
	Артериальная гипертензия	6,094	0,015*
	Гипергликемия	0,978	0,324
Конституциональные особенности	Соматическая половая дифференциация	0,441	0,645
	Конституционально-морфологический тип	6,124	0,003*

* Уровень статистической значимости различий.

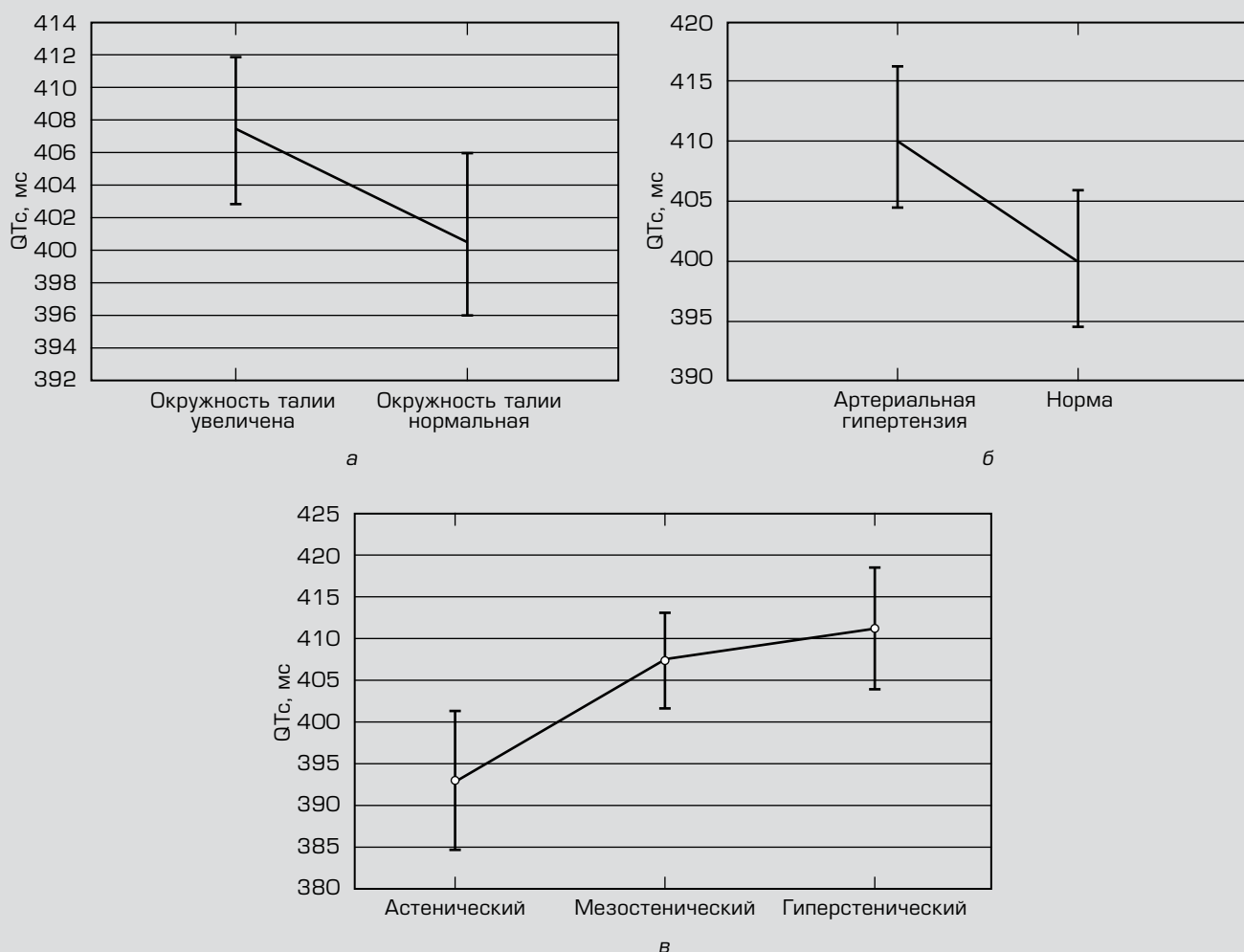


Рисунок. Факторы риска синдрома удлинения интервала QT у больных шизофренией:
 а – абдоминальное ожирение; б – артериальное давление; в – конституционально-морфологический тип

Figure. Risk factors for long QT-interval syndrome in patients with schizophrenia:
 а – abdominal obesity; б – blood pressure; в – constitutional morphological type

Обсуждение

Полученные результаты исследования подтвердили, что у больных шизофренией, получающих антипсихотики, синдром удлинения интервала QT встречается значительно чаще, чем в общей популяции. В частности, распространенность данного синдрома в исследуемой когорте пациентов составила 9,7 %, что согласуется с данными D. Esen-Sehir et al. [11], однако существенно выше, чем в исследовании Д.И. Малина и др. [10]. Данный факт может быть связан с тем, что в последнем случае исследовалась общая выборка пациентов психиатрического стационара, получающих антипсихотики, но без учета их диагноза. В таком случае можно говорить о повышенном риске развития синдрома удлинения интервала QT на фоне антипсихотической терапии в большей степени у больных шизофренией.

Тем не менее полученные результаты показывают, что тип принимаемого антипсихотика, общая антипсихотическая нагрузка, а также продолжительность базисной терапии не были связаны с синдромом удлинения интервала QT, что также согласуется с некоторыми более ранними исследованиями [20]. Хотя этот факт следует интерпретировать с осторожностью, поскольку проведенное нами исследование ограничено перекрестным дизайном и отсутствием оценки уровней антипсихотических препаратов в плазме.

Вместе с тем нам удалось обнаружить значимые нефармакогенные факторы риска удлинения интервала QTc и связанные с этим возможности развития желудочковой тахикардии (TdP) и риска внезапной смерти у пациентов с шизофренией на фоне терапии. К таким факторам относятся наличие абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, а также гиперстенический или мезостенический конституционально-морфологический тип телосложения.

Связь между абдоминальным ожирением и удлинением интервала QTc, выявленная в проведенном исследовании, подтверждает результаты более ранних работ, демонстрирующих повышенную гетерогенность реполяризации желудочков у больных шизофренией с ожирением [21, 22]. Это вызывает особую тревогу с учетом заметного увеличения веса при приеме антипсихотиков [23], особенно второго поколения [24].

Также известно, что имеется прямая связь между продолжительностью QTc и уровнем систолического и диастолического артериального давления как у мужчин, так и у женщин [25]. S. Peng et al. [26] при изучении связи длительности интервала QT и уровня артериального давления у пациентов с гипертонией показали, что увеличение систолического артериального давления на 6,4 и диастолического на 5,0 мм рт. ст. у мужчин и на 3,7 и 2,5 мм рт. ст. соответственно у женщин предопределяло увеличение интервала QT на 100 мс, т. е. существует положительная связь между QTc и уровнем артериального давления. На сегодняшний день известно, что с риском развития фатальных аритмий ассоциируется не сама артериальная гипертензия, а наличие ассоциированной с ней гипертрофии миокарда левого желудочка [25].

Ранее была показана фундаментальная роль конституции в клинической картине и течении шизофрении, а также в формировании побочных эффектов антипсихотической терапии [27–29]. Полученные в проведенном нами исследовании результаты дополнительно указывают на связь между конституциональным типом и риском удлинения интервала QT, что необходимо учитывать при ведении пациентов с шизофренией.

Таким образом, результаты исследования подтверждают важную роль нефармакогенных факторов в развитии синдрома удлинения интервала QT и связанного с ним риска развития TdP у пациентов с шизофренией.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что синдром удлинения интервала QT наблюдается у 9,7 % стационарных пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики. Факторами риска развития данного синдрома служат абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, а также принадлежность к гиперстеническому или мезостеническому конституционально-морфологическому типу телосложения. При выявлении данных факторов риска у пациентов с шизофренией рекомендуется внести коррективы в схему терапии, что позволит снизить вероятность развития желудочковой тахикардии и уменьшить риск внезапной смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фомичева А.В., Андреев Д.А., Волель Б.А. Психические расстройства при хронической сердечной недостаточности // Психиатрия. – 2021. – № 4. – С. 109–124. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>
2. Momen N.C., Plana-Ripoll O., Agerbo E. et al. Mortality Associated With Mental Disorders and Comorbid General Medical Conditions // JAMA Psychiatry. – 2022. – Vol. 79. – Pp. 444–453. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0347>
3. Меднова И.А., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Модель прогнозирования метаболического синдрома у больных параноидной шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – № 3 (108). – С. 45–50. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-45-50](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-45-50)
4. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: Распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // Consilium Medicum. – 2019. – № 5. – С. 62–67. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
5. Hollister L.E., Koes J.C. Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. JAMA. – 1965. – Vol. 192. – Pp. 1035–1038. – <https://doi.org/10.1001/jama.1965.03080250013003>

REFERENCES

1. Fomicheva A.V., Andreev D.A., Volel B.A. Psichicheskie rasstrojstva pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti // Psihiatrija. – 2021. – № 4. – S. 109–124. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>
2. Momen N.C., Plana-Ripoll O., Agerbo E. et al. Mortality Associated With Mental Disorders and Comorbid General Medical Conditions // JAMA Psychiatry. – 2022. – Vol. 79. – Pp. 444–453. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0347>
3. Mednova I.A., Kornetova E.G., Ivanova S.A. Model' prognozirovaniya metabolicheskogo sindroma u bol'nyh paranojdnoj shizofreniej // Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii. – 2020. – № 3 (108). – S. 45–50. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-45-50](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-45-50)
4. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Lekarstvenno-inducirovannoe удлинение интервала QT: Rasprostranennost', faktory riska, lechenie i profilaktika // Consilium Medicum. – 2019. – № 5. – S. 62–67. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
5. Hollister L.E., Koes J.C. Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. JAMA. – 1965. – Vol. 192. – Pp. 1035–1038. – <https://doi.org/10.1001/jama.1965.03080250013003>

6. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлинённого QT-интервала // *Анналы аритмологии*. – 2015. – № 2. – С. 114–127.
7. Колоцей Л.В., Снежикий В.А. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2019. – № 1. – С. 99–105.
8. 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.
9. Vaiman E.E., Shnyder N.A., Zhuravlev N.M. et al. Genetic Biomarkers of Antipsychotic-Induced Prolongation of the QT Interval in Patients with Schizophrenia // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – Art. 15786. – <https://doi.org/10.3390/ijms232415786>
10. 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. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.60.92.006>
11. Esen-Sehir D., Kopf J., Hägele S. et al. Influence of NOS1AP Risk Variants on the Corrected QT (QTc) Interval in the Pharmacotherapy of Schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. – 2022. – Vol. 55. – Pp. 266–273. – <https://doi.org/10.1055/a-1811-7241>
12. Khatib R., Sabir F., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgrad Med J*. – 2021. – Vol. 97. – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
13. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Меднова И.А. и др. Связи между компонентами метаболического синдрома и когнитивными нарушениями у больных шизофренией // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2024. – № 3. – С. 82–87. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403182>
14. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Меднова И.А. и др. Конституционально-морфологические основы метаболического синдрома у пациентов с шизофренией и лиц без психических расстройств // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2023. – № 1. – С. 57–64. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-57-64>
15. Dahlberg P., Diamant U.B., Gilljam T. et al. QT correction using Bazett's formula remains preferable in long QT syndrome type 1 and 2 // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2021. – Vol. 26. – Art. 12804. – <https://doi.org/10.1111/anec.12804>
16. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1987. – Vol. 13. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
17. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
18. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. – Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
19. Чтецов В.П., Негашева М.А., Лапшина Н.Е. Изучение состава тела у взрослого населения: методические аспекты // *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. – 2012. – № 2. – С. 43–52.
20. Correll C.U., Harris J., Figen V. et al. Antipsychotic drug administration does not correlate with prolonged rate-corrected QT interval in children and adolescents: results from a nested case-control study // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21. – Pp. 365–368. – <https://doi.org/10.1089/cap.2011.0024>
21. Güven A., Özgen T., Güngör O. et al. Association between the corrected QT interval and carotid artery intima-media thickness in obese children // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. – 2010. – Vol. 2. – Pp. 21–27. – <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i1.21>
22. Шугушев Х.Х., Василенко В.М., Балаева Т.Б. Нарушения ритма сердца и электрокардиологические показатели у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – № 1. – С. 40–44.
23. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межличностная вариабельность и генетический риск // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2018. – № 1. – С. 90–100.
24. Grajales D., Ferreira V., Valverde A.M. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – Art. 1336. – <https://doi.org/10.3390/cells8111336>
25. Ослопов В.Н., Афанасьева Т.Ю., Ослопова Ю.В. Артериальная гипертензия и долгий QT // *Практическая медицина*. – 2014. – № 6. – С. 18–21.
26. Peng S., Yu Y., Hao K. et al. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives // *J Electrocardiol*. – 2006. – Vol. 39. – Pp. 206–210. – <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2005.08.007>
27. Гончарова А.А., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., Семке А.В. Существует ли конституционально-морфологическая предрасположенность к акатизии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию? // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2019. – № 4. – С. 36–43. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-36-43>
28. Пятницкий Н.Ю. Учение о психопатиях и конституциональном предрасположении к психическим расстройствам в концепции Е. Краепелин (состояние в 8-м издании учебника) // *Психиатрия*. – 2013. – № 2. – С. 48–59.
29. Микилев Ф.Ф., Корнетова Е.Г., Лобачева О.А. и др. Психометрическая оценка симптомов и клиническая динамика шизофрении в зависимости от конституционально-морфологического типа больных // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2016. – № 2. – С. 58–64. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-2-58-64>
6. Bokeria O.L., Sanakoev M.K. Sindrom udlinennogo QT-intervala // *Annaly aritmologii*. – 2015. – № 2. – С. 114–127.
7. Kolocej L.V., Snezhickij V.A. Metodologicheskie podhody k izmereniju i ocenke ditel'nosti intervala QT standartnoj elektrokardiogrammy // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. – 2019. – № 1. – С. 99–105.
8. 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.
9. Vaiman E.E., Shnyder N.A., Zhuravlev N.M. et al. Genetic Biomarkers of Antipsychotic-Induced Prolongation of the QT Interval in Patients with Schizophrenia // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – Art. 15786. – <https://doi.org/10.3390/ijms232415786>
10. Malin D.I., Bulatova D.R., Shustova L.Ju., Gordeeva R.P. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlinenija intervala QT u pacientov gorodskoj psixiatricheskoj bol'nicy // *Sovremennaa Terapija Psixicheskikh Rasstrojstv*. – 2023. – № 3. – С. 50–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.60.92.006>
11. Esen-Sehir D., Kopf J., Hägele S. et al. Influence of NOS1AP Risk Variants on the Corrected QT (QTc) Interval in the Pharmacotherapy of Schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. – 2022. – Vol. 55. – Pp. 266–273. – <https://doi.org/10.1055/a-1811-7241>
12. Khatib R., Sabir F., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgrad Med J*. – 2021. – Vol. 97. – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
13. Kornetova E.G., Galkin S.A., Mednova I.A. i dr. Svjazi mezhdru komponentami metabolicheskogo sindroma i kognitivnymi narushenijami u bol'nyh shizofreniej // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2024. – № 3. – С. 82–87. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403182>
14. Kornetova E.G., Goncharova A.A., Mednova I.A. i dr. Konstitucional'no-morfologicheskie osnovy metabolicheskogo sindroma u pacientov s shizofreniej i lic bez psixicheskikh rasstrojstv // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. – 2023. – № 1. – С. 57–64. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-57-64>
15. Dahlberg P., Diamant U.B., Gilljam T. et al. QT correction using Bazett's formula remains preferable in long QT syndrome type 1 and 2 // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2021. – Vol. 26. – Art. 12804. – <https://doi.org/10.1111/anec.12804>
16. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1987. – Vol. 13. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
17. Mosolov S.N. Shkaly psixometricheskoi ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 238 s.
18. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. – Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
19. Chtecov V.P., Negasheva M.A., Lapshina N.E. Izuchenie sostava tela u vzroslogo naselenija: metodicheskie aspekty // *Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 23: Antropologija*. – 2012. – № 2. – С. 43–52.
20. Correll C.U., Harris J., Figen V. et al. Antipsychotic drug administration does not correlate with prolonged rate-corrected QT interval in children and adolescents: results from a nested case-control study // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21. – Pp. 365–368. – <https://doi.org/10.1089/cap.2011.0024>
21. Güven A., Özgen T., Güngör O. et al. Association between the corrected QT interval and carotid artery intima-media thickness in obese children // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. – 2010. – Vol. 2. – Pp. 21–27. – <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i1.21>
22. Shugushev H.H., Vasilenko V.M., Balaeva T.B. Narushenija ritma serdca i jelektrokardiologicheskie pokazateli u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej i metabolicheskim sindromom // *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. – 2011. – № 1. – С. 40–44.
23. Kibitov A.O., Mazo G.Je. Metabolicheskie pobochnye jeffekty atipichnyh antipsihotikov: mezhdindividual'naja variabel'nost' i geneticheskij risk // *Social'naja i klinicheskaja psixiatrija*. – 2018. – № 1. – С. 90–100.
24. Grajales D., Ferreira V., Valverde A.M. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – Art. 1336. – <https://doi.org/10.3390/cells8111336>
25. Oslopov V.N., Afanas'eva T.Ju., Oslopova Ju.V. Arterial'naja gipertenzija i dolgij QT // *Prakticheskaja medicina*. – 2014. – № 6. – С. 18–21.
26. Peng S., Yu Y., Hao K. et al. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives // *J Electrocardiol*. – 2006. – Vol. 39. – Pp. 206–210. – <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2005.08.007>
27. Goncharova A.A., Kornetova E.G., Kornetov A.N., Semke A.V. Sushhestvuet li konstitucional'no-morfologicheskaja predispozicija k akatizii u bol'nyh shizofreniej, poluchajushih antipsihoticheskiju terapiju? // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. – 2019. – № 4. – С. 36–43. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-36-43>
28. Pjaticnickij N.Ju. Uchenie o psixopatijah i konstitucional'nom predraspolozhenii k psixicheskim rasstrojstvam v koncepcii E. Kraepelin (sostojanie v 8-m izdanii uchebnika) // *Psixiatrija*. – 2013. – № 2. – С. 48–59.
29. Mikilev F.F., Kornetova E.G., Lobacheva O.A. i dr. Psixometricheskaja ocenka simptomov i klinicheskaja dinamika shizofrenii v zavisimosti ot konstitucional'no-morfologicheskogo tipa bol'nyh // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. – 2016. – № 2. – С. 58–64. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-2-58-64>

Диагностика и терапия биполярного расстройства

Современная терапия психических расстройств. —
2024. — № 2. — С. 41–54.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.005

Н.Н. Петрова

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

РЕЗЮМЕ

Выполнен обзор литературы в базах данных PubMed и Google. Критериями включения являлись рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи о биполярном аффективном расстройстве. Критериями исключения были статьи низкого качества. Терминология статьи соответствует используемой во включенных в обзор публикациях. В обзоре раскрыта актуальность проблемы биполярного расстройства, в том числе вопросы коморбидности, диагностики и суицидального риска. Обсуждены факторы риска развития заболевания, приведены современные представления о биомаркерах биполярного расстройства. Описаны закономерности течения биполярного расстройства, включая гендерные особенности, продром и тримодальное распределение по возрасту начала. Дана характеристика структуры и динамики когнитивных нарушений у пациентов с биполярным расстройством. Представлены подходы к дифференциальной диагностике и терапии биполярного аффективного расстройства с акцентом на антипсихотики третьей генерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, коморбидность, биомаркеры, диагностика, терапия

КОНТАКТ: Петрова Наталия Николаевна, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Петрова Н.Н. Диагностика и терапия биполярного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 2. — С. 41–54. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder

N.N. Petrova

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

A literature review of PubMed and Google databases was performed. Inclusion criteria were: randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews, relevant full-text articles on bipolar affective disorder. Articles of poor quality were excluded. The terminology of the article corresponds to the terminology used in the publications included in the review. The review highlights the importance of the problem of bipolar disorder, including the issues of comorbidity, diagnosis, and suicide risk. Risk factors for the disease development are discussed, and modern ideas about biomarkers of bipolar disorder are given. Patterns of the course of bipolar disorder are described, including gender characteristics, prodrome and trimodal distribution by age of onset. The structure and dynamics of cognitive impairment in patients with bipolar disorder are characterized. Approaches to differential diagnosis and treatment of bipolar affective disorder with emphasis on third generation antipsychotics are given.

KEY WORDS: bipolar affective disorder, comorbidity, course, biomarkers, diagnosis, therapy

CONTACT: Petrova Nataliia Nikolaevna, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

CITATION: Petrova N.N. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 2. — Pp. 41–54. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.005 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest

Актуальность проблемы биполярного аффективного расстройства

Биполярное аффективное расстройство (БАР) представляет собой сложную группу тяжелых и хронических расстройств, характеризующуюся значительной распространенностью и снижением психосоциального функционирования пациентов [1, 2].

Биполярное аффективное расстройство характеризуется преждевременной смертностью с потерей 10–20 лет жизни [3–5]. У пациентов с БАР риск смерти примерно в 2 раза выше по сравнению с риском в общей популяции [6], что объясняется как завер-

шенными суицидами, так и значительной распространенностью соматоневрологических заболеваний [6–8]. Разрыв в показателях смертности между пациентами с БАР и общей популяцией особенно велик среди лиц молодого возраста (15–29 лет) [9–11]. Сердечно-сосудистые заболевания — наиболее распространенная причина преждевременной смерти пациентов с БАР [8, 12, 13]. Суицид является еще одной значимой причиной повышенной смертности пациентов с БАР [14]. Ежегодный риск суицидальных попыток среди пациентов с биполярной депрессией составляет 400–1400 / 100 000, или примерно 0,9 %, т. е. в 30–60 раз выше, чем в общей популяции. От одной трети до половины пациентов совершают суицидальную попытку хотя бы один раз

в жизни и примерно 15–20 % умирают в результате самоубийства [15]. Риск суицида выше при БАР II по сравнению с БАР I [16].

Для пациентов с БАР характерна большая по сравнению с общей популяцией распространенность хронических соматоневрологических заболеваний, таких как метаболический синдром (37 % пациентов) [17], мигрень (35 %) [18] и сахарный диабет II типа (14 %) [19]. Треть пациентов с БАР соответствуют критериям метаболического синдрома и входят в группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и диабета II типа [20, 21]. Клинические и эпидемиологические исследования показывают, что более половины пациентов с БАР имеют либо избыточную массу тела, либо ожирение [22–24], не зависящие от лечения психотропными препаратами [25].

При БАР значительна частота коморбидных психических расстройств, включая тревожные расстройства (71 % пациентов с БАР), употребление психоактивных веществ (ПАВ) (56 %), расстройства личности (36 %) и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (от 10 до 20 %), что увеличивает бремя болезни и ухудшает прогноз [26, 27]. Сопутствующие тревожные расстройства усугубляют течение БАР [28, 29]. В этих случаях дебют заболевания развивается в более молодом возрасте, частота госпитализаций выше, прогноз хуже из-за недостаточного ответа на лечение и злоупотребления ПАВ. Экономические расходы, связанные с медицинской помощью и инвалидностью, больше по сравнению с расходами для пациентов с БАР без сопутствующего тревожного расстройства [30].

Несмотря на распространенное мнение, что сопутствующие тревожные расстройства ассоциированы с большим риском суицидальных мыслей, попыток и завершённых суицидов, Abreu с соавт. (2018) не обнаружили этой закономерности [31]. В недавнем обзоре литературы Spoorthy с соавт. (2019) [32] сообщают, что более чем у 50 % людей с БАР в течение жизни развивалось тревожное расстройство, при этом частота коморбидности достигала 20 % для панического расстройства, генерализованного тревожного расстройства и социофобии, тогда как для социального тревожного расстройства, специфических фобий и агорафобии показатели распространенности были ниже (13, 11 и 8 % соответственно).

Хотя посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и обсессивно-компульсивное расстройство не отнесены к тревожным расстройствам в последней версии Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM-5, Американская психиатрическая ассоциация, 2013 г.) [33], многие исследователи при оценке коморбидности БАР и тревожных расстройств основываются на предыдущих классификационных системах. Соответственно, в этих исследованиях частота коморбидности БАР и ПТСР колеблется от 11 до 17 %, а БАР и обсессивно-компульсивного расстройства — от 10 до 13 % [32].

Отметим, что у женщин с БАР бремя сопутствующих заболеваний выше, чем у мужчин [34].

Факторы риска развития БАР включают генетические, нейрохимические факторы, структурные аномалии головного мозга и стресс. Биполярное аффективное расстройство имеет высокую наследуемость (70–90 %). Факторы риска развития БАР включают отягощенность семейного анамнеза БАР. Хотя семейная история БАР, субсиндромальные и аттенуированные симптомы используются для определения групп высокого риска, не все лица с этими признаками заболевают БАР. Распространенность заболевания среди детей пациентов с БАР достигает 10–17 %. У лиц с высоким риском развития БАР заболевание манифестирует с частотой от 5 до 57 %. БАР I имеет более тесную генетическую связь с шизофренией по сравнению с БАР II, которое в большей степени ассоциировано с большим депрессивным расстройством (соответствует рекуррентному депрессивному расстройству по МКБ-10). Вовлеченные процессы включают нарушения нейронально-глиальной пластичности, моноаминергической передачи сигналов, воспалительный гомеостаз, клеточные метаболические пути, функцию митохондрий, внутриклеточную передачу сигналов кальция (роль паравентрикулярных таламических ядер). Связь между жестоким обращением в детстве и большей тяжестью БАР (по показателю суицидов) подчеркивает роль неблагоприятных факторов окружающей среды [2, 35].

Недавние исследования связали БАР с вялотекущим хроническим воспалением. Стресс часто служит провоцирующим фактором для мании и нарушений сна, но он также вызывает вялотекущее воспаление. Воспаление десинхронизирует циркадианные ритмы и, как следствие, возникают нарушения сна. Хронический стресс и воспаление являются основными биологическими механизмами БАР [36].

К потенциальным нейровизуализационным биомаркерам БАР относят меньшие по сравнению с контрольным объемом миндалины и островка в группе сверхвысокого риска развития мании. Структуры мозга относительно сохранены на ранних стадиях БАР, патологические изменения развиваются по мере течения расстройства: среди пациентов с первым эпизодом мании размер желудочков сопоставим с размером у контрольной группы, у пациентов с рецидивами БАР обнаруживается их увеличение. Кроме того, с ростом числа рецидивов наблюдается прогрессирующая потеря серого вещества [37]. Для БАР характерно уменьшение объема серого вещества во фронтальных, височных и теменных областях обоих полушарий в зависимости от длительности заболевания и особенностей терапии (применение лития и антиконвульсантов) [38].

В крупном многоцентровом продольном МРТ-исследовании, проведенном рабочей группой ENIGMA (307 пациентов с БАР и 925 здоровых), выявили увеличение желудочков при БАР, а также аномальное истончение лобной коры у пациентов с частыми маниакальными эпизодами. Исследование дает представление о прогрессировании заболевания и подчеркивает важность профилактики мании в лечении БАР [39].

Течение биполярного аффективного расстройства

Диагностировать продромальные симптомы БАР трудно: на доманифестном этапе заболевания могут наблюдаться депрессия, тревога, циклотимия, дистимия, когнитивные нарушения, диссомния [40].

Биполярное расстройство имеет тримодальное распределение по возрасту начала с разделением на подгруппы с ранним, средним и поздним началом, причем наиболее распространенным является средний возраст начала заболевания — 17,3 года (рис. 1) [41].

Более 70 % пациентов с БАР обнаруживают клинические признаки болезни в возрасте до 25 лет. Раннее начало заболевания часто определяет неблагоприятный прогноз его течения, трудности достижения ремиссии, более тяжелые депрессивные эпизоды, большую распространенность коморбидной тревоги и злоупотребление психоактивными ПАВ [42].

Высказано мнение, что начало аффективной нестабильности в раннем возрасте, особенно при наличии психотравмы, должно вызывать подозрения в отношении расстройства биполярного спектра [43].

На примере 3047 пациентов с БАР изучали влияние жестокого обращения в детстве на распространенность, возникновение и сохранение сопутствующих психических заболеваний и суицидальных попыток при БАР. Жестокое обращение в детстве оказалось связанным со значительной частотой коморбидных психических расстройств, которые в большинстве случаев развились до начала БАР. Логистическая регрессия и сетевой анализ показали, что эмоциональное и сексуальное насилие в детстве могут в значительной степени определять наличие сопутствующих психических расстройств и суицидальных попыток в течение жизни у пациен-

тов с БАР. Авторы подчеркнули, что жестокое обращение в детстве следует систематически оценивать у пациентов с БАР, особенно в случаях высокого уровня коморбидности или суицидального поведения [44].

Исследование с участием 354 психически здоровых людей, 248 пациентов с рекуррентной депрессией и 72 с БАР продемонстрировало, что жестокое обращение в детстве является более важным фактором развития сопутствующих соматических заболеваний при БАР по сравнению с униполярной депрессией. Жестокое обращение и отсутствие заботы в значительной степени связаны с медицинским бременем БАР, в отличие от данных при униполярной депрессии и для контрольной группы, а зависимость жестокого обращения в детстве, БАР и коморбидного соматического заболевания во взрослом возрасте носит характер «доза — реакция» [45].

Описаны гендерные особенности течения БАР. У мужчин БАР начинается раньше, чем у женщин, причем, в отличие от женщин, манифестирует чаще манией. У женщин начало заболевания часто связано с менструально-генеративной функцией и периодами гормональной перестройки (пубертатный, послеродовой период, климактерий). У 20–30 % женщин с БАР в течение месяца после родов развивается очередной эпизод болезни, чаще депрессивный. Частота послеродового эпизода БАР (мании или депрессии) достигает 40–67 % случаев [46].

Когнитивные нарушения у пациентов с БАР рассматриваются как основной фактор функционального снижения. Они могут коррелировать со структурными изменениями и быть связаны с количеством предыдущих эпизодов расстройства [47]. Пациенты, у которых рецидив БАР произошел в течение года после первого эпизода, демонстрируют ухудшение когнитивных функций, в то время как пациенты

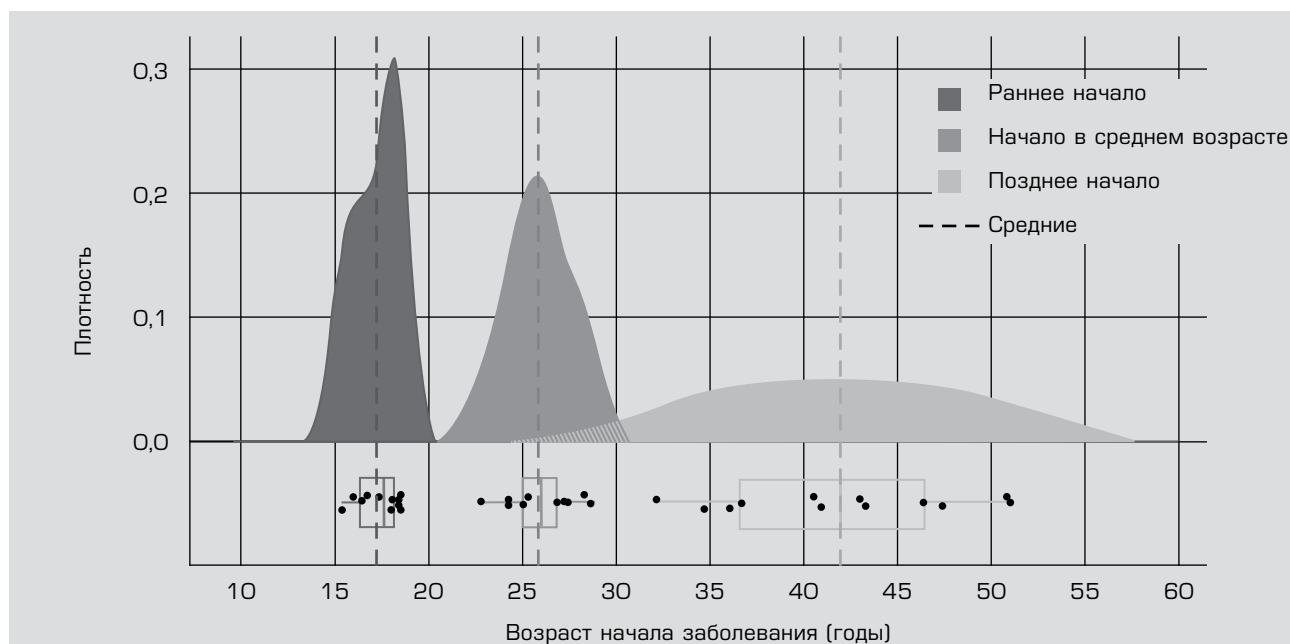


Рисунок 1. Тримодальное распределение по возрасту начала биполярного аффективного расстройства [41]

Figure 1. Trimodal distribution by age of bipolar affective disorder onset [41]

без рецидива демонстрируют значительные улучшения в когнитивном функционировании. Пациенты с первым или вторым эпизодом не обнаруживают существенно-го снижения уровня когнитивного функционирования по сравнению с группой контроля. Пациенты с тремя или более эпизодами выполняли задания хуже как по сравнению с группой контроля, так и с пациентами на более ранних стадиях БАР [48]. По нашим данным, когнитивные нарушения наблюдаются у 45,3 % пациентов с БАР I и у 38,1 % пациентов с БАР II в ремиссии и включают нарушения внимания, рабочей памяти и операциональной стороны мышления (КНОКС), достоверно снижая качество ремиссии ($p < 0,001$) [49].

Диагностика биполярного аффективного расстройства

Биполярное аффективное расстройство часто пропускают в случаях атипичной клинической картины депрессии, наличия тревоги и злоупотребления ПАВ [50, 51]. 57 % амбулаторных пациенток с диагнозом послеродовой депрессии на самом деле страдали БАР [52]. Опрос, проведенный в 2000 г. Национальной ассоциацией депрессии и биполярного расстройства, был направлен на оценку опыта пациентов с БАР по сравнению с опытом аналогичной группы, обследованной в 1992 г. [53]. К 31 июля 2000 г. были проанализированы первые 600 завершённых опросов. Более трети респондентов обратились за профессиональной помощью в течение первого года после появления симптомов, из них 69 % пациентов были поставлены ошибочные диагнозы, причем наиболее часто диагностировалась униполярная депрессия. Для верификации БАР потребовались консультации в среднем с четырьмя врачами. Биполярное аффективное расстройство оставалось невыявленным в течение 10 и более лет примерно в одной трети случаев. Больше половины этих пациентов связывали позднюю диагностику заболевания с низкой осведомленностью врачей в вопросах БАР. В 2000 г. по сравнению с 1992 г. негативное влияние БАР на семью, социальные отношения и занятость, по мнению пациентов, оказалось более выраженным. В целом пациенты были удовлетворены лечением, которое чаще всего включало психофармакотерапию в сочетании с психотерапией и группы поддержки. Таким образом, несмотря на существенное бремя болезни, проблема своевременной диагностики БАР за анализируемый период осталась нерешенной [53].

По данным отечественных исследователей, до установления правильного диагноза БАР проходит 15 лет [54–56].

К факторам, затрудняющим процесс диагностики, можно отнести частую коморбидность БАР с другими расстройствами, особенно с тревожными, и зависимость от ПАВ, а также отставленное появление маниакальной или гипоманиакальной симптоматики у больных с повторными депрессивными приступами [57, 58].

Оценка результатов скрининга на БАР I и БАР II среди населения США (85 358 человек в возра-

сте 18 лет и старше) на основании Опросника расстройств настроения (MDQ) установила распространенность заболевания 3,4 %. С поправкой на систематическую ошибку, связанную с отсутствием ответов, этот показатель вырос до 3,7 %. Только 19,8 % людей с положительными результатами скрининга подтвердили, что им ранее был установлен диагноз БАР, а 31,2 % респондентов имели диагноз униполярной депрессии. Еще 49,0 % опрошенных лиц не имели диагноза аффективного расстройства. Положительные результаты скрининга чаще встречались у молодых людей и в семьях с низким доходом, а также коррелировали с наличием мигрени, аллергии, астмы, злоупотреблением алкоголем и наркотиками. Таким образом, по результатам исследования почти 4 % взрослых американцев могут страдать БАР I и II, которые часто остаются недиагностированными [59].

До настоящего времени крайне низка выявляемость БАР II, в связи с чем пациенты не получают адекватной помощи на протяжении десятилетий, в то время как только раннее начало терапии позволяет обеспечить максимальный контроль над симптоматикой и сохранение социальной адаптации пациента [60–62]. Пациенты с гипоманией, как правило, не оценивают свое состояние как болезненное, не попадают в поле зрения психиатра в период гипоманиакальной фазы и не рассказывают о ней активно при сборе анамнестических сведений [63]. Основными диагностическими критериями гипомании считают повышенное настроение и/или раздражительность [64], а также повышенную активность [65, 66] и сниженную потребность во сне [67].

Скрининг на наличие БАР следует проводить пациентам с депрессией, которые принимают антидепрессанты, пациентам с тревожными расстройствами, пациентам с психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением ПАВ [68].

Всем пациентам с первичным депрессивным эпизодом [51] и пациентам с недостаточным терапевтическим ответом на антидепрессивную терапию необходимо проводить скрининг на наличие в анамнезе гипомании или мании [2]. Скрининг гипомании нужно проводить пациентам молодого возраста, обращающимся за помощью в связи с нестабильностью настроения, тревогой, депрессией или поведенческими расстройствами [69].

«Вероятностные» рекомендации для диагностики БАР у пациента с депрессивным эпизодом, не имеющего предшествующих маниакальных фаз, могут способствовать установлению правильного диагноза [70].

К признакам, позволяющим предположить биполярное течение депрессии, относятся: ранний первый эпизод депрессии (до 20 лет), тяжелая послеродовая депрессия, острое начало эпизода (в течение 1–2 дней), многочисленные эпизоды депрессии (1–2 приступа в год), атипичность депрессии [71].

Согласно данным метанализа десяти исследований, примерно 17 % лиц, обращающихся с депрессивным эпизодом в первичную медицинскую сеть, имеют БАР [72]. В случаях коморбидности депрессии и тревожного расстройства вероятность наличия

у пациентов БАР повышается более чем в 7 раз по сравнению с пациентами только с депрессией [73]. Среди лиц с зависимостью от ПАВ распространенность БАР колеблется от 22 до 31 % [74]. Терапия антидепрессантами, особенно ингибиторами обратного захвата моноаминов, может спровоцировать (гипо)манию у 13 % пациентов, у которых ранее была диагностирована монополярная депрессия [75, 76].

Первый систематический обзор и метаанализ конверсии униполярной депрессии в БАР выявил, что ежегодная частота смены диагноза со временем снижалась с 3,9 % в первый год после включения в исследование до 3,1 % во второй год, до 1,0 % к пятому году и до 0,8 % в течение пятого года наблюдения. Был проведен анализ восьми факторов риска, включая пол, возраст на момент начала униполярного расстройства, количество депрессивных эпизодов, резистентность к лечению антидепрессантами, семейный анамнез биполярного расстройства, распространенность психотической депрессии и хронической депрессии, а также тяжесть депрессии. Не удалось выделить общие для всех исследований предикторы конверсии, что может быть связано с различиями в методологии [77].

Нидерландское исследование NEMESIS включало более 4000 взрослых лиц, которые обследовались ежегодно в течение 3 лет. Было установлено, что БАР развивалось у 7,1 % лиц с подпороговыми симптомами гипомании и у 1 % лиц с подпороговыми депрессивными симптомами [78].

Дифференциальная диагностика биполярного аффективного расстройства

Как показано в таблице, для диагностики гипомании необходимо исключить ряд психопатологических состояний, включая интоксикацию психостимуляторами, ПТСР, тревожную депрессию, СДВГ и некоторые расстройства личности [68]. Особое место занимает дифференциальная диагностика БАР и пограничного расстройства личности (ПРЛ). Имеется перекрест симптоматики гипомании (изменение самооценки, импульсивность, вспышки гнева, раздражительность, лабильность настроения, аф-

фективная дисрегуляция), депрессии (негативные мысли и представления, межличностные проблемы, недостаток контактов с близкими, повышенная чувствительность к пренебрежительному отношению окружающих, суицидальность и самоповреждающее поведение, ощущение бессмысленности существования) и ПРЛ [79–81].

Колебания настроения, трудности контроля гнева и импульсивность характерны и для ПРЛ, и для БАР, однако можно выделить разные модели расстройств настроения: при ПРЛ они связаны с событиями, особенно в межличностных отношениях, длятся часами, реже — днями, в то время как при БАР они носят преимущественно аутохтонный характер, склонны к затяжному течению, при этом часто наблюдаются значительные изменения в уровне энергии и активности. Импульсивность свойственна скорее лицам с ПРЛ, чем с БАР, причем с возрастом наблюдается тенденция к ее снижению. Для ПРЛ характерна большая частота суицидальных попыток и актов самоповреждения, чем для БАР [82]. Важно учитывать, имеет ли место аффективная нестабильность и импульсивность в контексте дискретных эпизодов или эти симптомы представляют перманентный паттерн функционирования. В рамках поиска значимых дифференциально-диагностических признаков на основании критериев DSM-5 были проанализированы характеристики 82 пациентов с БАР и 52 — с ПРЛ. Значимыми оказались такие признаки, как нарушение идентичности, проблемы в межперсональных отношениях, женский пол, суицидальные мысли после разрыва отношений [83]. В исследовании Palmer с соавт. (2021) [84] повышенное настроение, идеи величия, повышенная энергия, ускоренная речь, снижение потребности во сне, гиперактивность были значимыми предикторами диагноза БАР, но не ПРЛ. Самоповреждающее поведение/суицидальные попытки, напротив, оказались значимыми факторами, ассоциированными с ПРЛ. Подозрительность и раздражительность служили дополнительными предикторами ПРЛ [84]. При дифференциальной диагностике ПРЛ и депрессивного эпизода следует помнить, что «реактивность» состояния в сочетании с плохим или недостаточным ответом только на медикаментозную терапию указывают на наличие ПРЛ [85].

Таблица. Симптомы гипомании, которые могут встречаться при других психических расстройствах [68]

Table. Symptoms of hypomania that may occur in other psychiatric disorders [68]

Симптом	Гипомания	Интоксикация психостимуляторами	ПТСР	Тревожная депрессия	СДВГ	Некоторые расстройства личности
Трудности концентрации	+	+	+	+	+	–
Ажитация	+	+	+	+	+	–
Раздражительность	+	+	+	+	–	+
Эйфория	+	+	–	–	–	+
Сниженная потребность во сне	+	+	–	–	–	–

Терапия биполярного аффективного расстройства

Принято считать, что раннее начало и непрерывность — факторы эффективности лечения БАР. Продолжительность нелеченого заболевания представляет собой потенциально модифицируемый фактор успешности лечения БАР. На примере 501 пациента с БАР Drancourt с соавт. (2013) [86] оценили продолжительность нелеченого БАР (интервал между первым аффективным эпизодом и первым назначением стабилизаторов настроения). Средняя длительность периода нелеченого БАР составила 9,6 лет (стандартное отклонение 9,7; медиана 6). Средняя продолжительность нелеченого БАР, дебютировавшего гипоманией (14,5 лет), превышала таковую у пациентов с манифестацией депрессии (13 лет) и манией (8 лет). Пациенты с ранним началом БАР отличались большей длительностью этого периода. Длительность нелеченого БАР может быть значительно сокращена за счет активных стратегий выявления заболевания. Поздняя диагностика (особенно для БАР II) и/или назначение неадекватной терапии связаны с недостаточной осведомленностью врачей о ранних проявлениях БАР, отсутствием систематического скрининга и/или несоблюдением клинических рекомендаций [86].

Эффективность терапии снижается, а частота обострений заболевания возрастает по мере увеличения числа аффективных эпизодов. Модель стадирования предполагает, что ранние стадии БАР лучше реагируют на лечение и имеют более благоприятный прогноз. Исследование Berk с соавт. [87] эмпирически подкрепило эту модель и связанную с ней концепцию раннего вмешательства. Были проанализированы объединенные данные исследования оланзапином у пациентов, имеющих 0, 1–5, 6–10 или более 10 эпизодов. Частота терапевтического ответа в исследованиях мании и поддерживающей терапии варьировалась в пределах 52–69 и 10–50 % соответственно для пациентов с 1–5 эпизодами в анамнезе и в пределах 29–59 и 11–40 % для лиц с 5 и более предшествующими эпизодами. Большинство показателей терапевтического ответа были значительно выше у пациентов с 1–5 эпизодами с двукратным увеличением вероятности достижения ответа у пациентов с меньшим числом предшествующих эпизодов. Вероятность рецидива мании или депрессии при поддерживающей терапии оланзапином была ниже на 40–60 % у пациентов с 1–5 или 6–10 эпизодами по сравнению с группой пациентов с более чем 10 эпизодами. Эта тенденция была статистически значимой только в отношении рецидива мании у пациентов с 1–5 эпизодами ($p = 0,005$). Таким образом, исследование продемонстрировало, что терапевтический ответ лучше у пациентов на ранних стадиях заболевания [87].

В настоящее время, согласно данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), основными препаратами в лечении БАР служат антипсихотики новых генераций и стабилизаторы настроения [88, 89].

Данные РКИ показывают, что литий существенно снижает частоту рецидивов заболеваний (29 % в группе лития по сравнению с 74 % в группе плацебо) [90–92]. Альтернативой литию служат противосудорожные препараты и антипсихотики. В группе противосудорожных препаратов карбамазепин, ламотриджин и вальпроат показали свою эффективность при лечении маниакальных и депрессивных эпизодов, быстрой цикличности и предотвращении рецидивов заболевания [93–97]. В настоящее время атипичные антипсихотики представляются наиболее перспективными препаратами не только для лечения мании, но также для лечения депрессии и долгосрочной профилактики БАР [98, 99]. В совокупности результаты клинических исследований позволяют предположить, что значительная часть пациентов с БАР полностью или частично реагирует на лечение препаратами любого из этих трех классов. Однако последующие натуралистические исследования пациентов, получавших литий с начала 1980-х годов, показали более низкую частоту (23–38 %) ответа на литий, чем наблюдалось ранее в контролируемых и открытых исследованиях [100, 101]. Имеются данные, свидетельствующие о высокой частоте рецидивов на фоне терапии БАР противосудорожными препаратами [102, 103], неполном ответе [104], необходимости использования дополнительных лекарственных средств у большинства пациентов [96].

Результаты натуралистического исследования эффективности профилактического лечения 120 амбулаторных пациентов с подтвержденным диагнозом БАР I или БАР II (37 мужчин и 83 женщины в возрасте от 20 до 81 года, средний возраст 45 ± 14 лет) свидетельствуют, что частота полного ответа на отдельные стабилизаторы настроения составила: литий — 30 %, карбамазепин — 0 %, вальпроат — 13 %, ламотриджин — 11 % и оланзапин — 25 %. На терапию литием чаще отвечали пациенты с БАР II с более ранним началом по сравнению с нонреспондерами. Три препарата (оланзапин, ламотриджин и литий) обнаружили сопоставимые показатели улучшения — от 58 до 63 % случаев. У пациентов, ответивших на вальпроат, чаще наблюдались психозы. Таким образом, менее одной трети пациентов, получающих монотерапию литием, достигают длительной ремиссии, а показатели успешности терапии противосудорожными препаратами еще ниже. Отметим, что, в отличие от РКИ, в исследование были включены пациенты с сопутствующими заболеваниями и/или злоупотреблением ПАВ [94].

За последние 20 лет фармакологические возможности терапии БАР расширились, и рис. 2 иллюстрирует тенденции амбулаторного лечения, установленные на основании общенациональных репрезентативных данных Национального обследования амбулаторного медицинского обслуживания (NAMCS) за 1997–2016 гг. [105]. Назначение антипсихотиков возросло с 12,4 % в период 1997–2000 гг. до 51,4 % в 2013–2016 гг., в то время как применение стабилизаторов настроения снизилось с 62,3 до 26,4 % соответственно. Антидепрессанты были назначены 47,0 и 57,5 % пациентов в первый и второй

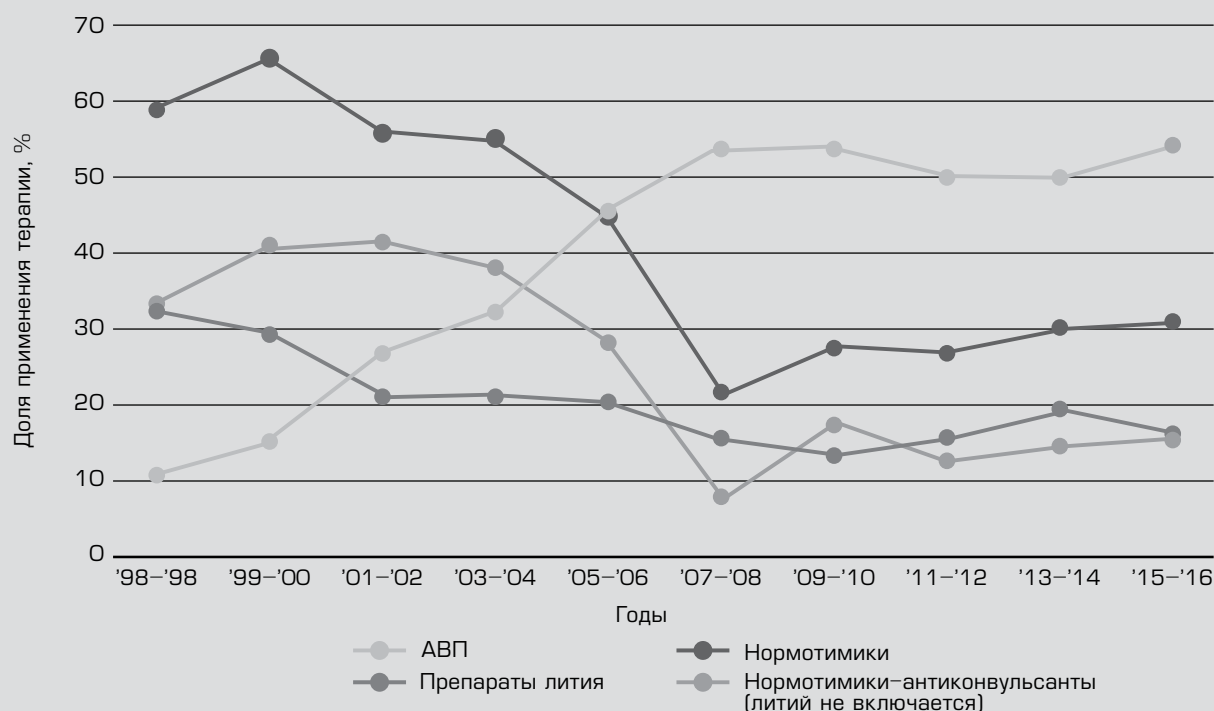


Рисунок 2. Подходы к терапии биполярного аффективного расстройства (1997–2016) [105]

Fig. 2. Approaches to bipolar affective disorder treatment (1997–2016) [105]

временной отрезок соответственно. Частота монотерапии антидепрессантами без сопутствующего применения стабилизаторов настроения значительно возросла с 17,9 до 40,9 %. Таким образом, антипсихотики второго поколения (АВП) в настоящее время часто применяются в терапии БАР и в значительной степени вытеснили стабилизаторы настроения, несмотря на отсутствие убедительных доказательств целесообразности их использования при биполярной депрессии и риск инверсии фазы [105].

При БАР антипсихотики современных генераций используются в виде моно- или адъювантной терапии [90]. Рекомендации Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association — APA, 2018) предполагают назначение антипсихотиков новых генераций для лечения маниакальных или смешанных эпизодов, депрессивных эпизодов с психотическими чертами и поддерживающей терапии [106]. Таким образом, подобно нормотимикам, АВП могут применяться при различных фазах и синдромах БАР, а наличие антипсихотического действия дает им преимущество перед нормотимиками [107]. Открытое сравнительное РКИ эффективности и безопасности рисперидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов БАР I в течение 24 месяцев продемонстрировало, что препараты сопоставимы по эффективности при лучшей переносимости вальпроата, причем при БАР с психотическими симптомами эффективность рисперидона была выше, чем вальпроата [108].

Арипипразол и кветиапин обладают преимуществами перед другими АВП по переносимости при длительном применении. Такие АВП, как клозапин, амисульпирид, азенапин, в ряде стран используются

в качестве препаратов второй линии при длительной терапии БАР [109].

Выбор препарата для купирования депрессивной симптоматики БАР достаточно труден [110]. Метаанализ эффективности АВП при биполярной депрессии показывает, что только кветиапин и оланзапин эффективны при купировании биполярной депрессии [111]. При лечении эпизодов биполярной депрессии комбинированная терапия оланзапином и флуоксетином была более эффективна, чем монотерапия оланзапином [112]; эффективность комбинации лития и ламотриджина превосходит таковую при сочетании плацебо и лития (51,6 против 31,7 %) [113]; сочетанная терапия кветиапином и ламотриджином превосходит монотерапию кветиапином [114]; луразидон, одобренный администрацией США по продуктам питания и лекарственным средствам (Food and Drug Administration, FDA) для лечения биполярной депрессии у взрослых, был эффективен в 6-недельном РКИ у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет [115]; монотерапия карипразином также была эффективна при биполярной депрессии [116].

Для купирования маниакальных состояний рекомендуют использовать тот препарат, который планируется для последующей профилактики, дифференцировано подходить к выбору препарата в зависимости от особенностей клинической картины и тяжести мании, а также соматоневрологического статуса пациента [90]. Имеются данные, что при терапии мании рисперидон более эффективен, чем арипипразол и вальпроат [117]. Если ответ на купирующую терапию мании отсутствует в течение 2 недель, целесообразно рассмотреть комбинированную терапию антипсихотиком и нормотимиком [118].

Карипразин в терапии биполярного аффективного расстройства

Эффективность антипсихотика третьей генерации [119] карипразина при купировании депрессивных, маниакальных и смешанных эпизодов БАР I подтверждена в широкомасштабных РКИ [120–123]. Метаанализ подтвердил, что карипразин эффективен и безопасен для лечения всех типов аффективных приступов, но эффект меньше при биполярной депрессии [116]. Терапия карипразином маниакальных состояний не только обеспечивает более высокие показатели терапевтического ответа и ремиссии по сравнению с плацебо, но и не сопровождается инверсией фазы [124].

Преимуществом выбора карипразина для лечения БАР перед другими атипичными антипсихотиками или, например, литием и вальпроатами, является практически полное отсутствие у него таких побочных эффектов, как прибавка массы тела, чрезмерная сонливость и гиперседация, повышение уровня пролактина в крови, проявления органной токсичности [125–127], а также благоприятное действие у пациентов с коморбидной химической зависимостью [128].

Остается открытым вопрос о механизмах эффективности карипразина в широком спектре аффективных расстройств. Высокое сродство карипразина к серотониновым рецепторам 5HT1A и его парциальный агонизм к ним, а также антагонизм с высоким аффинитетом (константа ингибирования $K_i = 0,58$) к серотониновым рецепторам 5HT2B, по-видимому, могут частично обуславливать его выраженную антидепрессивную и анксиолитическую активность [129, 130].

В исследованиях на животных установлено, что D_3 -рецепторы задействованы в обеспечении антидепрессивного действия, включая антиангедонический эффект, социального функционирования и когнитивных процессов [131–133]. Одна из гипотез о механизме влияния карипразина на ангедонию и гипотимию при биполярной депрессии заключается в том, что частичное агонистическое действие на пресинаптические D_3 -ауторецепторы в вентральной покрышке / черной субстанции способствует высвобождению дофамина в префронтальной коре и регулирует обработку сигнала в системе вознаграждения [134, 135].

Частичный агонизм/антагонизм к дофаминовым D_2 -рецепторам может лежать в основе некоторых антиманиакальных и антипсихотических эффектов карипразина [129, 136]. Эффект карипразина, как и нормотимиков, может быть также вызван снижением активности протеинкиназы GSK-3 [137]. Связывание с D_2 - и D_3 -рецепторами ингибирует активность протеинкиназы GSK-3, повышенную при маниакальных состояниях [138, 139]. Таким образом, частичный агонизм к D_2 - и D_3 -рецепторам, вероятно, лежит в основе нормотимического эффекта карипразина [140].

При депрессиях целесообразно назначать более низкие дозировки карипразина (1,5–3,0 мг/сут), чем при маниах и смешанных состояниях (3–12 мг/сут), поскольку это влияет на эффективность и переносимость терапии [118]. Исследование применения карипразина при биполярной депрессии подтвердило не только отсутствие эффективности очень низких дозровок (0,25–0,75 мг/сут), но и значимых различий между применением карипразина 1,5–3,0 мг/сут по сравнению с плацебо, что определяет необходимость дальнейшего изучения вопроса об оптимальной дозе препарата [141].

Отличительной особенностью терапии карипразином в зависимости от полярности фазы является длительность курса лечения, которая в случае маниакального эпизода составляет до трех недель, причем значимое улучшение состояния наблюдается уже в первые дни терапии; а при биполярной депрессии эффект достигается гораздо позже — через несколько недель после начала лечения [120].

Заключение

Таким образом, БАР остается актуальной проблемой теоретической и практической психиатрии, поскольку характеризуется высоким уровнем смертности, коморбидности с психическими и соматическими заболеваниями, поздней диагностикой и трудностями терапии. Карипразин в настоящее время включен в клинические рекомендации и одобрен для лечения всех фаз и синдромов БАР: от мании с депрессивными симптомами или без них до депрессии с маниакальными симптомами или без них, а также при аффективно-бредовых состояниях. Появление такого препарата в терапевтическом арсенале подтверждает клиническую полезность концепции БАР как спектра расстройств [130].

ЛИТЕРАТУРА

1. Miskowiak K.W., Burdick K.E., Martinez-Aran A. et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians // *Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 20. – Pp. 184–194. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12595>
2. McIntyre R.S., Berk M., Brietzke E., Goldstein B.I., López-Jaramillo C., Kessing L.V., Malhi G.S., Nierenberg A.A., Rosenblatt J.D., Majeed A., Vieta E., Vinberg M., Young A.H., Mansur R.B. Bipolar disorders // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – Art. 10265. – Pp. 1841–1856. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
3. Osby U., Brandt L., Correia N. et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden // *Arch Gen Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – Pp. 844–850. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.9.844>
4. Laursen T.M. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 131. – Pp. 101–104. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.008>

REFERENCES

1. Miskowiak K.W., Burdick K.E., Martinez-Aran A. et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians // *Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 20. – Pp. 184–194. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12595>
2. McIntyre R.S., Berk M., Brietzke E., Goldstein B.I., López-Jaramillo C., Kessing L.V., Malhi G.S., Nierenberg A.A., Rosenblatt J.D., Majeed A., Vieta E., Vinberg M., Young A.H., Mansur R.B. Bipolar disorders // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – Art. 10265. – Pp. 1841–1856. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
3. Osby U., Brandt L., Correia N. et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden // *Arch Gen Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – Pp. 844–850. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.9.844>
4. Laursen T.M. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 131. – Pp. 101–104. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.008>

5. Kessing L.V., Vradi E., Andersen P.K. Life expectancy in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17. – Pp. 543–548. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12296>
6. Walker E.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72. – Pp. 334–341. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
7. Hayes J.F., Miles J., Walters K. et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – Vol. 131. – Pp. 417–425. – <https://doi.org/10.1111/acps.12408>
8. Kessing L.V., Vradi E., McIntyre R.S., Andersen P.K. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 180. – Pp. 142–147. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.027>
9. Hayes J.F., Marston L., Walters K. et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014 // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211. – Pp. 175–181. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.202606>
10. Lomholt L.H., Andersen D.V., Sejrsgaard-Jacobsen C. et al. Mortality rate trends in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide study with 20 years of follow-up // *Int J Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 7. – P. 6. – <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0140-x>
11. Hansen P.S., Laursen M.F., Grøntved S. et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder—a nationwide study with 20 years of follow-up // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 21. – Pp. 270–275. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12684>
12. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы // *Терапевтический архив.* – 2021. – Т. 93, № 12. – С. 1556–1561. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175>
13. Hällgren J., Ösby U., Westman J., Gissler M. Mortality trends in external causes of death in people with mental health disorders in Sweden, 1987–2010 // *Scand J Public Health.* – 2019. – Vol. 47. – Pp. 121–126. – <https://doi.org/10.1177/1403494818758912>
14. Dong M., Lu L., Zhang L. et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2019. – Vol. 29. – e63. – <https://doi.org/10.1017/S2045796019000593>
15. Miller J.N., Black D.W. Bipolar Disorder and Suicide: a Review // *Curr Psychiatry Rep.* – 2020. – Vol. 22, no. 2. – P. 6. – <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
16. Plans L., Barrot C., Nieto E. et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: a systematic review of the literature // *J Affect Disord.* – 2019. – Vol. 242. – Pp. 111–122. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.054>
17. Vancampfort D., Vansteelandt K., Correll C.U. et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: A meta-analysis of prevalence rates and moderators // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – Pp. 265–274. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050620>
18. Fornaro M., Stubbs B. A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 178. – Pp. 88–97. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.032>
19. Vancampfort D., Correll C.U., Galling B. et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis // *World Psychiatry.* – 2016. – Vol. 15. – Pp. 166–174. – <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
20. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. К вопросу о применении карипразина у больных с биполярным аффективным расстройством: взгляд психонейроэндокринолога // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 2. – С. 33–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
21. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия // *Терапевтический архив.* – 2022. – Т. 94, № 4. – С. 579–583. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455>
22. Elmslie J.L., Silverstone J.T., Mann J.I. et al. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – Pp. 179–184. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0306>
23. McElroy S.L., Frye M.A., Suppes T. et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – Pp. 207–213. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0306>
24. Petri E., Bacci O., Barbuti M. et al. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Bipolar Disorders.* – 2017. – Vol. 378, no. 12. – Pp. 1561–1568. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12519>
25. Maina G., Salvi V., Vitalucci A. et al. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 110. – Pp. 149–155. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.233>
26. Krishnan K.R.R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder // *Psychosom Med.* – 2005. – Vol. 67. – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>
27. Brus M.J., Solanto M.V., Goldberg J.F. Adult ADHD vs. bipolar disorder in the DSM-5 era: a challenging differentiation for clinicians // *J Psychiatr Pract.* – 2014. – Vol. 20. – Pp. 428–437. – <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000456591.20622.9e>
28. El-Mallakh R.S., Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis // *Psychiatr Q.* – 2008. – Vol. 79, no. 2. – Pp. 139–150. – <https://doi.org/10.1007/s11126-008-9071-5>
5. Kessing L.V., Vradi E., Andersen P.K. Life expectancy in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17. – Pp. 543–548. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12296>
6. Walker E.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72. – Pp. 334–341. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
7. Hayes J.F., Miles J., Walters K. et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – Vol. 131. – Pp. 417–425. – <https://doi.org/10.1111/acps.12408>
8. Kessing L.V., Vradi E., McIntyre R.S., Andersen P.K. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 180. – Pp. 142–147. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.027>
9. Hayes J.F., Marston L., Walters K. et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014 // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211. – Pp. 175–181. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.202606>
10. Lomholt L.H., Andersen D.V., Sejrsgaard-Jacobsen C. et al. Mortality rate trends in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide study with 20 years of follow-up // *Int J Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 7. – P. 6. – <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0140-x>
11. Hansen P.S., Laursen M.F., Grøntved S. et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder—a nationwide study with 20 years of follow-up // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 21. – Pp. 270–275. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12684>
12. Mosolov S.N., Fedorova E.Ju. Risk razvitiya serdечно-sosudistyh zabolevanij pri bipoljarnom rasstrojstve. Kliniko-social'nye faktory // *Terapevteskij arhiv.* – 2021. – Т. 93, № 12. – С. 1556–1561. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175>
13. Hällgren J., Ösby U., Westman J., Gissler M. Mortality trends in external causes of death in people with mental health disorders in Sweden, 1987–2010 // *Scand J Public Health.* – 2019. – Vol. 47. – Pp. 121–126. – <https://doi.org/10.1177/1403494818758912>
14. Dong M., Lu L., Zhang L. et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2019. – Vol. 29. – e63. – <https://doi.org/10.1017/S2045796019000593>
15. Miller J.N., Black D.W. Bipolar Disorder and Suicide: a Review // *Curr Psychiatry Rep.* – 2020. – Vol. 22, no. 2. – P. 6. – <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
16. Plans L., Barrot C., Nieto E. et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: a systematic review of the literature // *J Affect Disord.* – 2019. – Vol. 242. – Pp. 111–122. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.054>
17. Vancampfort D., Vansteelandt K., Correll C.U. et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: A meta-analysis of prevalence rates and moderators // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – Pp. 265–274. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050620>
18. Fornaro M., Stubbs B. A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 178. – Pp. 88–97. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.032>
19. Vancampfort D., Correll C.U., Galling B. et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis // *World Psychiatry.* – 2016. – Vol. 15. – Pp. 166–174. – <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
20. Gorobec L.N., Litvinov A.V. K voprosu o primenenii kariprazina u bol'nyh s bipoljarnym afektivnym rasstrojstvom: vzgljad psihojendokrinologa // *Sovremennaa Terapija Psichiceskikh Rasstrojstv.* – 2022. – № 2. – С. 33–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
21. Mosolov S.N., Fedorova E.Ju. Risk razvitiya serdечно-sosudistyh zabolevanij pri bipoljarnom rasstrojstve. Biologicheskie faktory i terapija // *Terapevteskij arhiv.* – 2022. – Т. 94, № 4. – С. 579–583. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455>
22. Elmslie J.L., Silverstone J.T., Mann J.I. et al. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – Pp. 179–184. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0306>
23. McElroy S.L., Frye M.A., Suppes T. et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – Pp. 207–213. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0306>
24. Petri E., Bacci O., Barbuti M. et al. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Bipolar Disorders.* – 2017. – Vol. 378, no. 12. – Pp. 1561–1568. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12519>
25. Maina G., Salvi V., Vitalucci A. et al. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 110. – Pp. 149–155. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.233>
26. Krishnan K.R.R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder // *Psychosom Med.* – 2005. – Vol. 67. – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>
27. Brus M.J., Solanto M.V., Goldberg J.F. Adult ADHD vs. bipolar disorder in the DSM-5 era: a challenging differentiation for clinicians // *J Psychiatr Pract.* – 2014. – Vol. 20. – Pp. 428–437. – <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000456591.20622.9e>
28. El-Mallakh R.S., Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis // *Psychiatr Q.* – 2008. – Vol. 79, no. 2. – Pp. 139–150. – <https://doi.org/10.1007/s11126-008-9071-5>

29. Goes F.S., McCusker M.G., Bienvenu O.J. et al. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder // *Psychol Med.* – 2012. – Vol. 42, no. 7. – Pp. 1449–1459. – <https://doi.org/10.1017/S0033291711002637>
30. Петрова Н.Н. К вопросу о коморбидности биполярных аффективных и тревожных расстройств // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2016. – № 2. – С. 106–110.
31. Abreu L.N., Oquendo M.A., Galfavy H. et al. Are comorbid anxiety disorders a risk factor for suicide attempts in patients with mood disorders? A two-year prospective study // *Eur Psychiatry.* – 2018. – Vol. 47. – Pp. 19–24. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.09.005>
32. Spoorthy M.S., Chakrabarti S., Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research // *World J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9 (1). – Pp. 7–29. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v9.i1.7>
33. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. – Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
34. Patel R.S., Virani S., Saeed H. et al. Gender Differences and Comorbidities in U.S. Adults with Bipolar Disorder // *Brain Sci.* – 2018. – Vol. 8 (9). – Art. 168. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090168>
35. Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2019. – Vol. 73 (9). – Pp. 526–540. – <https://doi.org/10.1111/pcn.12852>
36. Rantala M.J., Luoto S., Borráz-León J.I., Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2021. – Vol. 122. – Pp. 28–37. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031>
37. Петрова Н.Н. Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности терапии // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 1. – С. 45–55. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
38. Hibar D.P., Westlye L.T., Doan N.T. et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group // *Mol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 23 (4). – Pp. 932–942. – <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>
39. Abé C., Ching C.R.K., Liberg B. et al. Bipolar Disorder Working Group. Longitudinal Structural Brain Changes in Bipolar Disorder: A Multicenter Neuroimaging Study of 1232 Individuals by the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group // *Biol Psychiatry.* – 2022. – Vol. 91 (6). – Pp. 582–592. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.09.008>
40. Saraf G., Moazen-Zadeh E., Pinto J.V. et al. Early intervention for people at high risk of developing bipolar disorder: a systematic review of clinical trials // *Lancet Psychiatry.* – 2021. – Vol. 8 (1). – Pp. 64–75. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30188-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30188-7)
41. Bolton S., Warner J., Harriss E. et al. Bipolar disorder: Trimodal age-at-onset distribution // *Bipolar Disord.* – 2021. – Vol. 23 (4). – Pp. 341–356. – <https://doi.org/10.1111/bdi.13016>
42. Joslyn C., Hawes D.J., Hunt C., Mitchell P.B. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review // *Bipolar Disord.* – 2016. – Vol. 18. – Pp. 389–403. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12419>
43. Post R.M., Altshuler L.L., Kupka R. et al. Age of onset of bipolar disorder: Combined effect of childhood adversity and familial loading of psychiatric disorders // *J Psychiatr Res.* – 2016. – Vol. 81. – Pp. 63–70. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.008>
44. Laroche D.G., Godin O., Dansou Y. et al. Influence of childhood maltreatment on prevalence, onset, and persistence of psychiatric comorbidities and suicide attempts in bipolar disorders // *Eur Psychiatry.* – 2022. – Vol. 65 (1). – e15. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.7>
45. Hosang G.M., Fisher H.L., Hodgson K. et al. Childhood maltreatment and adult medical morbidity in mood disorders: comparison of unipolar depression with bipolar disorder // *Br J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 213 (5). – Pp. 645–653. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.178>
46. Тювина Н.А., Столярова А.Е., Смирнова В.Н. Биполярное аффективное расстройство: гендерные особенности течения и терапии // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2019. – Т. 119 (12). – С. 162–169. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121162>
47. Конорева А.Е., Мосолов С.Н. Когнитивные нарушения при биполярном аффективном расстройстве // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 4. – С. 11–19. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.43.8416>
48. Berk M., Post R., Ratheesh A. et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16 (3). – Pp. 236–244. – <https://doi.org/10.1002/wps.20441>
49. Чумаков Е.М., Петрова Н.Н., Лиманкин О.В., Ашенбреннер Ю.В. Когнитивные нарушения у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2021. – Т. 121 (4). – С. 1218. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104112>
50. Baldessarini R.J., Vieta E., Calabrese J.R. et al. Bipolar depression: overview and commentary // *Harv Rev Psychiatry.* – 2010. – Vol. 18. – Pp. 143–157. – <https://doi.org/10.3109/10673221003747955>
51. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 15. – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
29. Goes F.S., McCusker M.G., Bienvenu O.J. et al. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder // *Psychol Med.* – 2012. – Vol. 42, no. 7. – Pp. 1449–1459. – <https://doi.org/10.1017/S0033291711002637>
30. Petrova N.N. K voprosu o komorbidnosti bipoljarnyh affektivnyh i trevoznyh rasstrojstv // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija.* – 2016. – № 2. – S. 106–110.
31. Abreu L.N., Oquendo M.A., Galfavy H. et al. Are comorbid anxiety disorders a risk factor for suicide attempts in patients with mood disorders? A two-year prospective study // *Eur Psychiatry.* – 2018. – Vol. 47. – Pp. 19–24. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.09.005>
32. Spoorthy M.S., Chakrabarti S., Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research // *World J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9 (1). – Pp. 7–29. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v9.i1.7>
33. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. – Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
34. Patel R.S., Virani S., Saeed H. et al. Gender Differences and Comorbidities in U.S. Adults with Bipolar Disorder // *Brain Sci.* – 2018. – Vol. 8 (9). – Art. 168. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090168>
35. Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2019. – Vol. 73 (9). – Pp. 526–540. – <https://doi.org/10.1111/pcn.12852>
36. Rantala M.J., Luoto S., Borráz-León J.I., Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2021. – Vol. 122. – Pp. 28–37. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031>
37. Petrova N.N. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Novye vozmozhnosti terapii // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2022. – № 1. – S. 45–55. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
38. Hibar D.P., Westlye L.T., Doan N.T. et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group // *Mol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 23 (4). – Pp. 932–942. – <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>
39. Abé C., Ching C.R.K., Liberg B. et al. Bipolar Disorder Working Group. Longitudinal Structural Brain Changes in Bipolar Disorder: A Multicenter Neuroimaging Study of 1232 Individuals by the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group // *Biol Psychiatry.* – 2022. – Vol. 91 (6). – Pp. 582–592. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.09.008>
40. Saraf G., Moazen-Zadeh E., Pinto J.V. et al. Early intervention for people at high risk of developing bipolar disorder: a systematic review of clinical trials // *Lancet Psychiatry.* – 2021. – Vol. 8 (1). – Pp. 64–75. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30188-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30188-7)
41. Bolton S., Warner J., Harriss E. et al. Bipolar disorder: Trimodal age-at-onset distribution // *Bipolar Disord.* – 2021. – Vol. 23 (4). – Pp. 341–356. – <https://doi.org/10.1111/bdi.13016>
42. Joslyn C., Hawes D.J., Hunt C., Mitchell P.B. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review // *Bipolar Disord.* – 2016. – Vol. 18. – Pp. 389–403. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12419>
43. Post R.M., Altshuler L.L., Kupka R. et al. Age of onset of bipolar disorder: Combined effect of childhood adversity and familial loading of psychiatric disorders // *J Psychiatr Res.* – 2016. – Vol. 81. – Pp. 63–70. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.008>
44. Laroche D.G., Godin O., Dansou Y. et al. Influence of childhood maltreatment on prevalence, onset, and persistence of psychiatric comorbidities and suicide attempts in bipolar disorders // *Eur Psychiatry.* – 2022. – Vol. 65 (1). – e15. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.7>
45. Hosang G.M., Fisher H.L., Hodgson K. et al. Childhood maltreatment and adult medical morbidity in mood disorders: comparison of unipolar depression with bipolar disorder // *Br J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 213 (5). – Pp. 645–653. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.178>
46. Tjuvina N.A., Stoljarova A.E., Smirnova V.N. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo: gendernye osobennosti techenija i terapii // *Zhurnal neurologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2019. – Т. 119 (12). – С. 162–169. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121162>
47. Konoreva A.E., Mosolov S.N. Kognitivnye narushenija pri bipoljarnom affektivnom rasstrojstve // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2017. – № 4. – С. 11–19. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.43.8416>
48. Berk M., Post R., Ratheesh A. et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16 (3). – Pp. 236–244. – <https://doi.org/10.1002/wps.20441>
49. Chumakov E.M., Petrova N.N., Limankin O.V., Ashenbrenner Ju.V. Kognitivnye narushenija u pacientov s bipoljarnym affektivnym rasstrojstvom v remisii // *Zhurnal neurologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2021. – Т. 121 (4). – С. 1218. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104112>
50. Baldessarini R.J., Vieta E., Calabrese J.R. et al. Bipolar depression: overview and commentary // *Harv Rev Psychiatry.* – 2010. – Vol. 18. – Pp. 143–157. – <https://doi.org/10.3109/10673221003747955>
51. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 15. – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>

52. McIntyre R.S. In the Red: Diagnosis and Treatment of Bipolar Mania. – Available at: https://cdn.neiglobal.com/content/congress/2022/pdf_slides/04_cng/CO1_Mania_McIntyre_Slides.pdf (accessed March 12, 2024).
53. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64 (2). – Pp. 161–74. – <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0209>
54. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 2. – С. 2–14.
55. Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушкалова А.В., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 3. – С. 2–8.
56. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostjukova A., Angst J. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disorders*. – 2014. – Vol. 16 (4). – Pp. 389–399. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12192>
57. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Принципы и инструменты диагностики биполярного аффективного расстройства как основа рациональной фармакотерапии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2015. – № 2. – С. 2–10.
58. Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice. Second edition / ed. Eduard Vieta. – 2009. – P. 127. – <https://doi.org/10.1007/978-1-908517-94-4>
59. Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al. Screening for bipolar disorder in the community // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64 (1). – Pp. 53–59. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0111>.
60. Костюкова Е.Г. Диагностика, скрининг и возможности фармакотерапии биполярного аффективного расстройства II типа // *Современная терапия психических расстройств*. – 2023. – № 4. – С. 32–46. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.13.45.004>
61. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 155 (1). – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.029>
62. Mosolov S., Yaltonskaya P., Senko O., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania check list (HCL-33) for the detection of bipolar disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affect Disord Rep*. – 2021. – Vol. 4. – Art. 100086. – <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100086>
63. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная диагностика и терапия биполярного аффективного расстройства: от доказательных научных исследований к клинической практике // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике*. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–528.
64. Tondo L., Lepri B., Cruz N. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients // *Acta Psychiatr Scand*. – 2010. – Vol. 121. – Pp. 446–452. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01523.x>
65. Brancati G.E., Vieta E., Azorin J.-M. et al. The role of overlapping excitatory symptoms in major depression: are they relevant for the diagnosis of mixed state? // *Journal of Psychiatry Research*. – 2019. – Vol. 115. – Pp. 151–157. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.014>
66. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59 (6). – Pp. 530–537. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
67. Harvey A.G., Soehner A.M., Kaplan K.A. et al. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial // *J Consult Clin Psychol*. – 2015. – Vol. 83 (3). – Pp. 564–577. – <https://doi.org/10.1037/a0038655>
68. Bauer M.S. Bipolar Disorder // *Ann Intern Med*. – 2022. – Vol. 175 (7). – Pp. ITC97–ITC112. – <https://doi.org/10.7326/AITC202207190>
69. Diler R.S., Goldstein T.R., Hafeman D. et al. Characteristics of depression among offspring at high and low familial risk of bipolar disorder // *Bipolar Disord*. – 2017. – Vol. 19. – Pp. 344–352. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12508>
70. Mitchell P.B., Goodwin G.M., Johnson G.F., Hirschfeld R.M. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10 (1 Pt 2). – Pp. 144–52. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x>
71. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // *J Affect Disord*. – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 117–125. – [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00194-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00194-0)
72. Daveney J., Panagioti M., Waheed W. et al. Unrecognized bipolar disorder in patients with depression managed in primary care: A systematic review and meta-analysis // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2019. – Vol. 58. – Pp. 71–76. – PMID: 30933689
73. Merikangas K.R., Swanson S.A. Comorbidity in anxiety disorders // *Curr Top Behav Neurosci*. – 2010. – Vol. 2. – Pp. 37–59. – PMID: 21309105
74. Grant B.F., Stinson F.S., Dawson D.A. et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *Arch Gen Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61. – Pp. 807–816. – PMID: 15289279
52. McIntyre R.S. In the Red: Diagnosis and Treatment of Bipolar Mania. – Available at: https://cdn.neiglobal.com/content/congress/2022/pdf_slides/04_cng/CO1_Mania_McIntyre_Slides.pdf (accessed March 12, 2024).
53. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64 (2). – Pp. 161–74. – <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0209>
54. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B. Diagnostika bipojarnogo affektivnogo rasstrojstva II tipa sredi pacientov s tekusim diagnozom rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2014. – No. 2. – S. 2–14.
55. Mosolov S.N., Shafarenko A.A., Ushkalova A.V., Alfimov P.V., Kostjukova A.B. Formalizovannaja diagnostika bipojarnogo affektivnogo rasstrojstva u bol'nyh s pristupoobraznoj shizofreniej i shizoaffektivnym rasstrojstvom // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2014. – No. 3. – S. 2–8.
56. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostjukova A., Angst J. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disorders*. – 2014. – Vol. 16 (4). – Pp. 389–399. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12192>
57. Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Principy i instrumenty diagnostiki bipojarnogo affektivnogo rasstrojstva kak osnova racionalnoj farmakoterapii // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2015. – № 2. – S. 2–10.
58. Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice. Second edition / ed. Eduard Vieta. – 2009. – P. 127. – <https://doi.org/10.1007/978-1-908517-94-4>
59. Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al. Screening for bipolar disorder in the community // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64 (1). – Pp. 53–59. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0111>.
60. Kostjukova E.G. Diagnostika, skrinin g i vozmozhnosti farmakoterapii bipojarnogo affektivnogo rasstrojstva II tipa // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2023. – № 4. – S. 32–46. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.13.45.004>
61. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 155 (1). – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.029>
62. Mosolov S., Yaltonskaya P., Senko O., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania check list (HCL-33) for the detection of bipolar disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affect Disord Rep*. – 2021. – Vol. 4. – Art. 100086. – <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100086>
63. Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennaja diagnostika i terapija bipojarnogo affektivnogo rasstrojstva: ot dokazatel'nyh nauchnyh issledovanij k kliniceskoj praktike // *Biologicheskie metody terapii psihiceskih rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – kliniceskoj praktike*. – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – S. 491–528.
64. Tondo L., Lepri B., Cruz N. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients // *Acta Psychiatr Scand*. – 2010. – Vol. 121. – Pp. 446–452. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01523.x>
65. Brancati G.E., Vieta E., Azorin J.-M. et al. The role of overlapping excitatory symptoms in major depression: are they relevant for the diagnosis of mixed state? // *Journal of Psychiatry Research*. – 2019. – Vol. 115. – Pp. 151–157. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.014>
66. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59 (6). – Pp. 530–537. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
67. Harvey A.G., Soehner A.M., Kaplan K.A. et al. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial // *J Consult Clin Psychol*. – 2015. – Vol. 83 (3). – Pp. 564–577. – <https://doi.org/10.1037/a0038655>
68. Bauer M.S. Bipolar Disorder // *Ann Intern Med*. – 2022. – Vol. 175 (7). – Pp. ITC97–ITC112. – <https://doi.org/10.7326/AITC202207190>
69. Diler R.S., Goldstein T.R., Hafeman D. et al. Characteristics of depression among offspring at high and low familial risk of bipolar disorder // *Bipolar Disord*. – 2017. – Vol. 19. – Pp. 344–352. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12508>
70. Mitchell P.B., Goodwin G.M., Johnson G.F., Hirschfeld R.M. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10 (1 Pt 2). – Pp. 144–52. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x>
71. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // *J Affect Disord*. – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 117–125. – [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00194-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00194-0)
72. Daveney J., Panagioti M., Waheed W. et al. Unrecognized bipolar disorder in patients with depression managed in primary care: A systematic review and meta-analysis // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2019. – Vol. 58. – Pp. 71–76. – PMID: 30933689
73. Merikangas K.R., Swanson S.A. Comorbidity in anxiety disorders // *Curr Top Behav Neurosci*. – 2010. – Vol. 2. – Pp. 37–59. – PMID: 21309105
74. Grant B.F., Stinson F.S., Dawson D.A. et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *Arch Gen Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61. – Pp. 807–816. – PMID: 15289279

75. Barbuti M., Pacchiarotti I., Vieta E. et al. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 219, no. 5. – Pp. 187–192. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.035>
76. Wada K., Sasaki T., Jitsuiki H. et al. Manic/hypomanic switch during acute antidepressant treatment for unipolar depression // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 26. – Pp. 512–515. – PMID: 16974195
77. Kessing L.V., Willer I., Andersen P.K., Bukh J.D. Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord*. – 2017. – Vol. 19 (5). – Pp. 324–335. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12513>
78. Reeger E.J., Krabbendam L., De Graaf R. et al. A prospective study of the transition rates of subthreshold (hypo)mania and depression in the general population // *Psychol Med*. – 2006. – Vol. 36. – Pp. 619–627. – <https://doi.org/10.1017/S0033291705006823>
79. Биполярные расстройства: в фокусе – II тип. Диагностика, современные представления и лечения / под ред. Х. Шварц, Т. Салпс. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 332 с.
80. Хасанова А.К., Мосолов С.Н. Пограничное расстройство личности: клиника, классификация и дифференциальная диагностика // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 4–17.
81. Perugi G., Angst J.-M., Azorin L.G.-L. et al. Relationships between mixed features and borderline personality disorder in 2811 patients with major depressive episode // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 133, no. 2. – Pp. 133–143. – <https://doi.org/10.1111/acps.12457>
82. Perugi G., Angst J., Azorin J.M. et al. The bipolar–borderline personality disorders connection in major depressive patients // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2013. – Vol. 128, no. 5. – Pp. 376–383.
83. Bayes A., Spoelma M. J., Hadzi-Pavlovic D., Parker G. Differentiation of bipolar disorder versus borderline personality disorder: A machine learning approach // *J of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 288. – Pp. 68–73. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.082>
84. Palmer B.A., Pahwa M., Geske J.R. et al. Self-report screening instruments differentiate bipolar disorder and borderline personality disorder // *Brain Behav*. – 2021. – Vol. 11 (7). – e02201. – <https://doi.org/10.1002/brb3.2201>
85. Harned M.S., Chapman A.L., Dexter-Mazza E.T. et al. Treating co-occurring Axis I disorders in recurrently suicidal women with borderline personality disorder: A 2-year randomized trial of dialectical behavior therapy versus community treatment by experts // *J Consult Clin Psychol*. – 2008. – Vol. 76 (6). – Pp. 1068–1075. – <https://doi.org/10.1037/a0014044>
86. Drancourt N., Etain B., Lajnef M. et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment // *Acta Psychiatr Scand*. – 2013. – Vol. 127 (2). – Pp. 136–144. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>
87. Berk M., Brnabic A., Dodd S. et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention // *Bipolar Disord*. – 2011. – Vol. 13 (1). – Pp. 87–98. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00889.x>
88. Костюкова Е.Г. и др. Клинические рекомендации. Биполярное аффективное расстройство. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1 (дата обращения 12.03.2024).
89. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Биполярное аффективное расстройство // Национальное руководство. Психиатрия / под ред. Ю.А. Александровского, Г.Н. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 704–799.
90. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
91. Baldessarini R.J., Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades // *Arch Gen Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57 (2). – Pp. 187–190. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.187>
92. Davis J.M., Janicak P.G., Hogan D.M. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand*. – 1999. – Vol. 100 (6). – Pp. 406–417. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10890.x>
93. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
94. Garnham J., Munro A., Slaney C. et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study // *J Affect Disord*. – 2007. – Vol. 104. – Pp. 185–190. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
95. Ketter T.A., Wang P.W., Becker O.V. et al. The diverse roles of anticonvulsants in bipolar disorders // *Ann Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 15 (2). – Pp. 95–108. – <https://doi.org/10.1023/a:1024636309185>
96. Kostyukova E.G., Fedotov D.D., Mosolov S.N. Open label randomized 44-weeks comparative study of valproate, lamotrigine and topiramate efficacy and tolerability in bipolar disorder // *European psychiatry*. – 2020. – Vol. 63 (S1). – P. 67. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.5>
97. Muzina D.J., Elhaj O., Gajwani P. et al. Lamotrigine and antiepileptic drugs as mood stabilizers in bipolar disorder // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 2005. – Vol. 426. – Pp. 21–28. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00523.x>
75. Barbuti M., Pacchiarotti I., Vieta E. et al. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 219, no. 5. – Pp. 187–192. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.035>
76. Wada K., Sasaki T., Jitsuiki H. et al. Manic/hypomanic switch during acute antidepressant treatment for unipolar depression // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 26. – Pp. 512–515. – PMID: 16974195
77. Kessing L.V., Willer I., Andersen P.K., Bukh J.D. Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord*. – 2017. – Vol. 19 (5). – Pp. 324–335. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12513>
78. Reeger E.J., Krabbendam L., De Graaf R. et al. A prospective study of the transition rates of subthreshold (hypo)mania and depression in the general population // *Psychol Med*. – 2006. – Vol. 36. – Pp. 619–627. – <https://doi.org/10.1017/S0033291705006823>
79. Bipoljarnye rasstrojstva: v fukuse – II tip. Diagnostika, sovremennye predstavlenija i lechenija / pod red. H. Shvarc, T. Sapps. – M.: MEDpress-inform, 2021. – 332 s.
80. Hasanova A.K., Mosolov S.N. Pogranichnoe rasstrojstvo lichnosti: klinika, klassifikacija i differencial'naja diagnostika // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. – 2023. – T. 25, № 5. – S. 4–17.
81. Perugi G., Angst J.-M., Azorin L.G.-L. et al. Relationships between mixed features and borderline personality disorder in 2811 patients with major depressive episode // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 133, no. 2. – Pp. 133–143. – <https://doi.org/10.1111/acps.12457>
82. Perugi G., Angst J., Azorin J.M. et al. The bipolar–borderline personality disorders connection in major depressive patients // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2013. – Vol. 128, no. 5. – Pp. 376–383.
83. Bayes A., Spoelma M. J., Hadzi-Pavlovic D., Parker G. Differentiation of bipolar disorder versus borderline personality disorder: A machine learning approach // *J of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 288. – Pp. 68–73. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.082>
84. Palmer B.A., Pahwa M., Geske J.R. et al. Self-report screening instruments differentiate bipolar disorder and borderline personality disorder // *Brain Behav*. – 2021. – Vol. 11 (7). – e02201. – <https://doi.org/10.1002/brb3.2201>
85. Harned M.S., Chapman A.L., Dexter-Mazza E.T. et al. Treating co-occurring Axis I disorders in recurrently suicidal women with borderline personality disorder: A 2-year randomized trial of dialectical behavior therapy versus community treatment by experts // *J Consult Clin Psychol*. – 2008. – Vol. 76 (6). – Pp. 1068–1075. – <https://doi.org/10.1037/a0014044>
86. Drancourt N., Etain B., Lajnef M. et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment // *Acta Psychiatr Scand*. – 2013. – Vol. 127 (2). – Pp. 136–144. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>
87. Berk M., Brnabic A., Dodd S. et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention // *Bipolar Disord*. – 2011. – Vol. 13 (1). – Pp. 87–98. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00889.x>
88. Kostjukova E.G. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1 (data obrashhenija 12.03.2024).
89. Mosolov S.N., Kostjukova E.G. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo // Nacional'noe rukovodstvo. Psihiatrija / pod red. Ju.A. Aleksandrovskogo, G.N. Neznanova. – M.: GJeOTAR-Media, 2018. – S. 704–799.
90. Mosolov S.N., Kostjukova E.G., Ushkalova A.V. i dr. Algoritmy biologicheskoi terapii bipoljarnogo affektivnogo rasstrojstva // *Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2013. – № 4. – S. 31–39.
91. Baldessarini R.J., Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades // *Arch Gen Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57 (2). – Pp. 187–190. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.187>
92. Davis J.M., Janicak P.G., Hogan D.M. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand*. – 1999. – Vol. 100 (6). – Pp. 406–417. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10890.x>
93. Mosolov S.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' profilakticheskogo primenenija karbonata litija, karbamazepina, val'proata natrija pri affektivnyh i shizoaffektivnyh psihozah // *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
94. Garnham J., Munro A., Slaney C. et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study // *J Affect Disord*. – 2007. – Vol. 104. – Pp. 185–190. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
95. Ketter T.A., Wang P.W., Becker O.V. et al. The diverse roles of anticonvulsants in bipolar disorders // *Ann Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 15 (2). – Pp. 95–108. – <https://doi.org/10.1023/a:1024636309185>
96. Kostyukova E.G., Fedotov D.D., Mosolov S.N. Open label randomized 44-weeks comparative study of valproate, lamotrigine and topiramate efficacy and tolerability in bipolar disorder // *European psychiatry*. – 2020. – Vol. 63 (S1). – P. 67. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.5>
97. Muzina D.J., Elhaj O., Gajwani P. et al. Lamotrigine and antiepileptic drugs as mood stabilizers in bipolar disorder // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 2005. – Vol. 426. – Pp. 21–28. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00523.x>

98. Костюкова Е.Г., Рывкин П.В., Алфимов П.В. и др. Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности рисперидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства I типа в течение 24 месяцев // Психиатрия. – 2022. – Vol. 20 (4). – Pp. 14–26. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>
99. Yatham L.N. Atypical antipsychotics for bipolar disorder // *Psychiatr Clin North Am.* – 2005. – Vol. 28 (2). – Pp. 325–347. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsc.2005.01.001>
100. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic // *Am J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155 (1). – Pp. 30–35. – <https://doi.org/10.1176/ajp.155.1.30>
101. Rybakowski J.K., Chlopocka-Wozniak M., Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s // *Bipolar Disord.* – 2001. – Vol. 3 (2). – Pp. 63–67. – <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.030203.x>
102. Frankenburg F.R., Tohen M., Cohen B.M., Lipinski JF Jr. Long-term response to carbamazepine: a retrospective study // *J Clin Psychopharmacol.* – 1988. – Vol. 8 (2). – Pp. 130–132. – PMID: 3372707
103. Post R.M. Sensitization and kindling perspectives for the course of affective illness: toward a new treatment with the anticonvulsant carbamazepine // *Pharmacopsychiatry.* – 1990. – Vol. 23 (1). – Pp. 3–17. – <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014476>
104. Keck P.E. Jr., McElroy S.L. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of anti-manic and mood-stabilizing medications // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63 (4). – Pp. 3–11. – PMID: 11913673
105. Rhee T.G., Olsson M., Nierenberg A.A. 20-Year Trends in the Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder by Psychiatrists in Outpatient Care Settings // *Am J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 177 (8). – Pp. 706–715. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19091000>
106. Practice guideline for the treatment of patients with Bipolar disorder [internet]. American Psychiatric Association [cited 20 March 2018]. – Available at: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf [accessed March 12, 2024].
107. Костюкова Е.Г. Расширение показаний антипсихотиков второго поколения: от шизофрении к биполярному аффективному расстройству // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 3. – С. 29–37. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004>
108. Костюкова Е.Г., Рывкин П.В., Алфимов П.В. и др. Открытое сравнительное РКИ эффективности и безопасности рисперидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства I типа в течение 24 месяцев // Психиатрия. – 2022. – № 20 (4). – Pp. 14–26. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>
109. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Обзор рандомизированных контролируемых исследований атипичных антипсихотиков при длительной терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 2–11.
110. Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Ладзыженский М.Я. Проблемы и новые возможности дифференцированной терапии больных биполярным аффективным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 4. – С. 8–14.
111. Cruz N., Sanchez-Moreno J. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S1461145709990344>
112. Silva M.T., Zimmermann I.R., Galvao T.F., Pereira M.G. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 146. – Pp. 310–318.
113. Van der Loos M.L.M., Mulder P.G.H., Hartong E.G.T.M. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Pp. 223–231. – <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04152>
114. Geddes J.R., Gardiner A., Rendell J. et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2x2 factorial randomized trial // *Lancet Psychiatry.* – 2016. – Vol. 3. – Pp. 31–39. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00450-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00450-2)
115. DelBello M.P., Goldman R., Phillips D. et al. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2017. – Vol. 56. – Pp. 1015–1025. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.10.006>
116. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22. – Pp. 360–371. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
117. Yildiz A., Nikodem M., Vieta E. et al. A network metaanalysis on comparative efficacy and all cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania // *Psychol Med.* – 2015. – Vol. 45. – Pp. 299–317. – <https://doi.org/10.1017/S0033291714001305>
118. Grande I., Vieta E. Pharmacotherapy of acute mania: monotherapy or combination therapy with mood stabilizers and antipsychotics? // *CNS Drugs.* – 2015. – Vol. 29. – Pp. 221–227.
119. Петрова Н.Н., Софронов А.Г. Антипсихотики: от первого к третьему поколению // *Формулы Фармации.* – 2020. – Т. 2 (4). – С. 82–89.
120. Антонович Б.А. Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 34–43. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.92.005>
98. Kostjukova E.G., Ryvkin P.V., Alfimov P.V. i dr. Otkrytoe sravnitel'noe randomizirovanoe issledovanie jeffektivnosti i bezopasnosti risperidona i val'proata natrija dlja vtorichnoj profilaktiki recidivov bipoljarnogo afektivnogo rasstrojstva I tipa v techenie 24 mesjacev // *Pshihatrija.* – 2022. – Vol. 20 (4). – Pp. 14–26. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>
99. Yatham L.N. Atypical antipsychotics for bipolar disorder // *Psychiatr Clin North Am.* – 2005. – Vol. 28 (2). – Pp. 325–347. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsc.2005.01.001>
100. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic // *Am J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155 (1). – Pp. 30–35. – <https://doi.org/10.1176/ajp.155.1.30>
101. Rybakowski J.K., Chlopocka-Wozniak M., Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s // *Bipolar Disord.* – 2001. – Vol. 3 (2). – Pp. 63–67. – <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.030203.x>
102. Frankenburg F.R., Tohen M., Cohen B.M., Lipinski JF Jr. Long-term response to carbamazepine: a retrospective study // *J Clin Psychopharmacol.* – 1988. – Vol. 8 (2). – Pp. 130–132. – PMID: 3372707
103. Post R.M. Sensitization and kindling perspectives for the course of affective illness: toward a new treatment with the anticonvulsant carbamazepine // *Pharmacopsychiatry.* – 1990. – Vol. 23 (1). – Pp. 3–17. – <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014476>
104. Keck P.E. Jr., McElroy S.L. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of anti-manic and mood-stabilizing medications // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63 (4). – Pp. 3–11. – PMID: 11913673
105. Rhee T.G., Olsson M., Nierenberg A.A. 20-Year Trends in the Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder by Psychiatrists in Outpatient Care Settings // *Am J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 177 (8). – Pp. 706–715. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19091000>
106. Practice guideline for the treatment of patients with Bipolar disorder [internet]. American Psychiatric Association [cited 20 March 2018]. – Available at: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf [accessed March 12, 2024].
107. Kostjukova E.G. Rasshirenie pokazanij antipsihotikov vtorogo pokolenija: ot shizofrenii k bipoljarnomu afektivnomu rasstrojstvu // *Sovremennaa Terapija Pshihiceskih Rasstrojstv.* – 2020. – № 3. – S. 29–37. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004>
108. Kostjukova E.G., Ryvkin P.V., Alfimov P.V. i dr. Otkrytoe sravnitel'noe RKI jeffektivnosti i bezopasnosti risperidona i val'proata natrija dlja vtorichnoj profilaktiki recidivov bipoljarnogo afektivnogo rasstrojstva I tipa v techenie 24 mesjacev // *Pshihatrija.* – 2022. – № 20 (4). – Pp. 14–26. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>
109. Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Obzor randomizirovannyh kontroliruemyh issledovanij atipichnyh antipsihotikov pri dliatel'noj terapii bipoljarnogo afektivnogo rasstrojstva // *Sovremennaa Terapija Pshihiceskih Rasstrojstv.* – 2013. – № 1. – S. 2–11.
110. Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Ladyzhenskij M.Ja. Problemy i novye vozmozhnosti differencirovannoj terapii bol'nyh bipoljarnym afektivnym rasstrojstvom // *Sovremennaa Terapija Pshihiceskih Rasstrojstv.* – 2014. – № 4. – S. 8–14.
111. Cruz N., Sanchez-Moreno J. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S1461145709990344>
112. Silva M.T., Zimmermann I.R., Galvao T.F., Pereira M.G. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 146. – Pp. 310–318.
113. Van der Loos M.L.M., Mulder P.G.H., Hartong E.G.T.M. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Pp. 223–231. – <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04152>
114. Geddes J.R., Gardiner A., Rendell J. et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2x2 factorial randomized trial // *Lancet Psychiatry.* – 2016. – Vol. 3. – Pp. 31–39. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00450-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00450-2)
115. DelBello M.P., Goldman R., Phillips D. et al. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2017. – Vol. 56. – Pp. 1015–1025. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.10.006>
116. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22. – Pp. 360–371. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
117. Yildiz A., Nikodem M., Vieta E. et al. A network metaanalysis on comparative efficacy and all cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania // *Psychol Med.* – 2015. – Vol. 45. – Pp. 299–317. – <https://doi.org/10.1017/S0033291714001305>
118. Grande I., Vieta E. Pharmacotherapy of acute mania: monotherapy or combination therapy with mood stabilizers and antipsychotics? // *CNS Drugs.* – 2015. – Vol. 29. – Pp. 221–227.
119. Petrova N.N., Sofronov A.G. Antipsihotiki: ot pervogo k tret'emu pokoleniju // *Formuly Farmacii.* – 2020. – T. 2 (4). – S. 82–89.
120. Antonovich B.A. Primenenie kariprazina pri bipoljarnom afektivnom rasstrojstve // *Sovremennaa Terapija Pshihiceskih Rasstrojstv.* – 2021. – № 1. – S. 34–43. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.92.005>

121. Earley C.L., Burgess M.V., Rekeka L., Dickinson R., Szatmari B., N meth G. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (6). – Pp. 439–448. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
122. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B. et al. Efficacy and safety of Cariprazine in bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disord*. – 2020. – Vol. 22. – Pp. 372–384. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
123. Do A., Keramatian K., Schaffer A., Yatham L. Cariprazine in the Treatment of Bipolar Disorder: Within and Beyond Clinical Trials // *Front Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Art.769897. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.769897>
124. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 15 (226). – Pp. 239–244. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.040>
125. Беккер Р.А., Быкова А.Ю., Быков Ю.В., Морозов П.В. Эффективность, переносимость и безопасность карипразина при расстройствах биполярного спектра // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2021. – № 3. – С. 24–39.
126. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. К вопросу о применении карипразина у больных с биполярным аффективным расстройством: взгляд психондрокринолога // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 2. – С. 33–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
127. Медведев В.Е. Карипразин – современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
128. Асадуллин А.Р., Гасенко К.А. Потенциальная роль антипсихотиков третьего поколения в снижении зависимости у пациентов с биполярным расстройством // *Современная терапия психических расстройств*. – 2023. – № 1. – С. 15–22. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.35.002>
129. Stahl S.M. Mechanism of action of cariprazine // *CNS spectrums*. – 2016. – Vol. 21 (2). – Pp. 123–127. – <https://doi.org/10.1017/S1092852916000043>
130. Stahl S.M., Laredo S., Morrisette D.A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320905752. – <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
131. Насырова Р.Ф. Антипсихотик третьего поколения карипразин как перспективный препарат для терапии депрессивных расстройств // *Современная терапия психических расстройств*. – 2023. – № 2. – С. 21–29. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.86.41.003>
132. Duric V., Banasr M., Franklin T. et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor dependent antidepressant effects in the chronic stress model // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2017. – Vol. 20. – Pp. 788–796. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx038>
133. Papp M., Gruca P., Lasoń-Tyburkiewicz M. et al. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression // *Behav Pharmacol*. – 2014. – Vol. 25. – Pp. 567–574. – <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000070>
134. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
135. Corponi F., Serretti A., Montgomery S. et al. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and metaregression of randomized-controlled trials // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 32. – Pp. 309–318. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000189>
136. De Berardis D., Orsolini L., Iasevoli F. et al. The novel antipsychotic cariprazine (RGH-188): state-of-the-art in the treatment of psychiatric disorders // *Curr Pharm Des*. – 2016. – Vol. 22. – Pp. 5144–5162. – <https://doi.org/10.2174/1381612822666160701084447>
137. Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine // *Trends Pharmacol Sci*. – 2007. – Vol. 28 (4). – Pp. 166–172. – <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.02.006>
138. Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2009. – Vol. 49. – Pp. 327–347. – <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145634>
139. Prickaerts J., Moechars D., Cryns K. et al. Transgenic Mice Overexpressing Glycogen Synthase Kinase 3b: A Putative Model of Hyperactivity and Mania // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26 (35). – Pp. 9022–9029. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5216-05.2006>
140. Kiss B., Némethy Z., Fazekas K. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2010. – Vol. 333 (1). – Pp. 328–340. – <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
141. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (3). – Pp. 284–292. – <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09081>
121. Earley C.L., Burgess M.V., Rekeka L., Dickinson R., Szatmari B., N meth G. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (6). – Pp. 439–448. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
122. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B. et al. Efficacy and safety of Cariprazine in bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disord*. – 2020. – Vol. 22. – Pp. 372–384. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
123. Do A., Keramatian K., Schaffer A., Yatham L. Cariprazine in the Treatment of Bipolar Disorder: Within and Beyond Clinical Trials // *Front Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Art.769897. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.769897>
124. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 15 (226). – Pp. 239–244. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.040>
125. Bekker R.A., Bykova A.Ju., Bykov Ju.V., Morozov P.V. Jeftektivnost' i bezopasnost' kariprazina pri rasstrojstvah bipoljarnogo spektra // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. – 2021. – № 3. – С. 24–39.
126. Gorobec L.N., Litvinov A.V. K voprosu o primenenii kariprazina u bol'nyh s bipoljarnym afektivnym rasstrojstvom: vzgljad psihijendokrinologa // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2022. – № 2. – С. 33–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
127. Medvedev V.E. Kariprazin – sovremennij preparat dlja lechenija shizofrenii i bipoljarnogo rasstrojstva // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
128. Asadullin A.R., Gasenko K.A. Potencial'naja rol' antipsihotikov tret'ego pokolenija v snizhenii zavisimosti u pacientov s bipoljarnym rasstrojstvom // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2023. – № 1. – С. 15–22. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.35.002>
129. Stahl S.M. Mechanism of action of cariprazine // *CNS spectrums*. – 2016. – Vol. 21 (2). – Pp. 123–127. – <https://doi.org/10.1017/S1092852916000043>
130. Stahl S.M., Laredo S., Morrisette D.A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320905752. – <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
131. Nasyrova R.F. Antipsihotik tret'ego pokolenija kariprazin kak perspektivnyj preparat dlja terapii depressivnyh rasstrojstv // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2023. – № 2. – С. 21–29. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.86.41.003>
132. Duric V., Banasr M., Franklin T. et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor dependent antidepressant effects in the chronic stress model // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2017. – Vol. 20. – Pp. 788–796. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx038>
133. Papp M., Gruca P., Lasoń-Tyburkiewicz M. et al. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression // *Behav Pharmacol*. – 2014. – Vol. 25. – Pp. 567–574. – <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000070>
134. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovyx D3-receptorov v mehanizme dejstvija sovremennyh antipsihotikov // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
135. Corponi F., Serretti A., Montgomery S. et al. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and metaregression of randomized-controlled trials // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 32. – Pp. 309–318. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000189>
136. De Berardis D., Orsolini L., Iasevoli F. et al. The novel antipsychotic cariprazine (RGH-188): state-of-the-art in the treatment of psychiatric disorders // *Curr Pharm Des*. – 2016. – Vol. 22. – Pp. 5144–5162. – <https://doi.org/10.2174/1381612822666160701084447>
137. Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine // *Trends Pharmacol Sci*. – 2007. – Vol. 28 (4). – Pp. 166–172. – <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.02.006>
138. Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2009. – Vol. 49. – Pp. 327–347. – <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145634>
139. Prickaerts J., Moechars D., Cryns K. et al. Transgenic Mice Overexpressing Glycogen Synthase Kinase 3b: A Putative Model of Hyperactivity and Mania // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26 (35). – Pp. 9022–9029. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5216-05.2006>
140. Kiss B., Némethy Z., Fazekas K. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2010. – Vol. 333 (1). – Pp. 328–340. – <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
141. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (3). – Pp. 284–292. – <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09081>

Сексуальная дисфункция при применении антидепрессантов у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами (алгоритм ведения и коррекции)

А.И. Салахова, М.И. Ягубов

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В обзорной статье приведены данные, описывающие распространенность, клинические и патогенетические особенности сексуальных дисфункций (СД) на фоне антидепрессивной терапии пациентов с тревожными (ТР) и депрессивными расстройствами (ДР), сравнительные характеристики антидепрессантов (АД) различных групп в отношении риска развития СД, а также методы коррекции СД. Сексуальные дисфункции на фоне антидепрессивной терапии у пациентов с ТР и ДР могут быть связаны как с самим психическим расстройством, так и с приемом АД, в основном селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трициклических антидепрессантов (ТЦА), ингибиторов моноаминоксдазы (ИМАО). Возникновение СД также может быть обусловлено возрастом, полом и гормональным профилем пациента. При применении СИОЗС СД наблюдаются в 70 % случаев, при применении СИОЗСН и ТЦА — в 40–45 % случаев и в менее чем 10 % случаев при приеме АД с другим механизмом действия. Выраженность СД при приеме АД имеет дозозависимый характер и может варьироваться в зависимости от влияния на нейромедиаторы (серотонин, норадреналин, дофамин), индукции высвобождения пролактина из гипофиза, антихолинергических побочных эффектов, ингибирования синтеза оксида азота и особенностями сексуальной жизни. В связи с тем что прием большинства АД может приводить к возникновению СД, целесообразна оценка сексуальной функции (СФ) пациента с использованием специализированных опросников для выбора более благоприятного АД в отношении СФ.

Методы. Статья посвящена обзору, основанному на одном метаанализе, 6 систематических обзорах, 18 обзорах, 7 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), 20 исследованиях, включающих кросс-секционные, параллельные, проспективные, ретроспективные, слепые и открытые исследования, монографии и национальном руководстве по психиатрии, опубликованных с 2017 по январь 2024 г. Поиск данных осуществлялся по названиям, аннотациям и ключевым словам *сексуальная дисфункция, антидепрессанты, депрессивное расстройство, тревожное расстройство (sexual dysfunction, antidepressants, depressive disorder, anxiety disorder)* в базах данных Elibrary и PubMed. Критериями включения были публикации, сообщающие о связи СД с любыми АД, а также с ТР и ДР. Критериями исключения были результаты доклинических исследований. При первичном отборе было найдено 368 публикаций из рецензируемых научных журналов с различными по дизайну исследованиями. Не соответствующие критериям включения публикации были исключены.

Результаты. На основании анализа 55 источников научной литературы было установлено, что СИОЗС обладают наиболее выраженным негативным влиянием на СФ. Антидепрессанты по степени их негативного влияния на СФ и частоте возникновения СД в порядке убывания располагаются следующим образом: сертралин, венлафаксин, циталопрам, пароксетин, флуоксетин, имипрамин, дулоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, мirtазапин, агомелатин, моклобемид. Однако представленные в некоторых источниках данные носят противоречивый характер. Так, по данным одного из систематических обзоров, частота возникновения СД при приеме флувоксамина превышала частоту СД при применении флуоксетина, что противоречило данным других исследований. Аналогичное противоречие встречается и в результатах открытого сравнительного исследования, где указывается, что при приеме флувоксамина СД возникают чаще, чем при приеме сертралина. По данным анализируемых в обзоре исследований, агомелатин, мirtазапин, моклобемид, тразодон, миансерин и вортиоксетин за счет благоприятного их влияния на СФ могут быть назначены и как препараты выбора при наличии СД до начала антидепрессивной терапии, так и в качестве «антидота» в случаях возникновения СД на фоне антидепрессивной терапии. Ведущим фактором, способствующим возникновению СД, является нейромедиатор серотонин. Его ингибирующая активность обусловлена в первую очередь активацией 5-HT₂ и 5-HT₃-рецепторов, которая приводит к изменению сексуального ответа, снижению сексуального желания и задержке оргазма, в том числе в результате ингибирования спинального центра эякуляции. Кроме того, серотонин, воздействуя на автономную нервную систему, включая парасимпатическую, влияет на эрекцию и возбуждение клитора, и симпатическую — влияет на оргазм и эякуляцию.

Вывод. На основании проведенного обзора литературы предложен алгоритм ведения пациентов с ТР и ДР, страдающих СД и нуждающихся в терапии АД, с помощью которого врач-психиатр может выявить СД на разных этапах терапии АД, провести мероприятия по их коррекции, что позволит повысить качество жизни пациентов и их приверженность к лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сексуальная дисфункция, антидепрессанты, депрессивное расстройство, тревожное расстройство

КОНТАКТЫ: Салахова Айгуль Ильхамутдиновна, salakhova.aygul@gmail.com, ORCID: 0009-0005-3959-0655
Ягубов Михаил Ибрагимович, yagubov.m@serbsky.ru, ORCID: 0000-0002-8266-0429

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Салахова А.И., Ягубов М.И. Сексуальная дисфункция при применении антидепрессантов у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами (алгоритм ведения и коррекции) // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 2. — С. 56–67. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Статья выполнена в рамках Государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, НИОКТР № 1240208000061-8 «Разработка диагностического модуля расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов с хронической патологией».

Sexual Dysfunction during Antidepressant Treatment in Patients with Anxiety and Depressive Disorders (Implementation and Correction Algorithm)

A.I. Salakhova, M.I. Yagubov

Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. This review article provides data describing the prevalence, clinical and pathogenetic features of sexual dysfunction (SD) during antidepressant (AD) therapy for patients with anxiety (AnxD) and depressive disorders (DD), comparative characteristics of ADs of various groups in relation to the risk of SD development, as well as methods for SD correction. Sexual dysfunction during AD therapy in patients with DD and AnxD can be associated with both the mental disorder itself and with the use of ADs, mainly selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). The occurrence of SD may also be related to the age, gender and hormonal profile of the patient. When using SSRIs SD is observed in 70 % of cases, when using SNRIs and TCAs — in 40–45 % of cases and in less than 10 % of cases when taking ADs with a different mechanism of action. The severity of SD when taking ADs is dose-dependent and may vary depending on the effect on neurotransmitters (serotonin, norepinephrine, dopamine), induction of prolactin release from the pituitary gland, anticholinergic side effects, inhibition of nitric oxide synthesis and characteristics of sexual life. As the use of most ADs can lead to SD, it is advisable to assess the patient's sexual function (SF) using specialized questionnaires in order to select ADs that are more favourable to SF.

Methods. The review is based on 1 meta-analysis, 6 systematic reviews, 18 reviews, 7 randomized controlled trials, 20 studies including cross-sectional, parallel, prospective, retrospective, blinded and open-label studies, 1 monograph and 1 national psychiatric guideline published from 2017 to January 2024. Data search was carried out using titles, abstracts and keywords *sexual dysfunction, antidepressants, depressive disorder, anxiety disorder* in the Elibrary and PubMed databases. Inclusion criteria were publications reporting an association of SD with any AD medication, as well as with AnxD or DD. Exclusion criteria were results from preclinical studies. The initial screening retrieved 368 publications from peer-reviewed scientific journals with different study designs. Publications that did not meet the inclusion criteria were excluded.

Results. Based on an analysis of 55 scientific literature sources, it was found that SSRIs have the most pronounced negative effect on SF. ADs, according to the degree of their negative impact on SF and the frequency of occurrence of SD, are arranged in descending order as follows: sertraline, venlafaxine, citalopram, paroxetine, fluoxetine, imipramine, duloxetine, escitalopram, fluvoxamine, mirtazapine, agomelatine, moclobemide. However, there are conflicting data in some sources. For example, according to one systematic review, the incidence of SD when taking fluvoxamine exceeded the incidence of SD when using fluoxetine, which contradicted data from other studies. A similar contradiction is found in data from an open comparative study, which indicates that SD occurs more often when taking fluvoxamine than when taking sertraline. According to the studies analyzed in the review, agomelatine, mirtazapine, moclobemide, trazodone, mianserin and vortioxetine, due to their beneficial effect on SF, can be prescribed as drugs of choice in the presence of SD before the start of AD therapy, and as an "antidote" in cases of SD occurrence during AD therapy. The leading factor contributing to SD is the neurotransmitter serotonin. Its inhibitory activity is primarily due to the activation of 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors, which leads to a change in sexual response, decreased sexual desire and delayed orgasm, including through inhibition of the spinal ejaculation center. In addition, serotonin, acting on the autonomic nervous system, including the parasympathetic — affects erection and clitoral arousal, and the sympathetic — affects orgasm and ejaculation.

Conclusion. Based on the literature review, an algorithm for the management of patients with AnxD and DD, suffering from SD, and in need for AD therapy has been proposed, which will enable a psychiatrist to identify SD at different stages of AD therapy, take measures to correct it, thereby improving the quality of life of patients and their adherence to treatment.

KEYWORDS: sexual dysfunction, antidepressants, depressive disorder, anxiety disorder

CONTACTS: Salakhova Aygul Il'khamutdinovna, salakhova.aygul@gmail.com, ORCID: 0009-0005-3959-0655
Yagubov Mikhail Ibragimovich, yagubov.m@serbsky.ru, ORCID: 0000-0002-8266-0429

CITATION: Salakhova A. I., Yagubov M. I. Sexual Dysfunction during Antidepressant Treatment in Patients with Anxiety and Depressive Disorders (Implementation and Correction Algorithm) // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 2. — Pp. 56–67. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.006 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the article was carried out within the framework of the governmental assignment of Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation NIOKTR No. 1240208000061-8 "Development of a diagnostic module for anxiety-depressive spectrum disorders in patients with chronic pathology".

Введение

К 2020 г. основными психическими расстройствами, которые были ведущими причинами глобального бремени, связанного со здоровьем, являлись депрессивные (ДР) и тревожные расстройства (ТР). В местах, наиболее пострадавших от пандемии в 2020 г., наблюдался наибольший рост распространенности ДР и ТР. Во всем мире из-за пандемии COVID-19 случаев регистрации рекуррентного депрессивного расстройства было на 53 млн (27,6 %) больше, чем прогнозировалось в 2020 г., при этом общая распространенность составила 3153 случая на 100 тыс. населения; ТР было диагностировано на 76 млн случаев больше (25,6 %), чем прогнозировалось в 2020 г., а общая распространенность составила 4803 случая на 100 тыс. населения [1].

Зарегистрированные показатели распространенности сексуальной дисфункции (СД) при психических расстройствах составляют 45–93 % для ДР, 33–75 % для ТР [2]. У пациентов с депрессией, которые не принимали антидепрессанты (АД), риск возникновения СД в 2 раза выше, чем у здоровых людей [3]. Чаще всего у пациентов снижается сексуальное желание, возникают проблемы с возбуждением и оргазмом [4].

Вместе с тем селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трициклические антидепрессанты (ТЦА), применяющиеся в лечении ДР и ТР, могут часто вызывать СД [5–7]. В 2019 г. Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендовало информировать всех пациентов о риске индуцированной лечением стойкой СД до начала лечения СИОЗС [8].

Только 20–40 % пациентов с сексуальными побочными эффектами, вызванными приемом АД, спонтанно сообщают об этом, в то время как число пациентов с СД достигает до 60–80 %, когда их опрашивают в более структурированной беседе [9, 10].

Цель данного нарративного обзора — анализ литературных данных об особенностях СД при применении антидепрессивной терапии у пациентов с ДР и ТР и методах их коррекции.

Материалы и методы

Поиск данных осуществлялся по названиям, аннотациям и ключевым словам *сексуальная дисфункция, антидепрессанты, депрессивное расстройство, тревожное расстройство (sexual dysfunction, antidepressants, depressive disorder, anxiety disorder)* в базах данных Elibray и PubMed. При первичном отборе было найдено 368 публикаций. Критериями включения были публикации, сообщающие о связи СД с любыми АД, а также с ТР и ДР. Исследования могли иметь любой дизайн; должны были быть опубликованы в рецензируемых научных журналах. Критериями исключения были результаты доклинических исследований. Из первоначально идентифицированных результатов поиска были включены в обзор один метаанализ, 6 систематических

обзоров, 18 обзоров, 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), 20 исследований, включающих кросс-секционные, параллельные, проспективные, ретроспективные, слепые и открытые исследования, одна монография и одно национальное руководство по психиатрии, опубликованные с 2017 по январь 2024 г.

Результаты

Распространенность и степень выраженности СД в разных исследованиях различна, что затрудняет составление четкого представления об их профиле у отдельных препаратов. Такая вариативность может быть обусловлена различиями в типах и сроках проведения исследований. Как правило, в исследованиях, в которых проспективно оценивают сексуальную функцию (СФ) в течение более 6 месяцев с использованием опросников, сообщается о более высоких показателях неблагоприятных сексуальных эффектов, чем в исследованиях, основанных на спонтанных отчетах пациентов, краткой клинической оценке без опросника [11] или перекрестном анализе [12]. СИОЗС относятся к средствам с наибольшим количеством побочных эффектов сексуального характера [9, 13]. Побочные эффекты АД в виде СД ухудшают качество жизни пациентов, а в некоторых случаях приводят к усилению депрессивной и тревожной симптоматики и нарушению соблюдения режима лечения [14, 15]. Согласно параллельному исследованию с участием пациентов, принимающих АД, 75 из 344 пациентов (22 %) рассматривали возможность прекращения лечения из-за СД [16].

По данным систематического обзора, проведенного в период с 2014 по июнь 2021 г., применение СИОЗС ассоциируется с 70 % случаев СД, СИОЗСН и ТЦА — с 40–45 %, а АД с другим механизмом действия — менее 10 % (частота, схожая с частотой при приеме плацебо) [17].

В систематическом обзоре с сетевым метаанализом, посвященном РКИ и обсервационным исследованиям, проведенным с 1980 по октябрь 2020 г. с участием более 1000 человек, СД при применении циталопрама возникали у 72,7 % пациентов, пароксетина — 70,7 %, венлафаксина — 67,3 %, сертралина — 62,9 % флувоксамина — 62,3 %, флуоксетина — 57,7 %, эсциталопрама — 37 %, миртазапина — 24,4 %, дулоксетина — 23,4 % и моклобемида — 3,9 % [12].

Согласно метаанализу, в который были включены данные 63 исследований (58 РКИ, 5 обсервационных исследований) с участием более 7000 пациентов, при приеме имипрамина СД развивается чаще, чем при приеме плацебо, но реже, чем при применении циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина и венлафаксина [11]. В систематическом обзоре, включающем 8 РКИ с участием 1781 пациента, авторы сообщали, что частота СД, связанная с амитриптилином, фактически ниже, чем частота СД, связанная с другими ТЦА, при этом применение амитриптилина с точки зрения влияния на СФ безопаснее у женщин, чем у мужчин [18]. Однако по данным критического обзора, включающего 48 обзоров,

38 РКИ, 9 исследований «случай — контроль», 23 открытых исследования, 19 исследований клинических случаев, 20 других статей, опубликованных в период с 1982 по февраль 2013 г., сообщалось, что среди ТЦА amitriptilin, clomipramin и imipramin чаще, чем другие АД, приводили к снижению желаний, нарушению лубрикации, отсроченной эякуляции и оргазму [19]. В РКИ, проведенном у 33 пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством, было обнаружено, что все пациенты, принимавшие clomipramin, испытывали полную или частичную аноргазмию [20]. Аналогичные данные были получены в другом рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном с участием 30 мужчин с преждевременной эякуляцией, где применение clomipramin вызывало более выраженные трудности достижения оргазма и пролонгацию полового акта, чем применение пароксетина [21].

В вышеупомянутом метаанализе также было указано, что частота возникновения СД при применении моклобемида, агомелатина и мirtазапина не выше, чем при применении плацебо [11], и согласно неинтервенционному проспективному открытому сравнительному постмаркетинговому наблюдательному исследованию, в котором приняли участие 368 пациентов, при применении моклобемида (селективного ИМАО) наблюдалась аналогичная с флуоксетином, флувоксамином, сертралином и пароксетином антидепрессивная эффективность, но более чем в 10 раз реже развивалась СД (1,9 % по сравнению с 21,6 %) [22].

Проявления СД при приеме АД различаются в зависимости от механизма фармакологического действия. Согласно данным вышеуказанного систематического обзора, СД при приеме amitriptilina проявляются эректильной дисфункцией (ЭД), нарушением эякуляции у мужчин и расстройством либидо у женщин. Также была выявлена линейная связь между СД, нарушением сна и тошнотой. Возникновение этих побочных эффектов может быть предвестником риска развития СД при лечении amitriptilinoм [18].

Согласно обзору, включающему 33 статьи, снижение генитальной чувствительности служит наиболее частым побочным явлением, которое может возникнуть даже после приема первой дозы СИОЗС, наряду со снижением полового влечения, ЭД, уменьшением лубрикации, оргазмической дисфункцией, задержкой семяизвержения и снижением чувствительности сосков [23]. В систематическом обзоре, включающем РКИ длительностью не менее 5 недель с участием более 7000 пациентов, было показано, что по сравнению с другими СИОЗС вероятность развития эякуляторной дисфункции наиболее высока при приеме пароксетина [24]. По данным другого обзора, сертралин, циталопрам и пароксетин оказывают негативное влияние на все проявления сексуальности у 70 % пациентов, а у остальных 30 % страдают лишь отдельные фазы сексуальной реакции [14]. Флувоксамин в основном влияет на фазу желаний и возбуждения, приводя к ЭД и проблемам с лубрикацией, а эсциталопрам в основном подавляет оргазмическую функцию [13, 15].

Согласно перекрестному наблюдательному исследованию с участием 6297 пациентов, получавших монотерапию АД, прием венфлаксина также часто сопровождался (36–43 % случаев) побочными эффектами, связанными с репродуктивной системой, как правило, снижением либидо, проблемами с возбуждением и оргазмом [25]. В других исследованиях также было указано, что прием венфлаксина вызывает болезненную эякуляцию [26], гиперсексуальность, гинекомастию [27], масталгию [28] и галакторею [29, 30].

В анализируемой литературе приводятся различные стратегии по коррекции СД, возникающих при приеме АД. По данным обзора, включающего 116 статей, в том числе 46 обзоров (из них 12 метаанализов), 19 экспериментальных исследований и 34 наблюдательных исследования, 4 поперечных и перекрестных исследования с участием 431 пациента с СД, развившейся после терапии АД, у большинства пациентов (80 %) после 6 месяцев лечения не наблюдалось никакого улучшения [31]. Однако по данным РКИ с участием 1096 пациентов, принимавших хотя бы одну дозу венфлаксина либо флуоксетина, побочные эффекты исчезали после 6 месяцев терапии у 80 % пациентов [32]. Помимо этого, согласно исследованию, основанному на самоотчете при телефонном опросе, у 23 из 532 участников исследования (4,3 %) СД сохранялись даже после прекращения приема АД. Самыми частыми неблагоприятными предикторами сохранения СД после прекращения приема АД являются женский пол, депрессивные симптомы (предполагающие неполную ремиссию), прием СИОЗС и снижение генитальной чувствительности [25, 33].

Согласно обзору, включающему 116 статей, в том числе 46 обзоров (из них 12 метаанализов), 19 экспериментальных исследований и 34 наблюдательных исследования, 4 поперечных и перекрестных исследования, в случаях наличия проблемы с заторможенным оргазмом могут помочь так называемые каникулы от препаратов. При этом лечение СИОЗС приостанавливают или уменьшают дозу препаратов вдвое за 1–2 дня до планируемой сексуальной активности. Однако такой подход не рекомендуется при приеме флуоксетина по причине его длительного периода полувыведения. Период полувыведения у флуоксетина может составлять более 14 дней, поэтому отмена препарата на 1–2 дня не способствует восстановлению сексуальных реакций [31]. Такая тактика может быть эффективной у пациентов, принимающих пароксетин и сертралин, которые имеют более короткий период полувыведения по сравнению с флуоксетином (16–24 и 22–36 ч соответственно). Однако ряд исследователей не рекомендует применять лекарственные каникулы, поскольку увеличивается риск прекращения лечения и развития абстинентного синдрома вследствие отмены препарата [34].

В одном из обзоров показано снижение выраженности СД при переходе с циталопрама, сертралина и пароксетина на вортиоксетин (5–20 мг/сут) [10]. По результатам ряда открытых исследований была показана потенциальная эффективность мirtазапина (15–45 мг/сут)

в качестве дополнительного средства, способствующего уменьшению СД, связанной с приемом СИОЗС [35–37]. В двух открытых исследованиях, в которых принял участие 31 пациент с СД, вызванной АД, отмечалось улучшение СФ при применении миансерина. В исследовании с участием мужчин с СД, развившейся вследствие приема СИОЗС, дополнительное применение миансерина (15 мг/сут) привело к заметному улучшению СФ у 9 из 15 (60 %) участников [38], а в исследовании с добавлением миансерина у женщин с СД, вызванной АД, в 10 из 16 случаев также восстанавливалось сексуальное желание, возбуждение, оргазм и удовлетворенность [39].

Имеющиеся исследования по применению тразодона для лечения СД имеют неоднозначные результаты. Тразодон, не будучи официально зарегистрированным для применения в урологической практике, используется для лечения пациентов с ЭД и иногда назначается не по показаниям [40]. Согласно обзору, включавшему все доступные статьи об использовании тразодона с 1970 по 2012 г., отмечалась положительная эффективность тразодона при СД, связанной с приемом СИОЗС [41]. В 4-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 34 мужчин с ЭД без серьезных органических изменений тразодон не отличался от плацебо, однако половина испытуемых нарушала режим дозирования, пропуская прием лекарственного препарата [42]. В открытом исследовании продолжительностью 4 недели дополнительное назначение тразодона (50–100 мг/сут) к существующей схеме лечения СИОЗС способствовало улучшению СФ за счет повышения либидо (как у мужчин, так и у женщин) и улучшения эрекции [43, 44].

Согласно 8-недельному двойному слепому плацебо-контролируемому исследованию, в котором приняли участие 12 амбулаторных пациентов муж-

ского пола, страдающих психогенной ЭД без каких-либо других психических расстройств, прием моклобемида (450–600 мг/сут) также улучшал эректильную функцию [45].

Согласно РКИ, в котором приняли участие 52 женщины с СД, развившейся на фоне приема СИОЗС, физическая активность перед сексуальной близостью увеличивает половое влечение [46]. Есть данные о позитивном эффекте использования лубрикантов у женщин с проблемами возбуждения и болью во время полового акта [31, 47].

По имеющимся данным, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) могут оказаться эффективными у мужчин с расстройством эрекции [47]. Согласно данным 8-недельного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования в параллельных группах с участием 98 женщин с СД, вызванной СИОЗС, ингибиторы ФДЭ-5 оказались эффективными у женщин с оргазмической дисфункцией [48].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 12 недель с участием 44 женщин оценивалось влияние на либидо и СФ низких доз тестостерона (пластырь, доставляющий 300 мкг тестостерона/сут) у женщин с потерей либидо, вызванной лечением СИОЗС или СИОЗСН. У исследуемых, несмотря на незначительное усиление либидо, отмечалось увеличение частоты сексуальной активности [49].

Когнитивно-поведенческая терапия и сексологическое консультирование также могут быть эффективными методами оказания помощи пациентам с сексуальными побочными эффектами на фоне антидепрессивной терапии [23, 47]. Результаты исследований частоты возникновения СД при приеме АД представлены в таблице.

Таблица. Результаты исследований частоты возникновения сексуальной дисфункции при приеме антидепрессантов

Table. Results of studies on the incidence of sexual dysfunction during antidepressant treatment

Исследование	Дизайн исследования	Количество участников	Длительность терапии	Исследуемый антидепрессант	Частота СД
Montejo и соавт., 2019 [9]	Поперечное исследование	2163	8 недель	1. Пароксетин	1. Муж. – 80 %, жен. – 85,8 %
				2. Сертралин	2. Муж. – 81,2 %, жен. – 78,9 %
				3. Флуоксетин	3. Муж. – 74,1 %, жен. – 85,3 %
				4. Циталопрам	4. Муж. – 87,8 %, жен. – 88,1 %
				5. Венлафаксин	5. Муж. – 86,6 %, жен. – 80,5 %
				6. Дулоксетин	6. Муж. – 88,4 %, жен. – 85 %
				7. Миртазапин	7. Муж. – 47,1 %, жен. – 43,8 %
				8. Агомелатин	8. Муж. – 20 %, жен. – 51,9 %
				9. ТЦА	9. Муж. – 92,9 %, жен. – 80 %
				10. Кломипрамин	10. Муж. – 100 %, жен. – 77,8 %

Продолжение таблицы

Исследование	Дизайн исследования	Количество участников	Длительность терапии	Исследуемый антидепрессант	Частота СД
Jacobsen и соавт., 2020 [10]	Обзор, включающий многоцентровое рандомизированное двойное слепое прямое исследование	447 участников, получавших ранее СИОЗС (циталопрам, пароксетин, сертралин), имеющих СД	8 недель	Вортиоксетин 10–20 мг/сут Эсциталопрам 10–20 мг/сут	Улучшение СФ наблюдалось: у мужчин при переходе с циталопрама на вортиоксетин, у женщин – с сертралина на вортиоксетин (количество не указано)
Serreti и соавт., 2009 [11]	Метаанализ, включающий открытые, перекрестные и ретроспективные исследования	7743	4–12 недель	1. Моклобемид 2. Агомелатин 3. Миртазапин 4. Флувоксамин 5. Эсциталопрам 6. Дулоксетин 7. Имипрамин 8. Флуоксетин 9. Пароксетин 10. Циталопрам 11. Венлафаксин	1. 4 % 2. 4 % 3. 24 % 4. 26 % 5. 37 % 6. 42 % 7. 44 % 8. 70 % 9. 71 % 10. 79 % 11. 80 %
Reichenpfader и соавт., 2014 [12]	Систематический обзор	1022	6 недель	1. Циталопрам 2. Дулоксетин 3. Флуоксетин 4. Флувоксамин 5. Миртазапин 6. Пароксетин 7. Сертралин 8. Венлафаксин	1. 72,7 % 2. 23,4 % 3. 57,7 % 4. 62,3 % 5. 24,4 % 6. 70,7 % 7. 62,9 % 8. 67,3 %
Chen и соавт., 2018 [18]	Систематический обзор, включающий 8 РКИ	1781 (269 муж. и 416 жен. принимали amitriptilin; 164 муж. и 254 жен. – плацебо; 281 муж. и 397 жен. – другие ТЦА)	4–8 недель	1. Amitriptilin 2. Плацебо 3. Другие ТЦА	1. Муж. – 11,9 % жен. – 1,7 % 2. Муж. – 4,9 % жен. – 4,3 % 3. Муж. – 11,4 % жен. – 1,8 %
Monteiro и соавт., 1987 [20]	Двойное слепое контролируемое исследование	33 (24 принимали кломипрамин, 9 – плацебо)	35 недель	Кломипрамин	100 %
Waldinger и соавт., 2004 [21]	Рандомизированное двойное слепое исследование	30 мужчин с преждевременной эякуляцией	8 недель	1. Кломипрамин 25 мг 2. Пароксетин 20 мг	1. Задержка эякуляции в 4,05 раза 2. Задержка эякуляции в 1,41 раза
Philipp и соавт., 2000 [22]	Неинтервенционное проспективное открытое сравнительное постмаркетинговое наблюдательное исследование	268	6 месяцев	1. Моклобемид 2. Флуоксетин 3. Пароксетин 4. Флувоксамин 5. Сертралин	1. 1,9 % 2. 28,6 % 3. 20,8 % 4. 20 % 5. 17,8 %
Trinchieri и соавт., 2021 [24]	Систематический обзор, включающий 41 РКИ	Более 7000 пациентов	5 недель	Пароксетин Другие СИОЗС	Пароксетин чаще вызывает эякуляторную дисфункцию, чем другие СИОЗС
Clayton и соавт., 2002 [25]	Перекрестное наблюдательное исследование	6297 участника (муж. – 1763, жен. – 4534), получавших АД	Не указано	Венлафаксин СИОЗС (пароксетин, сертралин, циталопрам, флуоксетин), миртазапин	36–43 % СД при приеме венлафаксина, СИОЗС и миртазапина
Gelenberg и соавт., 2013 [32]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое многофазное исследование	1096	12 месяцев	1. Венлафаксин 75–300 мг/сут 2. Флуоксетин 20–60 мг/сут	1. У 44,8 % СД возникла в начале приема препарата, через 6 месяцев терапии СФ восстановилась у 84,2 % из них 2. У 52,9 % СД возникла в начале приема препарата, через 6 месяцев терапии СФ восстановилась у 88,9 % из них

Исследование	Дизайн исследования	Количество участников	Длительность терапии	Исследуемый антидепрессант	Частота СД
Ben-Sheetrit и соавт., 2015 [33]	Ретроспективное исследование данных, полученных в онлайн-опросе	532	Не указано	Эсциталопрам Циталопрам Флуоксетин Сертралин Венлафаксин Пароксетин	У 4,3 % пациентов после прекращения терапии АД сохранялась стойкая СД
Atmаса и соавт., 2011 [35]	Ретроспективное наблюдательное исследование	20	8 недель	Миртазапин 15–45 мг/сут	Улучшение СФ (количество не указано)
Osvath и соавт., 2007 [36]	Проспективное наблюдательное неинтервенционное исследование	102 пациента с СД, обусловленной приемом АД, в большинстве случаев СИОЗС	6 месяцев	Миртазапин 30–45 мг/сут	К концу 1-го мес. СД сохранилась у 61 %, к концу 3-го мес. — у 27 %, к концу 6-го мес. — у 24 %
Ozmenler и соавт., 2008 [37]	Открытое исследование	33 пациента с СД, обусловленной приемом СИОЗС	8 недель	Миртазапин 15-мг/день в течение первой недели и 30 мг/день на протяжении всего оставшегося периода исследования	В 48,5 % случаев восстановление СФ
Aizenberg и соавт., 1997[38]	Открытое исследование	15 мужчин с СД, обусловленной приемом СИОЗС	3–4 недели	Миансерин 15 мг/сут	В 60 % случаев — значимое улучшение СФ; в 13,3 % — частичное улучшение; в 26,7 % — отсутствие улучшения
Aizenberg и соавт., 1999 [39]	Открытое исследование	16 женщин с СД, обусловленной приемом СИОЗС	3 недели	Миансерин 15 мг/сут	В 66,6 % случаев — значимое улучшение СФ
Enzlin и соавт., 2000 [42]	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное двухцентровое исследование	34 мужчины с ЭД без серьезных органических изменений	4 недели	Тразодон 200 мг/сут Плацебо	Тразодон не отличался от плацебо, однако половина испытуемых нарушала режим дозирования, пропуская прием лекарственного препарата
Stryjer и соавт., 2009 [44]	Открытое исследование	15 пациентов с СД (муж. — 9, жен. — 6), принимающих СИОЗС (пароксетин, флуоксетин, циталопрам, флувоксамин, сертралин)	4 недели	Тразодон 50–100 мг/сут добавлялик СИОЗС	Значительное улучшение СФ у всех испытуемых (количество не указано)
Mapп и соавт., 2001 [45]	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	12 мужчин, страдающих психогенной ЭД	8 недель	Моклобемид 450–600 мг/сут Плацебо	Прием моклобемид улучшает СФ (количество не указано)
Clayton и соавт., 2014 [50]	Параллельное исследование, телефонный опрос	344 пациента, принимающих АД	Не указано	Флуоксетин Сертралин Пароксетин Венлафаксин Циталопрам	22 % сообщили о несоблюдении режима лечения по причине «неспособности достичь оргазма» и «потери интереса к сексу»

Примечания. Соавт. — соавторы; ТЦА — трициклические антидепрессанты; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СД — сексуальная дисфункция; АД — антидепрессанты; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ЭД — эректильная дисфункция; СФ — сексуальная функция; муж. — мужчины; жен. — женщины.

Обсуждение

Сексуальная дисфункция у пациентов с ДР и ТР может быть обусловлена как симптомами ДР и ТР, так и приемом антидепрессивной терапии. Частота возникновения СД различна в зависимости от механизма их фармакологического действия (СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА и АД с другим механизмом действия).

Сексуальная реакция централизованно модулируется возбуждающими и тормозными нейромедиаторными системами. Дофамин способствует возникновению желаний и субъективного возбуждения, а норадреналин усиливает сексуальное возбуждение и стимулирует оргазм, чему также способствует окситоцин. Серотонин играет важную роль тормозного нейромедиатора, подавляя дофаминергические и норадренергические влияния на сексуальный ответ и снижая сексуальное желание, способность к оргазму, в том числе за счет ингибирования спинального центра эякуляции [51, 52].

Считается, что ингибирующая активность серотонина обусловлена в первую очередь активацией 5-НТ₂- и 5-НТ₃-рецепторов, что приводит к увеличению концентрации серотонина и, соответственно, к изменению сексуального ответа, поэтому препараты, блокирующие вышеупомянутые рецепторы, т. е. противодействующие их активации (соответственно, и увеличению концентрации серотонина), такие как миртазапин, не оказывают негативного влияния на СФ [43]. И наоборот, возбуждающий эффект через активацию 5-НТ_{1А}-рецепторов связан с повышением сексуальной активности и облегчением эякуляции [19, 51]. Серотонин, в свою очередь, воздействует на вегетативную нервную систему, в частности на парасимпатическую, влияя на эрекцию и возбуждение клитора, и на симпатическую, влияя на оргазм и эякуляцию. Кроме того, за счет антихолинергического действия и периферического эффекта оксида азота в периферическом сосудистом русле, повышая риск развития ЭД и нарушения лубрикации [7, 9].

Выраженность СД при приеме АД носит дозозависимый характер и может варьироваться в зависимости от влияния на нейромедиаторы (серотонина, норадреналина, дофамина), индукции высвобождения пролактина из гипофиза, снижения уровня тестостерона, антихолинергических побочных эффектов, ингибирования синтеза оксида азота и особенностей половой жизни [53, 54]. Сексуальные побочные эффекты при приеме АД нередко сохраняются после прекращения их приема. Точная причина этого явления в настоящее время неясна. В литературном обзоре авторы связывают это с ингибированием 5-НТ_{1А}-рецептора, серотонинергической нейротоксичностью и повреждением аксонов, гормональными изменениями как в центральной, так и в периферической нервной системе вследствие взаимодействия с дофамином, тестостероном и окситоцином, а также с транзиторной трансдукцией ионных каналов рецепторного потенциала, которая отвечает за чувствительность кожи [23].

Антидепрессанты по степени их негативного влияния на СФ и частоте возникновения СД можно расположить в порядке убывания следующим образом: сертралин, венлафаксин, циталопрам, пароксетин, флуоксетин, имипрамин, дулоксетин, эсциталопрам и флувоксамин. Вариативность имеющихся данных по распространенности СД может быть обусловлена тем, что в проспективных исследованиях, где СФ оценивают в течение более 6 месяцев с использованием опросников, сообщается о более высоких показателях неблагоприятных сексуальных эффектов, чем в исследованиях, основанных на спонтанных отчетах пациентов, краткой клинической оценке без опросника [11] или перекрестном анализе [12], что указывает на целесообразность использования в клинической практике структурированных опросников для своевременного выявления СД и их коррекции.

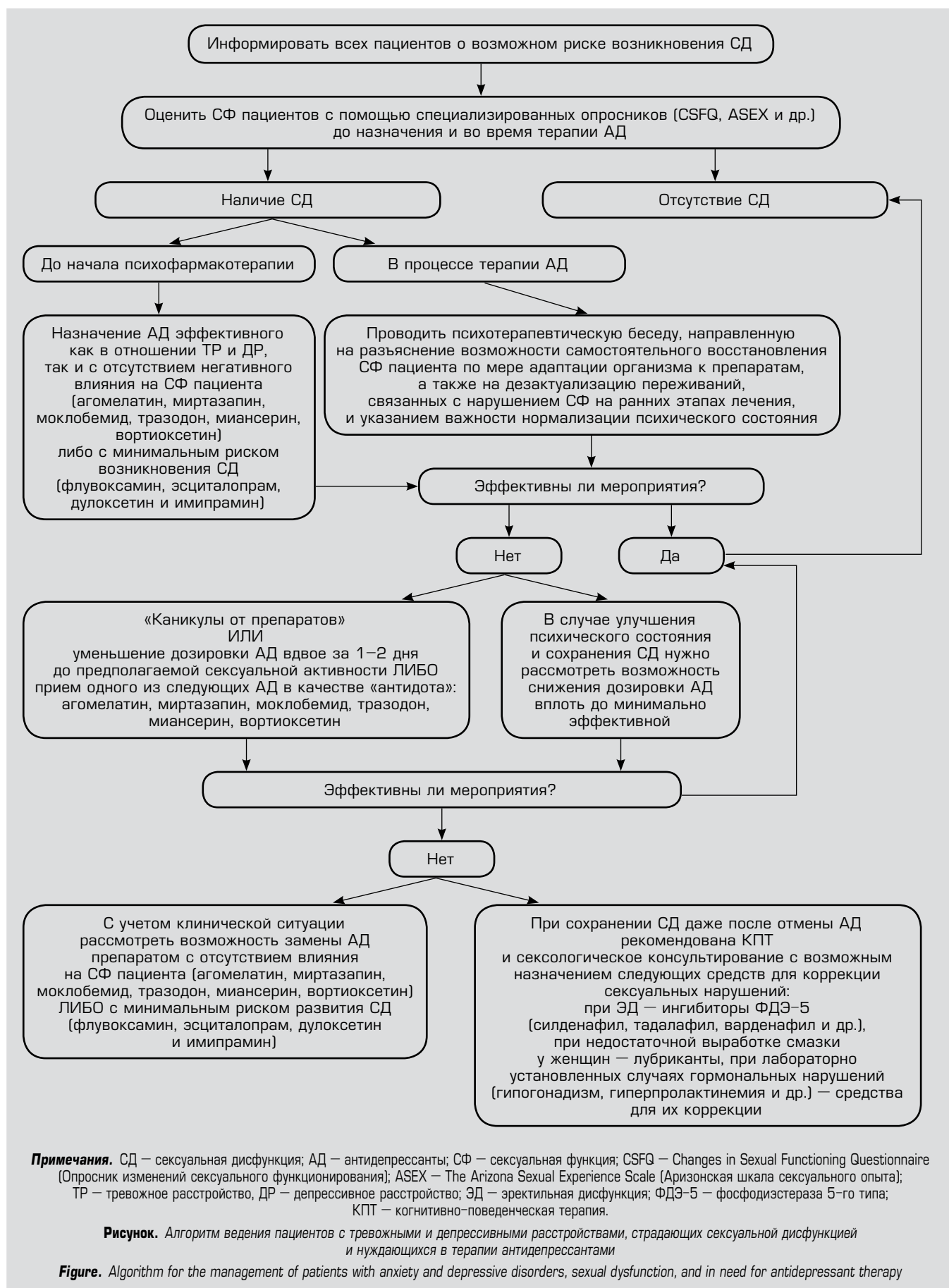
Ограничением данного обзора является то, что найденные исследования разнородны по качеству, дизайну, однородности выборок, группам сравнения, методам оценки результатов, что не позволяет провести систематический обзор с метаанализом.

Заключение

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что прием АД в большинстве своем сопровождается возникновением СД, среди которых СИОЗС обладают наиболее выраженным негативным влиянием на СФ, что может приводить к ухудшению качества жизни пациентов, усилению депрессивной и тревожной симптоматики и нарушению комплаенса.

При лечении пациентов с ТР и ДР АД рекомендуется придерживаться следующего алгоритма действий (см. рисунок).

1. Информировать всех пациентов о возможном риске возникновения СД.
2. Оценивать СФ пациентов с помощью специализированных опросников до назначения и во время терапии АД (Опросник изменений сексуального функционирования — Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) [55], Аризонская шкала сексуального опыта — The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) [56] и др.).
3. При наличии СД до начала психофармакотерапии целесообразно назначать АД, эффективный как в отношении ТР и ДР, так и с отсутствием негативного влияния на СФ пациента (агомелатин, миртазапин, моклобемид, тразодон, миансерин, вортиоксетин) либо с минимальным риском возникновения СД (флувоксамин, эсциталопрам, дулоксетин и имипрамин) [50, 57].
4. При возникновении у пациента СД в процессе терапии АД необходимо проводить психотерапевтическую беседу, направленную на разъяснение возможности самостоятельного восстановления СФ пациента по мере адаптации организма к препаратам, а также на дезактуализацию переживаний, связанных с нарушением СФ на ранних этапах лечения, и указанием важности нормализации психического состояния.



5. При сохранении СД могут быть рекомендованы «каникулы от препаратов» или уменьшение дозировки АД вдвое за 1–2 дня до предполагаемой сексуальной активности либо прием одного из следующих АД в качестве «антидота»: агомелатин, миртазапин, моклобемид, тразодон, миансерин, вортиоксетин [50, 57].

6. В случае улучшения психического состояния и сохранения СД нужно рассмотреть возможность снижения дозировки АД вплоть до минимально эффективной [50, 57].

7. При неэффективности вышеперечисленных мероприятий с учетом клинической ситуации необходимо рассмотреть возможность замены АД препаратом с отсутствием влияния на СФ пациента (агомелатин, миртазапин, моклобемид, тразодон, миансерин, вортиоксетин) [10, 12, 31] либо с минимальным риском развития СД (флувоксамин, эсциталопрам, дулоксетин и имипрамин) [50, 57].

8. При сохранении СД даже после отмены АД рекомендована когнитивно-поведенческая терапия и сексологическое консультирование с возможным назначением следующих средств для коррекции сексуальных нарушений: при ЭД — ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил, варденафил и др.), при недостаточной выработке смазки у женщин — лубриканты, при лабораторно установленных случаях гормональных нарушений (гипогонадизм, гиперпролактинемия и др.) — средства для их коррекции [23, 47–49].

На основании материалов настоящего обзора авторы предлагают применять вышеприведенный алгоритм ведения пациентов с ТР и ДР, страдающих СД и нуждающихся в терапии АД, с помощью которого врач-психиатр может выявить СД на разных этапах терапии АД, провести мероприятия по их коррекции, что позволит повысить качество жизни пациентов и их приверженность к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Santomauro D.F., Mantilla Herrera Ana M., Shadid J. et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398 (10312). – Pp. 1700–1712. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Herder T., Spoelstra S.K., Peters A.W.M. et al. Sexual dysfunction related to psychiatric disorders: a systematic review // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2023. – Vol. 20 (7). – Pp. 965–976. – <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad074>
- Montejo A.L., Montejó L., Baldwin D.S. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (1). – Pp. 3–11. – <https://doi.org/10.1002/wps.20509>
- Kennedy S.H., Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 29 (2). – Pp. 157–164. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31819c76e9>
- Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. – М.: Артинфо Паблшинг, 2007. – 64 с.
- AlBreiki M., AlMaqbal M., AlRisi K. et al. Prevalence of antidepressant-induced sexual dysfunction among psychiatric outpatients attending a tertiary care hospital // *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*. – 2020. – Vol. 25 (1). – Pp. 55–60. – <https://doi.org/10.17712/nsj.2020.1.20190058>
- Alizadeh A., Farnam F., Raisi F. et al. Prevalence of and Risk Factors for Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder: A Population-Based Study of Iranian Women // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2019. – Vol. 16 (7). – Pp. 1068–1077. – <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.04.019>
- Reisman Y. Post-SSRI sexual dysfunction // *BMJ*. – 2020. – Vol. 368 (754). – Pp. 1–2. – <https://doi.org/10.1136/bmj.m754>
- Montejo A., Calama J., Rico-Villademoros F. et al. A real-world study on antidepressant-associated sexual dysfunction in 2144 outpatients: The salsex I study // *Archives of sexual behavior*. – 2019. – Vol. 48 (3). – Pp. 923–933. – <https://doi.org/10.1007/s10508-018-1365-6>
- Jacobsen P.L., Nomikos G.G., Zhong W. et al. Clinical implications of directly switching antidepressants in well-treated depressed patients with treatment-emergent sexual dysfunction: a comparison between vortioxetine and escitalopram // *CNS Spectrums*. – 2020. – Vol. 25 (1). – Pp. 50–63. – <https://doi.org/10.1017/S1092852919000750>
- Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 29 (3). – Pp. 259–266. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a5233f>
- Reichenpfader U., Gartlehner G., Morgan L.C. et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: Results from a Systematic Review with Network Meta-Analysis // *Drug Safety*. – 2014. – Vol. 37 (1). – Pp. 19–31. – <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0129-4>
- Lew-Starowicz M., Giraldi A. Impact of psychotropic medications on sexual functioning // *Lew-Starowicz M., Giraldi A. Psychiatry and sexual medicine, a comprehensive guide for clinical practitioners*. – Cham: Springer, 2021. – Art. 358. – <https://doi.org/10.1007/978-3-030-52298-8>
- Baldwin D.S., Manson C., Nowak M. Impact of antidepressant drugs on sexual function and satisfaction // *CNS Drugs*. – 2015. – Vol. 29 (11). – Pp. 905–913. – <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0294-3>
- Santomauro D.F., Mantilla Herrera Ana M., Shadid J. et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398 (10312). – Pp. 1700–1712. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Herder T., Spoelstra S.K., Peters A.W.M. et al. Sexual dysfunction related to psychiatric disorders: a systematic review // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2023. – Vol. 20 (7). – Pp. 965–976. – <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad074>
- Montejo A.L., Montejó L., Baldwin D.S. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (1). – Pp. 3–11. – <https://doi.org/10.1002/wps.20509>
- Kennedy S.H., Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 29 (2). – Pp. 157–164. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31819c76e9>
- Mosolov S.N. Trevozhnye i depressivnye rasstrojstva: komorbidnost' i terapija. – M.: Artinfo Publishing, 2007. – 64 s.
- AlBreiki M., AlMaqbal M., AlRisi K. et al. Prevalence of antidepressant-induced sexual dysfunction among psychiatric outpatients attending a tertiary care hospital // *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*. – 2020. – Vol. 25 (1). – Pp. 55–60. – <https://doi.org/10.17712/nsj.2020.1.20190058>
- Alizadeh A., Farnam F., Raisi F. et al. Prevalence of and Risk Factors for Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder: A Population-Based Study of Iranian Women // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2019. – Vol. 16 (7). – Pp. 1068–1077. – <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.04.019>
- Reisman Y. Post-SSRI sexual dysfunction // *BMJ*. – 2020. – Vol. 368 (754). – Pp. 1–2. – <https://doi.org/10.1136/bmj.m754>
- Montejo A., Calama J., Rico-Villademoros F. et al. A real-world study on antidepressant-associated sexual dysfunction in 2144 outpatients: The salsex I study // *Archives of sexual behavior*. – 2019. – Vol. 48 (3). – Pp. 923–933. – <https://doi.org/10.1007/s10508-018-1365-6>
- Jacobsen P.L., Nomikos G.G., Zhong W. et al. Clinical implications of directly switching antidepressants in well-treated depressed patients with treatment-emergent sexual dysfunction: a comparison between vortioxetine and escitalopram // *CNS Spectrums*. – 2020. – Vol. 25 (1). – Pp. 50–63. – <https://doi.org/10.1017/S1092852919000750>
- Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 29 (3). – Pp. 259–266. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a5233f>
- Reichenpfader U., Gartlehner G., Morgan L.C. et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: Results from a Systematic Review with Network Meta-Analysis // *Drug Safety*. – 2014. – Vol. 37 (1). – Pp. 19–31. – <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0129-4>
- Lew-Starowicz M., Giraldi A. Impact of psychotropic medications on sexual functioning // *Lew-Starowicz M., Giraldi A. Psychiatry and sexual medicine, a comprehensive guide for clinical practitioners*. – Cham: Springer, 2021. – Art. 358. – <https://doi.org/10.1007/978-3-030-52298-8>
- Baldwin D.S., Manson C., Nowak M. Impact of antidepressant drugs on sexual function and satisfaction // *CNS Drugs*. – 2015. – Vol. 29 (11). – Pp. 905–913. – <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0294-3>

15. Hutter C.L., Giraldo A. Sexual side effects from treatment with SSRI // Ugeskrift for Læger. – 2022. – Vol. 184 (7A). – Pp. 708–711. – Available at: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/sekuelle-bivirkninger-ved-ssri> (accessed March 23, 2024).
16. Ashton A.K., Jamerson B.D., Weinstein W.L. et al. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey // Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental. – 2005. – Vol. 66 (2). – Pp. 96–106. – <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2005.04.006>
17. Winter J., Curtis K., Hu B. et al. Sexual dysfunction with major depressive disorder and antidepressant treatments: Impact, assessment, and management // Expert Opinion on Drug Safety. – 2022. – Vol. 21 (7). – Pp. 913–930. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2049753>
18. Chen L.W., Chen M.Y., Lian Z.P. et al. Amitriptyline and sexual function: A Systematic review updated for sexual health practice // American Journal of Men's Health. – 2018. – Vol. 12 (2). – Pp. 370–379. – <https://doi.org/10.1177/1557988317734519>
19. La Torre A., Giupponi G., Duffy D et al Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review – Part I: Antidepressants // Pharmacopsychiatry. – 2013. – Vol. 46 (5). – Pp. 191–199. – <https://doi.org/10.1055/s-0033-1345205>
20. Monteiro W.D., Noshirvani H.F., Marks I.M. et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial // The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science. – 1987. – Vol. 151. – Pp. 107–112. – <https://doi.org/10.1192/bjp.151.1.107>
21. Waldinger M.D., Zwiderman A.H., Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: A randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment // European Urology. – 2004. – Vol. 46 (4). – Pp. 510–516. – <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.05.005>
22. Philipp M., Tiller J.W., Baier D. et al. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German Study Groups // European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. – 2000. – Vol. 10 (5). – Pp. 305–314. – [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(00\)00085-7](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(00)00085-7)
23. Bala A., Nguyen H.M.T., Hellstrom W.J.G. Post-SSRI sexual dysfunction: A literature review // Sexual Medicine Reviews. – 2018 – Vol. 6 (1). – Pp. 29–34. – <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.07.002>
24. Trinchieri M., Trinchieri M., Perletti G. et al. Erectile and ejaculatory dysfunction associated with use of psychotropic drugs: A systematic review // The Journal of Sexual Medicine. – 2021. – Vol. 18 (8). – Pp. 1354–1363. – <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.05.016>
25. Clayton A.H., Pradko J.F., Croft H.A. et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2002 – Vol. 63 (4). – Pp. 357–366. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0414>
26. Michael A. Venlafaxine-induced painful ejaculation // The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science. – 2000. – Vol. 177. – Art. 282. – <https://doi.org/10.1192/bjp.177.3.282-b>
27. Karakurt F., Kargili A., Uz B. et al. Venlafaxine-induced gynecomastia in a young patient: a case report // Clinical Neuropharmacology. – 2009. – Vol. 32 (1). – Pp. 51–52. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0B013E3181679126>
28. Bhatia S.C., Bhatia S.K., Bencomo L. Effective treatment of venlafaxine-induced noncyclical mastalgia with bromocriptine // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2000. – Vol. 20 (5). – P. 590–591. – <https://doi.org/10.1097/00004714-200010000-00024>
29. Sternbach H. Venlafaxine-induced galactorrhea // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2003. – Vol. 23 (1). – Pp. 109–110. – <https://doi.org/10.1097/00004714-200302000-00023>
30. Berilgen M.S. Late-onset galactorrhea and menometrorrhagia with venlafaxine use in a migraine patient // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2010. – Vol. 30 (6). – Pp. 753–754. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181fc327f>
31. Montejo A., Prieto N., Alarcón R. et al. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: A clinical approach // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8 (10). – Art. 1640. – <https://doi.org/10.3390/jcm8101640>
32. Gelenberg A.J., Dunner D.L., Rothschild A.J. et al. Sexual functioning in patients with recurrent major depressive disorder enrolled in the PREVENT study // The Journal of Nervous and Mental Disease. – 2013. – Vol. 201 (4). – Pp. 266–273. – <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318288d298>
33. Ben-Sheetrit J., Aizenberg D., Csoka A.B. et al. Post-SSRI Sexual Dysfunction: Clinical characterization and preliminary assessment of contributory factors and dose-response relationship // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2015. – Vol. 35 (3). – Pp. 273–278. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000300>
34. Atmaca M. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Current Management Perspectives // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2020 – Vol. 16. – Pp. 1043–1050. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S185757>
35. Atmaca M., Korkmaz S., Topuz M. et al. Mirtazapine augmentation for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: A retrospective investigation // Psychiatry Investigation. – 2011. – Vol. 8 (1). – Pp. 55–57. – <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.1.55>
36. Osvath P., Fekete S., Voros V. et al. Mirtazapine treatment and sexual functions: results of a Hungarian, multicentre, prospective study in depressed out-patients // International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. – 2007. – Vol. 11 (3). – Pp. 242–245. – <https://doi.org/10.1080/13651500701241147>
15. Hutter C.L., Giraldo A. Sexual side effects from treatment with SSRI // Ugeskrift for Læger. – 2022. – Vol. 184 (7A). – Pp. 708–711. – Available at: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/sekuelle-bivirkninger-ved-ssri> (accessed March 23, 2024).
16. Ashton A.K., Jamerson B.D., Weinstein W.L. et al. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey // Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental. – 2005. – Vol. 66 (2). – Pp. 96–106. – <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2005.04.006>
17. Winter J., Curtis K., Hu B. et al. Sexual dysfunction with major depressive disorder and antidepressant treatments: Impact, assessment, and management // Expert Opinion on Drug Safety. – 2022. – Vol. 21 (7). – Pp. 913–930. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2049753>
18. Chen L.W., Chen M.Y., Lian Z.P. et al. Amitriptyline and sexual function: A Systematic review updated for sexual health practice // American Journal of Men's Health. – 2018. – Vol. 12 (2). – Pp. 370–379. – <https://doi.org/10.1177/1557988317734519>
19. La Torre A., Giupponi G., Duffy D et al Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review – Part I: Antidepressants // Pharmacopsychiatry. – 2013. – Vol. 46 (5). – Pp. 191–199. – <https://doi.org/10.1055/s-0033-1345205>
20. Monteiro W.D., Noshirvani H.F., Marks I.M. et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial // The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science. – 1987. – Vol. 151. – Pp. 107–112. – <https://doi.org/10.1192/bjp.151.1.107>
21. Waldinger M.D., Zwiderman A.H., Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: A randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment // European Urology. – 2004. – Vol. 46 (4). – Pp. 510–516. – <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.05.005>
22. Philipp M., Tiller J.W., Baier D. et al. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German Study Groups // European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. – 2000. – Vol. 10 (5). – Pp. 305–314. – [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(00\)00085-7](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(00)00085-7)
23. Bala A., Nguyen H.M.T., Hellstrom W.J.G. Post-SSRI sexual dysfunction: A literature review // Sexual Medicine Reviews. – 2018 – Vol. 6 (1). – Pp. 29–34. – <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.07.002>
24. Trinchieri M., Trinchieri M., Perletti G. et al. Erectile and ejaculatory dysfunction associated with use of psychotropic drugs: A systematic review // The Journal of Sexual Medicine. – 2021. – Vol. 18 (8). – Pp. 1354–1363. – <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.05.016>
25. Clayton A.H., Pradko J.F., Croft H.A. et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2002 – Vol. 63 (4). – Pp. 357–366. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0414>
26. Michael A. Venlafaxine-induced painful ejaculation // The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science. – 2000. – Vol. 177. – Art. 282. – <https://doi.org/10.1192/bjp.177.3.282-b>
27. Karakurt F., Kargili A., Uz B. et al. Venlafaxine-induced gynecomastia in a young patient: a case report // Clinical Neuropharmacology. – 2009. – Vol. 32 (1). – Pp. 51–52. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0B013E3181679126>
28. Bhatia S.C., Bhatia S.K., Bencomo L. Effective treatment of venlafaxine-induced noncyclical mastalgia with bromocriptine // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2000. – Vol. 20 (5). – P. 590–591. – <https://doi.org/10.1097/00004714-200010000-00024>
29. Sternbach H. Venlafaxine-induced galactorrhea // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2003. – Vol. 23 (1). – Pp. 109–110. – <https://doi.org/10.1097/00004714-200302000-00023>
30. Berilgen M.S. Late-onset galactorrhea and menometrorrhagia with venlafaxine use in a migraine patient // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2010. – Vol. 30 (6). – Pp. 753–754. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181fc327f>
31. Montejo A., Prieto N., Alarcón R. et al. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: A clinical approach // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8 (10). – Art. 1640. – <https://doi.org/10.3390/jcm8101640>
32. Gelenberg A.J., Dunner D.L., Rothschild A.J. et al. Sexual functioning in patients with recurrent major depressive disorder enrolled in the PREVENT study // The Journal of Nervous and Mental Disease. – 2013. – Vol. 201 (4). – Pp. 266–273. – <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318288d298>
33. Ben-Sheetrit J., Aizenberg D., Csoka A.B. et al. Post-SSRI Sexual Dysfunction: Clinical characterization and preliminary assessment of contributory factors and dose-response relationship // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2015. – Vol. 35 (3). – Pp. 273–278. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000300>
34. Atmaca M. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Current Management Perspectives // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2020 – Vol. 16. – Pp. 1043–1050. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S185757>
35. Atmaca M., Korkmaz S., Topuz M. et al. Mirtazapine augmentation for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: A retrospective investigation // Psychiatry Investigation. – 2011. – Vol. 8 (1). – Pp. 55–57. – <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.1.55>
36. Osvath P., Fekete S., Voros V. et al. Mirtazapine treatment and sexual functions: results of a Hungarian, multicentre, prospective study in depressed out-patients // International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. – 2007. – Vol. 11 (3). – Pp. 242–245. – <https://doi.org/10.1080/13651500701241147>

37. Ozmenler N.K., Karlidere T., Bozkurt A. et al. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors // *Human Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 23 (4). – Pp. 321–326. – <https://doi.org/10.1002/hup.929>
38. Aizenberg D., Gur S., Zemishlany Z. et al. Mianserin, a 5-HT (2a/2c) and $\alpha 2$ antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors // *Clinical Neuropharmacology*. – 1997. – Vol. 20 (3). – Pp. 210–214. – <https://doi.org/10.1097/00002826-199706000-00004>
39. Aizenberg D., Naor S., Zemishlany Z. et al. The serotonin antagonist mianserin for treatment of serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction in women: An open-label add-on study // *Clinical Neuropharmacology*. – 1999. – Vol. 22 (6). – Pp. 347–350. – Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10626096/> (accessed March 24, 2024).
40. Cheng W-M., Lin T-P., Lin A.T.L. et al. A nationwide population study of trazodone use in urology patients // *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*. – 2013. – Vol. 76. – Pp. 432–437. – <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.05.002>
41. Bossini L., Casolaro I., Koukouna D. et al. Off-label uses of trazodone: a review // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 13 (12). – Pp. 1707–1717. – <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.699523>
42. Enzlin P., Vanderschueren D., Bonte L. et al. Trazodone: a double-blind, placebo-controlled, randomized study of its effects in patients with erectile dysfunction without major organic findings // *International Journal of Impotence Research*. – 2000. – Vol. 12 (4). – Pp. 223–228. – <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900550>
43. Berner M. Psychopharmakaassoziierte sexuelle Funktionsstörungen und ihre Behandlung [Sexual dysfunction associated with psychotropic drugs and treatment options] // *Der Nervenarzt*. – 2017. – Vol. 88 (5). – Pp. 459–465. – <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0307-1>
44. Stryjer R., Spivak B., Strous R.D. et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study // *Clinical Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 32 (2). – Pp. 82–84. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0B013E31816D1CDD>
45. Mann K., Pankok J., Leissner et al. Effects of moclobemide on sexual performance and nocturnal erections in psychogenic erectile dysfunction // *Psychopharmacology*. – 2001. – Vol. 156 (1). – Pp. 86–91. – <https://doi.org/10.1007/s002130100717>
46. Lorenz T.A., Meston C.M. Exercise improves sexual function in women taking antidepressants: results from a randomized crossover trial // *Depression and Anxiety*. – 2014. – Vol. 31 (3). – Pp. 188–195. – <https://doi.org/10.1002/da.22208>
47. Кибрик Н.Д., Ягубов М.И. Сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими болезнями // *Психиатрия. Национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1891 с. – С. 1247–1289.
48. Nurnberg H.G., Hensley P.L., Heiman J.R. et al. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: A randomized controlled trial // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300 (4). – Pp. 395–404. – <https://doi.org/10.1001/jama.300.4.395>
49. Fooladi E., Bell R.J., Jane F. et al. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2014. – Vol. 11 (3). – Pp. 831–839. – <https://doi.org/10.1111/jsm.12426>
50. Clayton A.H., El Haddad S., luonakhamhe J.P. et al. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment // *Expert opinion on drug safety*. – 2014. – Vol. 13 (10). – Pp. 1361–1374. – <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.951324>
51. Pfau J.G. Pathways of sexual desire // *The journal of sexual medicine*. – 2009. – Vol. 6 (6). – P. 1506–33. – <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01309.x>
52. Serretti A., Chiesa A. Sexual side effects of pharmacological treatment of psychiatric diseases // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2011. – Vol. 89 (1). – Pp. 142–147. – <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.70>
53. Rappek N.A. M., Sidi H., Kumar J. et al. Serotonin Selective Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Female Sexual Dysfunction (FSD): Hypothesis on its Association and Options of Treatment // *Current drug targets*. – 2018. – Vol. 19 (12). – Pp. 1352–1358. – <https://doi.org/10.2174/1389450117666161227142947>
54. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Psychotropics and Male Reproduction // *Impacts of Medications on Male Fertility. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer International Publishing, 2017. – Pp. 63–81. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-69535-8_8
55. Clayton A. Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ). – 1998. – URL: https://www.dbsalliance.org/wp-content/uploads/2019/02/Restoring_Intimacy_CSFQ_Handout.pdf
56. McGahuey C.A., Gelenberg A.J., Laukes C.A. et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity // *Journal of Sex & Marital Therapy*. – 2000. – Vol. 26 (1). – P. 39–40. – <https://doi.org/10.1080/009262300278623>
57. Clayton A.H., Alkis A.R., Parikh N.B., et al. Sexual Dysfunction Due to Psychotropic Medications // *The Psychiatric clinics of North America*. – 2016. – Vol. 39 (3). – Pp. 427–463. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.006>
37. Ozmenler N.K., Karlidere T., Bozkurt A. et al. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors // *Human Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 23 (4). – Pp. 321–326. – <https://doi.org/10.1002/hup.929>
38. Aizenberg D., Gur S., Zemishlany Z. et al. Mianserin, a 5-HT (2a/2c) and $\alpha 2$ antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors // *Clinical Neuropharmacology*. – 1997. – Vol. 20 (3). – Pp. 210–214. – <https://doi.org/10.1097/00002826-199706000-00004>
39. Aizenberg D., Naor S., Zemishlany Z. et al. The serotonin antagonist mianserin for treatment of serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction in women: An open-label add-on study // *Clinical Neuropharmacology*. – 1999. – Vol. 22 (6). – Pp. 347–350. – Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10626096/> (accessed March 24, 2024).
40. Cheng W-M., Lin T-P., Lin A.T.L. et al. A nationwide population study of trazodone use in urology patients // *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*. – 2013. – Vol. 76. – Pp. 432–437. – <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.05.002>
41. Bossini L., Casolaro I., Koukouna D. et al. Off-label uses of trazodone: a review // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 13 (12). – Pp. 1707–1717. – <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.699523>
42. Enzlin P., Vanderschueren D., Bonte L. et al. Trazodone: a double-blind, placebo-controlled, randomized study of its effects in patients with erectile dysfunction without major organic findings // *International Journal of Impotence Research*. – 2000. – Vol. 12 (4). – Pp. 223–228. – <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900550>
43. Berner M. Psychopharmakaassoziierte sexuelle Funktionsstörungen und ihre Behandlung [Sexual dysfunction associated with psychotropic drugs and treatment options] // *Der Nervenarzt*. – 2017. – Vol. 88 (5). – Pp. 459–465. – <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0307-1>
44. Stryjer R., Spivak B., Strous R.D. et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study // *Clinical Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 32 (2). – Pp. 82–84. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0B013E31816D1CDD>
45. Mann K., Pankok J., Leissner et al. Effects of moclobemide on sexual performance and nocturnal erections in psychogenic erectile dysfunction // *Psychopharmacology*. – 2001. – Vol. 156 (1). – Pp. 86–91. – <https://doi.org/10.1007/s002130100717>
46. Lorenz T.A., Meston C.M. Exercise improves sexual function in women taking antidepressants: results from a randomized crossover trial // *Depression and Anxiety*. – 2014. – Vol. 31 (3). – Pp. 188–195. – <https://doi.org/10.1002/da.22208>
47. Kibrik N.D., Jagubov M.I. Seksual'naja disfunkcija, ne obuslovlennaja organicheskimy boleznyami // *Psihiatrija. Nacional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Ju.A. Aleksandrovskogo. – M.: GJeOTAR-Media, 2018. – 1891 s. – S. 1247–1289.
48. Nurnberg H.G., Hensley P.L., Heiman J.R. et al. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: A randomized controlled trial // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300 (4). – Pp. 395–404. – <https://doi.org/10.1001/jama.300.4.395>
49. Fooladi E., Bell R.J., Jane F. et al. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2014. – Vol. 11 (3). – Pp. 831–839. – <https://doi.org/10.1111/jsm.12426>
50. Clayton A.H., El Haddad S., luonakhamhe J.P. et al. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment // *Expert opinion on drug safety*. – 2014. – Vol. 13 (10). – Pp. 1361–1374. – <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.951324>
51. Pfau J.G. Pathways of sexual desire // *The journal of sexual medicine*. – 2009. – Vol. 6 (6). – P. 1506–33. – <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01309.x>
52. Serretti A., Chiesa A. Sexual side effects of pharmacological treatment of psychiatric diseases // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2011. – Vol. 89 (1). – Pp. 142–147. – <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.70>
53. Rappek N.A. M., Sidi H., Kumar J. et al. Serotonin Selective Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Female Sexual Dysfunction (FSD): Hypothesis on its Association and Options of Treatment // *Current drug targets*. – 2018. – Vol. 19 (12). – Pp. 1352–1358. – <https://doi.org/10.2174/1389450117666161227142947>
54. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Psychotropics and Male Reproduction // *Impacts of Medications on Male Fertility. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer International Publishing, 2017. – Pp. 63–81. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-69535-8_8
55. Clayton A. Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ). – 1998. – URL: https://www.dbsalliance.org/wp-content/uploads/2019/02/Restoring_Intimacy_CSFQ_Handout.pdf
56. McGahuey C.A., Gelenberg A.J., Laukes C.A. et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity // *Journal of Sex & Marital Therapy*. – 2000. – Vol. 26 (1). – P. 39–40. – <https://doi.org/10.1080/009262300278623>
57. Clayton A.H., Alkis A.R., Parikh N.B., et al. Sexual Dysfunction Due to Psychotropic Medications // *The Psychiatric clinics of North America*. – 2016. – Vol. 39 (3). – Pp. 427–463. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.006>

Применение вальпроевой кислоты в комплексной терапии постковидных психических расстройств (клиническое наблюдение)

Н.И. Распопова

Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Результаты современных международных исследований свидетельствуют о том, что у лиц, перенесших COVID-19, в клинике постковидного синдрома часто наблюдаются психические нарушения в форме повышенной раздражительности, подавленного настроения, тревожности, ухудшения памяти и снижения интеллектуальной продуктивности. Особое внимание исследователи уделяют наиболее часто встречающимся тревожно-депрессивным расстройствам, которые существенно снижают качество жизни и в отдельных случаях могут усиливать суицидальный риск, что определяет актуальность и социальную значимость разработки мероприятий по повышению качества оказания психиатрической помощи этим лицам. В работе представлен клинический случай, демонстрирующий клинику и динамику развития затяжного течения постковидного тревожно-депрессивного расстройства и подбор эффективно-депрессивного расстройства и подбор эффективно-депрессивного расстройства и подбор эффективно-депрессивного расстройства с использованием препарата вальпроевой кислоты. Рассмотрена целесообразность включения в комплексную психофармакотерапию затяжных форм постковидных психических расстройств препаратов из группы стабилизаторов настроения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидные психические расстройства, тревога, депрессия, вальпроевая кислота

КОНТАКТЫ: Распопова Наталья Ивановна, raspopova.dis@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8456-1822

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Распопова Н.И. Применение вальпроевой кислоты в комплексной терапии постковидных психических расстройств (клиническое наблюдение) // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 2. — С. 56–76. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.007

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Use of Valproic Acid in Complex Therapy of Post-Covid Mental Disorders (Clinical Case)

N.I. Raspopova

Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

SUMMARY

The results of recent international studies indicate that individuals who have had COVID-19, in the clinic of post-covid syndrome, often experience mental disorders in the form of increased irritability, depressed mood, anxiety, memory impairment and reduced intellectual productivity. The researchers pay particular attention to the most common anxiety-depressive disorders, which significantly reduce the quality of life and in some cases can increase the risk of suicide, which determines the relevance and social importance of developing measures to improve the quality of psychiatric care for these individuals. This paper presents a clinical case demonstrating the clinic and dynamics of the development of a protracted course of post-covid anxiety-depressive disorder and the selection of effective complex psychopharmacotherapy using the valproic acid. The advisability of including drugs from the group of mood stabilizers in the complex psychopharmacotherapy of protracted forms of post-covid mental disorders is discussed.

KEYWORDS: post-covid mental disorders, anxiety, depression, valproic acid

CONTACTS: Raspopova Natalya Ivanovna, raspopova.dis@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8456-1822

CITATION: Raspopova N.I. Use of Valproic Acid in Complex Therapy of Post-Covid Mental Disorders (Clinical Case) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 2. — Pp. 56–67. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.007 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

Введение

Многочисленные исследования последних лет отражают обеспокоенность психиатрических сообществ во многих регионах мира тем, что пандемия COVID-19 нанесла серьезный ущерб психическому здоровью населения в целом [1–5]. Согласно исследованию, опубликованному в «Обзоре психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева» [6], пандемия COVID-19 уже повлекла за собой увеличение количества психических расстройств не только у людей, имеющих факторы риска данных заболеваний, но и у значительной массы населения, которая таковых не имеет.

Все больше фактов свидетельствует о том, что психоневрологические нарушения не редуцируются полностью с разрешением острой симптоматики заболевания, но могут продолжаться в период реконвалесценции и даже приобретать хроническое течение с неясным отдаленным прогнозом [7]. Сочетание в различном соотношении соматических, неврологических и психических нарушений может сохраняться в виде резидуальных симптомов острого периода или возникать после него, образуя мультисистемный синдром, который разные авторы описывают терминами «длинный» (long), «длительный» (long-term) или «затяжной, тянущийся» (long haul) COVID-19, «подострые или отдаленные последствия» (post-acute or long-lasting sequelae) COVID-19, «подострый» (post-acute), «продолжающийся или хронический» (prolonged or chronic) COVID-19 или наиболее часто употребляемый в последнее время «постковидный синдром» (ПКС) (post-COVID-19 syndrome) [8–11].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ПКС возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию обычно через три месяца после начала COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее двух месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [12].

Анализ проведенных исследований показывает, что у лиц, перенесших COVID-19, часто наблюдаются психические нарушения в форме повышенной раздражительности, подавленного настроения, тревожности, ухудшения памяти и снижения интеллектуальной продуктивности [13–19]. По данным литературы, к наиболее частым психическим нарушениям ПКС относятся астения (17–72 %), когнитивные нарушения (12–55 %), тревога (10–48 %), депрессия (7–43 %), бессонница (26–40 %) и стрессовые расстройства (6–31 %), которые часто сочетаются между собой и образуют особый клинический астеноневротический синдром, сопровождающийся депрессией и когнитивными нарушениями [7].

Большинство исследователей все же отмечают преобладание в сложной клинической структуре ПКС симптомов аффективного спектра, в частности, тревоги и депрессии [14, 17, 18]. В опубликованных работах [13, 20, 21] описаны такие симптомы тревоги, как повышенная возбудимость или нервозность с предчувствием надвигающейся опасности; раз-

дражительность и гневливость; бессонница и ночные кошмары; страхи, включая страх умереть, потерять близких людей из-за эпидемии и невозможности их защитить, утратить средства к существованию и т. п. В то же время в клинике ПКС описываются и симптомы депрессии: плаксивость, снижение настроения, чувство беспомощности, одиночества и подавленности, чувство вины и стыда из-за того, например, что пациент «выжил», «заразил других» или «не смог помочь другим», растерянность, эмоциональное оцепенение или деморализация, социальная или коммуникативная замкнутость [22].

Наиболее часто, по данным литературы, отмечается увеличение числа случаев постановки следующих диагнозов: острая реакция на стресс, депрессивный эпизод, тревожно-фобическое (в том числе нозофобии), паническое, смешанное тревожное и депрессивное, соматоформное, обсессивно-компульсивное и посттравматическое стрессовое расстройство [23].

К клиническим особенностям аффективных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19, относится полиморфизм их синдромальной структуры с преобладанием тревожного компонента, на фоне которого с течением времени формируются астеноипохондрические, астенические и дисфорические депрессивные состояния. Данные наблюдения подтверждают известную теорию швейцарского психиатра J. Angst о том, что тревога и депрессия расцениваются как проявления единого патологического континуума: тревога — смешанное тревожно-депрессивное расстройство — депрессия [24]. Полиморфизм клинической картины тревожно-депрессивных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19, свидетельствует о сложности патогенетических механизмов их возникновения, которые включают как элементы органического поражения центральной нервной системы, так и психогенные факторы, непосредственно связанные с перенесенным тяжелым вирусным заболеванием — COVID-19 [25, 26].

В ряде проведенных исследований отмечается, что постковидные тревожно-депрессивные расстройства часто носят длительный характер, приобретая волнообразное течение. Установлено, что даже через 7 месяцев после выписки из стационара депрессия была выявлена у 19,7 % больных, тревога — у 16,2 %, бессонница — у 34,5 % [27], а спустя 10 месяцев симптомы депрессии наблюдались у 15 % обследованных пациентов [28]. Имеются указания на то, что высокий уровень тревоги и депрессии в рамках ПКС повышают суицидальный риск [29].

Особенности клиники и течения постковидных тревожно-депрессивных расстройств предполагают разработку не только методов их купирующей терапии, но и рекомендаций по длительному поддерживающему лечению. В связи с этим практической задачей является подбор эффективной психофармакотерапии с учетом ее переносимости и сочетания с другими лекарственными препаратами у соматически ослабленных больных. Все психотропные средства следует назначать в строгом соответствии

с имеющимися показаниями и противопоказаниями, с соблюдением предписанного режима доз, а также с учетом возрастных особенностей [7].

К сожалению, никаких специально разработанных доказательных подходов к терапии и реабилитации таких пациентов пока не существует [30, 31]. Имеются ограниченные данные об эффективности психотерапии, например, специальных техник повышения стрессоустойчивости пациентов [32–35], а также об эффективности комбинации психотерапии и психофармакотерапии для коррекции тревожной и депрессивной симптоматики [36].

Таким образом, подбор терапии должен базироваться на выделении ведущей симптоматики, в наибольшей степени отражающейся на работоспособности и качестве жизни пациентов, и в соответствии с биопсихосоциальным подходом носить комплексный характер с одновременным применением целевой психофармакотерапии, индивидуальной психотерапии, различных вариантов когнитивного тренинга и персонализированных социально-реабилитационных мультидисциплинарных мероприятий [37].

Тимостабилизаторы (нормотимики) — группа психотропных препаратов, основным свойством которых является способность стабилизировать настроение психически больных, прежде всего больных аффективными расстройствами (биполярным аффективным расстройством, рекуррентной депрессией, циклотимией, дистимией и др.), предотвращать или смягчать и укорачивать рецидивы аффективных расстройств, тормозить прогрессирование болезни.

Во второй половине прошлого века была выявлена антиманиакальная и профилактическая активность вальпроевой кислоты в терапии биполярного аффективного расстройства, а также отмечена несколько более высокая эффективность препарата при маниакальных эпизодах по сравнению с депрессивными [38]. В настоящее время спектр биполярных расстройств представляется более широким и разнообразным. Современная стратегия лечения основана преимущественно на препаратах, являющихся тимостабилизаторами [39].

В качестве клинического примера применения вальпроевой кислоты в терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентки, перенесшей COVID-19, приводится следующее клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациентка С., 56 лет, впервые находилась на стационарном лечении в психосоматическом отделении Республиканского научно-практического центра психического здоровья Министерства здравоохранения Республики Казахстан в августе–сентябре 2020 г. с диагнозом «расстройство адаптации, смешанная тревожная и депрессивная реакция» (F43.22).

Из анамнеза известно, что наследственность психопатологически не отягощена. Раннее развитие без особенностей. Росла и развивалась соответ-

ственно возрасту. Получила среднее специальное образование. Замужем, от брака имеет двоих детей. В прошлом тяжело ничем не болела, черепно-мозговые травмы отрицает. Ранее за психиатрической помощью не обращалась, у психиатров не наблюдалась. Ухудшение психического состояния сама пациентка связывает с перенесенным COVID-19, когда в течение 20 дней находилась на лечении в инфекционном стационаре. Отмечает, что вскоре после выписки из стационара стойко снизилось настроение, появились мысли о нежелании жить, чувствовала себя никчемной, считала, что «дальше жить незачем», совершила попытку суицида, нанеся себе порезы на правом запястье и выпив горсть разных таблеток. Муж вызвал бригаду скорой медицинской помощи, и пациентка была госпитализирована в психиатрический стационар.

При поступлении больная предъявляла жалобы на сниженное настроение, частые ночные пробуждения, тревогу, тошноту, чувство тяжести в области эпигастрия, навязчивые мысли ипохондрического и тревожно-фобического содержания, мигрирующие по телу «неприятные ощущения» в виде «жжения, ползания и покалывания», общую слабость и дискомфорт.

Психическое состояние на момент поступления. В кабинет зашла быстрыми шагами. Сразу же стала плакать и просить о помощи. Инициативно начинала перечислять все вышеуказанные жалобы, особенно акцентируя внимание на слезливости, утомляемости и отсутствии сна. Выглядела напряженной, тревожной, старалась донести до врачей все, что происходит с ней. Временами речь становилась быстрой, с трудом подбирала слова, при этом не старалась скрыть волнение и озабоченность своим состоянием, на котором была полностью фиксирована. Своё настроение характеризовала как «очень плохое»: «Не могу ни о чем думать, не могу сосредоточиться, все расплывается, только негативные мысли», но на момент осмотра наличие суицидальных мыслей отрицала. В процессе беседы были отмечены некоторые особенности мышления в форме инертности, затрудненности в переключаемости, преобладания конкретности ассоциаций с их ригидностью, ослабление механической памяти.

Инструментальные исследования

ЭЭГ. Основная корковая ритмика в состоянии пассивного бодрствования сохранена. Альфа-ритм в пределах нормы с правильными амплитудно-частотными и пространственными характеристиками. Реакция на афферентные стимулы (ритмическая фотостимуляция и гипервентиляция) адекватная. Зарегистрирована неспецифическая патологическая активность в виде усиленной по амплитуде бета-активности и всплеск волн альфа-диапазона с акцентом в лобных, центральных отделах. Типичной эпилептиформной активности и межполушарной асимметрии не зарегистрировано.

ЭхоЭГ. Эхографических данных, указывающих на смещение срединных структур головного мозга, внутричерепную гипертензию, не выявлено.

Консультации специалистов

Психолог. На момент обследования обнаруживаются некоторая инертность психических процессов, колебания внимания, неравномерный темп мыслительной деятельности, астенические проявления, эмоциональная лабильность, тревожно-мнительные черты в структуре личности, сензитивность, эмотивность, невысокий порог фрустрации, чувствительность к негативным сигналам, ранимость, застреваемость на переживаниях.

Невропатолог. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза (I67.8).

Хирург. Резаная рана предплечья (S61).

Терапевт. Данные электрокардиограммы и анализов без особенностей.

На основании оценки психического статуса пациентки и результатов обследования был установлен клинический диагноз «расстройство адаптации, смешанная тревожная и депрессивная реакция» (F43.22). Данный диагноз подтверждался анамнестическими сведениями о том, что психические расстройства у данной пациентки возникли после стрессового фактора — заболевание COVID-19, в связи с чем она в течение 20 дней находилась на лечении в инфекционном стационаре, и этот стрессовый фактор определял содержание ее последующих тревожно-депрессивных переживаний. При поступлении пациентка предъявляла характерные для данного психического расстройства жалобы на «сниженное настроение, частые ночные пробуждения, тревогу, навязчивые мысли ипохондрического и тревожно-фобического содержания», а также жалобы, отражающие соматизированные проявления тревоги и депрессии: «тошноту, чувство тяжести в области эпигастрия», мигрирующие по телу «неприятные ощущения» в виде «жжения, ползания и покалывания», «общую слабость и дискомфорт». В психическом состоянии также отмечалось преобладание симптомов тревожно-депрессивных расстройств. Свое настроение характеризовала как «очень плохое», что подтверждалось и результатами психологического обследования: «колебания внимания, неравномерный темп мыслительной деятельности, астенические проявления, эмоциональная лабильность, тревожно-мнительные черты в структуре личности, сензитивность, эмотивность, невысокий порог фрустрации, чувствительность к негативным сигналам, ранимость, застреваемость на переживаниях».

Проведенное медикаментозное лечение. В течение первой недели пребывания в стационаре назначался сульпирид 100 мг/сут и диазепам 10 мг/сут, затем сульпирид был заменен тофизопамом 100 мг/сут, а инъекции диазепама на ночь были заменены миртазапином 30 мг/сут.

Динамика психического состояния в процессе лечения. В первое время в беседах с врачом продолжала предъявлять массу жалоб на плохое общее самочувствие и настроение, акцентируя внимание на причинах ухудшения своего состояния, связанных с перенесенным коронавирусным заболеванием: «Все было спокойно в самоизоляции, а после

того как переболела ковидом, стал меняться фон настроения, появились тревожные мысли и страх будущего». Отмечала, что сразу нарушилось качество сна, беспокоили частые пробуждения. Заявляла, что в ситуации, в которой оказалась, не смогла успешно справиться со стрессом. Не скрывала волнение и озабоченность своим состоянием, на котором была полностью фиксирована. В процессе проводимой терапии в психическом состоянии пациентки наблюдалась положительная динамика: нормализовался сон, значительно снизился уровень тревоги и ее соматических проявлений, стабилизировался фон настроения, появились адекватные планы на будущее. Была выписана с улучшением и рекомендациями продолжить поддерживающее лечение в амбулаторных условиях: тофизопам 100 мг/сут и миртазапин 15 мг/сут.

После выписки из психиатрического стационара пациентка в течение месяца продолжала принимать рекомендованное поддерживающее лечение, а затем в связи с улучшением состояния самостоятельно прекратила прием препаратов, но состояние оставалось стабильным только непродолжительное время. Вскоре настроение вновь стало снижаться. Даже незначительные психотравмирующие факторы могли надолго «испортить настроение», что сопровождалось ухудшением общего самочувствия. Старалась самостоятельно справиться с этими состояниями, за психиатрической помощью не обращалась.

Весной 2022 г. психическое состояние резко ухудшилось: стали беспокоить головные боли, усиливающиеся при смене погоды, головокружения, вновь нарушился сон с частыми ночными пробуждениями, снизилось настроение с навязчивыми негативными мыслями и страхами о «возвращении болезни», стала плаксивой, тревожной, возобновились мигрирующие по телу неприятные ощущения в виде «жжения, ползания мурашек и покалывания», появились тошнота и чувство тяжести в области эпигастрия, беспокоила повышенная утомляемость и общая слабость, вялость, невозможность справляться с обычными делами. Самостоятельно обратилась за психиатрической помощью и была повторно госпитализирована в психиатрический стационар.

При повторной госпитализации в психическом статусе пациентки преобладали признаки астенической симптоматики, свидетельствующие о повышенной истощаемости нервных процессов: гиперестезии, раздражительная слабость, эмоциональная лабильность, неустойчивый фон настроения с тревожностью, вегетативные нарушения. В пользу наличия у пациентки признаков органической патологии центральной нервной системы свидетельствовало и повторное заключение невропатолога, подтвердившее диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза» (I67.8), а также результаты объективного экспериментально-психологического обследования, указывающие на наличие особенностей психических функций пациентки, характерных для органических психических расстройств: «некоторая инертность психических процессов, колебания внимания, неравномерный темп мыслительной

деятельности, астенические проявления, эмоциональная лабильность, застреваемость на переживаниях». После проведенного полного клинического обследования был установлен диагноз «органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6) сосудистого генеза.

В течение первых семи дней пациентка получила дулоксетин 60 мг/сут, сульпирид 200 мг/сут и диазепам 10 мг/сут на ночь. В следующую неделю была проведена коррекция терапии: продолжен дулоксетин 60 мг/сут, сульпирид был заменен тофизопамом 100 мг/сут, а диазепам заменен миртазапином 30 мг/сут.

На фоне проводимой психофармакотерапии в сочетании с общеукрепляющим лечением и психотерапией в течение двух недель пребывания в стационаре состояние пациентки улучшилось, она была выписана с рекомендациями о дальнейшей поддерживающей терапии в амбулаторных условиях: дулоксетин 30 мг/сут, тофизопам 100 мг/сут, миртазапин 15 мг/сут.

Дома пациентка старалась регулярно принимать рекомендованную терапию и в течение двух месяцев чувствовала себя удовлетворительно. Но несмотря на систематический прием рекомендованных препаратов, эмоциональное состояние вновь стало нестабильным: настроение периодически стало снижаться без видимой причины, что сопровождалось ощущением общего нездоровья и мыслями о том, что она «никогда не выздоровеет». Появилось чувство апатии, ничего не радовало, ничего не могла делать, с тревогой прислушивалась к неприятным ощущениям в своем теле. Были мысли о том, что «ковид безвозвратно подорвал здоровье». В частном порядке обратилась к врачу-психиатру, который порекомендовал добавить к терапии вальпроевую кислоту в дозе 600 мг/сут.

Через 2 недели лечения пациентка стала отмечать, что чувствует себя лучше. Говорила, что уже не плачет, «нет беспокойства, уменьшилась тревога». Но в беседах с врачом оставалась эмоционально лабильной, была фиксирована на переживаниях по поводу своего соматического здоровья. Отмечала некоторое повышение активности в течение дня, однако сохранялась раздражительность, также отмечала, что качество сна оставалось неудовлетворительным. На 4-й неделе терапии с добавлением вальпроевой кислоты больная сказала, что «исчезла тревога и ощущение постоянного внутреннего напряжения», «на душе стало спокойнее, светлее». Улучшилось соматическое состояние. Исчезли неприятные ощущения в области эпигастрия. Но в то же время пациентка отмечала, что «перестала постоянно прислушиваться к работе внутренних органов», появилась надежда на выздоровление. К 6-й неделе от начала терапии динамика состояния оставалась на прежнем уровне. Уровень побуждений оставался сниженным, сохранялся страх перед будущим, страх возвращения пережитого ранее тяжелого депрессивного состояния, хотя сама пациентка признаков подавленного настроения на момент осмотра не обнаруживала. Было рекомендовано увеличить дозу вальпроевой кислоты до 900 мг/сут. Каких-либо не-

желательных побочных эффектов от принимаемых психотропных препаратов пациентка не отмечала. К 8-й неделе терапии в состоянии пациентки наблюдалась достаточно выраженная положительная динамика. За последнее время настроение больной оставалось стабильным, она сообщила, что «тревога ушла и не возвращалась». Происходящие события пациентка стала воспринимать с положительной стороны. Впервые от начала лечения она сообщила о возвращении чувства отдыха после сна. В процессе беседы стало заметным, что нивелировалась раздражительность. Было рекомендовано постепенно уменьшить дозу сульпирида с последующей отменой, оставив для поддерживающего лечения сочетание антидепрессантов дулоксетина 30 мг/сут и миртазапина 15 мг/сут с вальпроевой кислотой в дозе 900 мг/сут.

Катамнез (через 6 месяцев). Состояние пациентки остается стабильным, настроение ровное, жалобы на нарушения сна отсутствуют. Появились адекватные планы на будущее с критическим отношением к прошлым болезненным переживаниям. Рекомендовано продолжение поддерживающей терапии психотропными препаратами, соблюдение режима труда и отдыха, консультативное наблюдение у психотерапевта. Каких-либо побочных эффектов за весь период терапии вальпроевой кислотой не наблюдалось.

Анализ наблюдения. В преморбиде заболевания каких-либо особенностей характера пациентка не обнаруживала, была достаточно социально адаптирована. Появление психических расстройств сама пациентка связывает с перенесенным вирусным заболеванием (COVID-19), когда после выписки из инфекционного стационара у нее резко снизилось настроение, появилась тревога, нарушился сон и она совершила суицидальную попытку. При первичной госпитализации в психиатрический стационар в ее психическом состоянии преобладала тревожно-депрессивная симптоматика вследствие психотравмирующей ситуации и был установлен диагноз «расстройство адаптации, смешанная тревожная и депрессивная реакция» (F43.22). В процессе проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, и пациентка была выписана с улучшением и рекомендациями продолжить поддерживающую терапию: тофизопам 100 мг/сут и миртазапин 15 мг/сут, которую в амбулаторных условиях она принимала непродолжительное время. После прекращения терапии тревожно-депрессивные расстройства приняли затяжное волнообразное течение с периодическими колебаниями настроения и неблагоприятной динамикой. На фоне очередного ухудшения состояния пациентка была вынуждена вновь обратиться за помощью в психиатрический стационар, где на этот раз ее психическое состояние в связи с преобладанием в клинической картине церебраллических расстройств было квалифицировано как «органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6). В период повторного пребывания пациентки в стационаре была проведена коррекция психофармакотерапии. Состояние улучшилось на терапии дулоксетином, тофизопамом и миртазапином.

После выписки из стационара пациентка дома строго придерживалась рекомендаций и регулярно принимала препараты, но достигнутая положительная динамика оставалась нестойкой и эпизоды подавленного настроения стали возвращаться. Стабилизировать аффективный фон у данной пациентки удалось добавлением к терапии вальпроевой кислоты, что позволяет рассматривать ее в качестве поддерживающей терапии затяжных форм постковидных тревожно-депрессивных расстройств с рецидивирующим течением.

Обсуждение

Согласно литературным данным, с течением времени накапливается все больше фактов, свидетельствующих о том, что психоневрологические нарушения не заканчиваются с разрешением острой симптоматики COVID-19, но могут продолжаться в период реконвалесценции и даже приобретать хроническое течение с неясным отдаленным прогнозом [7]. Большинство исследователей сообщают о длительно сохраняющемся высоком уровне тревоги, депрессии и нарушений сна у перенесших COVID-19 пациентов [27] и о том, что высокий уровень тревоги и депрессии в рамках ПКС повышал суицидальный риск [40]. Аналогичные симптомы психического расстройства мы наблюдаем и у пациентки в представленном клиническом случае, причем возникновение этих симптомов сама пациентка непосредственно связывает с перенесенным COVID-19.

COVID-19 является системным заболеванием, поэтому патогенез развития неврологической и психопатологической симптоматики носит мультифакторный характер и может быть связан с несколькими механизмами [7]. С одной стороны, важной причиной могут быть цереброваскулярные нарушения, которые возникают вследствие повреждения вирусом эндотелия сосудов и развивающейся дисфункции гемостаза [41]. С другой стороны, известно, что пациенты, перенесшие тяжелую форму COVID-19, подвергаются сильному стрессу и травматизации, связанной со страхом смерти и инвалидизации, разлукой с близкими, физическими страданиями и стигматизацией, что также способствует развитию депрессии и тревоги [42–44]. На сегодняшний день вклад каждого из этих механизмов в развитие психоневрологических осложнений и нарушений в рамках ПКС до конца не ясен. Считается, что речь идет об особом астеноневротическом симптомо-комплексе, характеризуемом выраженной астенией и когнитивной дисфункцией, к которым нередко присоединяется затяжная тревожно-депрессивная симптоматика [7].

В рассматриваемом клиническом наблюдении мы также сталкиваемся со сложностью патогенетических механизмов развития наблюдающихся у пациентки постковидных психических расстройств. Психогенный характер имевших место психических расстройств подтверждался анамнестическими сведениями о том, что психические расстройства у данной пациентки возникли после стрессового

фактора — заболевания COVID-19, в связи с чем она в течение 20 дней находилась на лечении в инфекционном стационаре, и этот стрессовый фактор определял содержание ее последующих тревожно-депрессивных переживаний. Наличие же признаков органического поражения центральной нервной системы подтверждалось установленным невропатологом диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза» (I67.8) и выявлявшимися при повторной госпитализации в психическом статусе пациентки признаками астенической симптоматики, свидетельствующими о повышенной истощаемости нервных процессов: гиперестезии, раздражительной слабости, эмоциональной лабильности, неустойчивом фоне настроения с тревожностью, вегетативными нарушениями.

Сложность патогенетических механизмов развития ПКС определяет и полиморфность их клинических проявлений, которые у данной пациентки при ее первой госпитализации проявлялись преимущественно тревожно-депрессивной симптоматикой и квалифицировались как «расстройство адаптации, смешанная тревожная и депрессивная реакция» (F43.22), а при повторной госпитализации с преобладанием астенических расстройств — как «органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6), что подтверждается литературными данными о том, что астения является ядерным симптомом или одной из ведущих дименсий ПКС [7].

К сожалению, никаких специально разработанных доказательных подходов к терапии и реабилитации таких пациентов пока не существует [30, 31]. Имеются указания на то, что в целом терапия, по-видимому, должна базироваться на выделении ведущей симптоматики, в наибольшей степени отражающейся на работоспособности и качестве жизни пациентов, и в соответствии с биопсихосоциальным подходом иметь комплексный характер с одновременным применением ограниченной целевой психофармакотерапии, индивидуальной психотерапии, различных вариантов когнитивного тренинга и персонализированных социально-реабилитационных мультидисциплинарных мероприятий [37].

Приведенный в данном клиническом случае подход к подбору психофармакотерапии пациентке с затяжными ПКС служит лишь частным примером из личной клинической практики автора. Добавление в комплекс терапии данной пациентки вальпроевой кислоты позволило на длительное время стабилизировать ее эмоциональное состояние, что не исключает и возможности улучшения ее психического состояния под воздействием длительного приема антидепрессантов. Описанный в литературе опыт применения нормотимиков в терапии затяжных и рецидивирующих депрессий [45–47] может оказаться полезным и в отношении терапии отдельных затяжных форм ПКС. Таким образом, вопрос о целесообразности применения вальпроевой кислоты в терапии затяжных ПКС остается открытым для обсуждения и требует проведения дальнейших клинических исследований.

Заключение

Особенности клиники и течения постковидных тревожно-депрессивных расстройств (в частности, их склонность к длительному волнообразному течению) предполагает разработку не только эффективных методов купирующей терапии, но и рекомендаций по длительному поддерживающему лечению. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность патогенетических механизмов развития ПКС, полиморфность их клинической структуры, осложняющую диагностику, а также трудности в под-

боре психофармакотерапии. Для изыскания новых подходов к индивидуальному подбору психотропных препаратов пациентке с затяжным течением тревожно-депрессивной симптоматики в рамках ПКС в комплексную терапию был добавлен препарат из группы тимостабилизаторов — вальпроевая кислота, что оказало благоприятное влияние на дальнейший прогноз заболевания. Данный клинический случай может свидетельствовать о возможности дальнейшего совершенствования методов оказания психиатрической помощи пациентам с затянувшимися последствиями острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

ЛИТЕРАТУРА

- Schwartz B.J. New APA survey on public anxiety over COVID-19. *High Anxiety in America Over COVID-19* // Medscape. – 2020, Mar 28.
- Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10227). – Pp. 912–920. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates // *GJM: An International Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 113, no. 10. – Pp. 707–712. – <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202>
- Krendl A.C., Perry B.L. The impact of sheltering in place during the COVID-19 pandemic on older adults' social and mental well-being // *The Journals of Gerontology: Series B*. – 2020. – Vol. 76 (2). – Pp. e53–e58. – <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa110>
- Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120 (5). – С. 156–164. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051156>.
- Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Макаревич О.В., Незнанов Н.Г., Лутова Б., Мазо Г.Э. Психологические реакции населения как фактор адаптации к пандемии COVID-19 // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2020. – № 2. – С. 87–94. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-87-94>
- Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARSCoV-2 // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 3. – С. 2–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med*. – 2021. – Vol. 27. – Pp. 601–615. – <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Editorial. Long COVID: Let patients help define long-lasting COVID symptoms // *Nature*. – 2020. – Vol. 586. – Art. 170. – <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02796-2>
- Nabavi N. Long COVID: How to define it and how to manage it // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – m3489. – <https://doi.org/10.1136/bmj.m3489>
- Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13 (3). – С. 93–98. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-93-98>
- World Health Organization. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (accessed June 10, 2021).
- London R.T. Is COVID-19 leading to a mental illness pandemic? Presented by ID Practitioner in MDedge Infectious disease. – Available at: [https://www.mdedge.com/infectious-disease/article/219612/coronavirusupdates/covidE19leading mental illness pandemic?](https://www.mdedge.com/infectious-disease/article/219612/coronavirusupdates/covidE19leading%20mental%20illness%20pandemic) (accessed April 4, 2020).
- Wang S., Guan L., Chavarro J.E. et al. Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection with Risk of Post-COVID-19 Conditions // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79 (11). – Pp. 1081–1091. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2640>
- Rogers J. P., Chesney E., Oliver D., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *The Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7 (7). – Pp. 611–627. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study // *BMJ*. – 2022. – Vol. 376. – e068993. – <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068993>
- Woodward S. F., Bari S., Vike N. et al. Anxiety, Post-COVID-19 Syndrome-Related Depression, and Suicidal Thoughts and Behaviors in COVID-19 Survivors: Cross-sectional Study // *JMIR Form Res*. – 2022. – Vol. 6 (10). – e36656. – <https://doi.org/10.2196/36656>

REFERENCES

- Schwartz B.J. New APA survey on public anxiety over COVID-19. *High Anxiety in America Over COVID-19* // Medscape. – 2020, Mar 28.
- Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10227). – Pp. 912–920. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates // *GJM: An International Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 113, no. 10. – Pp. 707–712. – <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202>
- Krendl A.C., Perry B.L. The impact of sheltering in place during the COVID-19 pandemic on older adults' social and mental well-being // *The Journals of Gerontology: Series B*. – 2020. – Vol. 76 (2). – Pp. e53–e58. – <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa110>
- Mosolov S.N. Problemy psichicheskogo zdorov'ya v uslovijah pandemii COVID-19. // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2020. – T. 120 (5). – С. 156–164. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051156>.
- Sorokin M.Ju., Kas'janov E.D., Rukavishnikov G.V., Makarevich O.V., Neznanov N.G., Lutova N.B., Mazo G.E. Psihologicheskie reakcii naselenija kak faktor adaptacii k pandemii COVID-19 // *Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva*. – 2020. – № 2. – S. 87–94. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-87-94>
- Mosolov S.N. Dlitel'nye psichicheskie narushenija posle perenesennoj ostroj koronavirusnoj infekcii SARSCoV-2 // *Sovremennaja Terapija Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2021. – № 3. – S. 2–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med*. – 2021. – Vol. 27. – Pp. 601–615. – <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Editorial. Long COVID: Let patients help define long-lasting COVID symptoms // *Nature*. – 2020. – Vol. 586. – Art. 170. – <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02796-2>
- Nabavi N. Long COVID: How to define it and how to manage it // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – m3489. – <https://doi.org/10.1136/bmj.m3489>
- Hasanova D.R., Zhitkova Ju.V., Vaskaeva G.R. Postkovidnyj sindrom: obzor znanij o patogeneze, nejropsihiatricheskikh projavlenijah i perspektivah lechenija // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2021. – T. 13 (3). – S. 93–98. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-93-98>
- World Health Organization. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (accessed June 10, 2021).
- London R.T. Is COVID-19 leading to a mental illness pandemic? Presented by ID Practitioner in MDedge Infectious disease. – Available at: [https://www.mdedge.com/infectious-disease/article/219612/coronavirusupdates/covidE19leading mental illness pandemic?](https://www.mdedge.com/infectious-disease/article/219612/coronavirusupdates/covidE19leading%20mental%20illness%20pandemic) (accessed April 4, 2020).
- Wang S., Guan L., Chavarro J.E. et al. Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection with Risk of Post-COVID-19 Conditions // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79 (11). – Pp. 1081–1091. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2640>
- Rogers J. P., Chesney E., Oliver D., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *The Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7 (7). – Pp. 611–627. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study // *BMJ*. – 2022. – Vol. 376. – e068993. – <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068993>
- Woodward S. F., Bari S., Vike N. et al. Anxiety, Post-COVID-19 Syndrome-Related Depression, and Suicidal Thoughts and Behaviors in COVID-19 Survivors: Cross-sectional Study // *JMIR Form Res*. – 2022. – Vol. 6 (10). – e36656. – <https://doi.org/10.2196/36656>

18. Kyzar E. J., Purpura L.J., Shah J., Cantos A., Nordvig A.S., Yin M.T. Anxiety, depression, insomnia, and trauma-related symptoms following COVID-19 infection at long-term follow-up // *Brain Behav Immun Health*. – 2021. – Vol. 16. – Art. 100315. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100315>
19. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8 (5). – Pp. 416–427. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
20. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10227). – Pp. 912–920. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
21. Lai J., Ma S., Wang Y., et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3 (3) – e203976. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
22. Медведев В.Э., Доготарь О.А. COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – № 12 (6). – С. 4–10. – <https://doi.org/10.1001/10.14412/2074-2711-2020-6-4-10>
23. Yang Y., Li W., Zhang Q. et al. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak // *Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7 (4). – e19. – [https://doi.org/10.1001/10.1016/S2215-0366\(20\)30079-1](https://doi.org/10.1001/10.1016/S2215-0366(20)30079-1)
24. Angst J., Vollrath M., Merikangas K. R., Ernst C. Comorbidity of anxiety and depression in the Zurich Cohort Study of young adults // *Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders* / Maser J. D., Cloninger C.R. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1991. – Pp. 123–153.
25. Ешимбетова С.З., Распопова Н.И., Дуйсенова А.К., Курбан К.М. Байкадамова З. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с COVID-19 // *Вестник КазНМУ*. – 2021. – № 4. – С. 176–182.
26. Распопова Н.И., Ешимбетова С.З., Джамантаева М.Ш., Сулейменова А.А., Аймакова И.М., Куламкядырова Н.С. Психические нарушения у лиц, перенесших COVID-19, и методы их терапии // *Вестник КазНМУ*. – 2021. – № 4. – С. 228–234.
27. Fernandez-de-las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gomez-Mayordomo V. et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study // *J Infect*. – 2021. – Vol. 83 (2). – Pp. 237–279. – <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.036>
28. Canu E. New Data on COVID-19's cognitive fallout // *Medscape Medical News*, EAN 2021, Editor's note. – Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/953478> [accessed August 11, 2021].
29. Sher L. Are COVID-19 survivors at increased risk for suicide? // *Acta Neuropsychiatr*. – 2020. – Vol. 32. – Art. 270. – <https://doi.org/10.1017/neu.2020.21>
30. Greenhalgh T., Knight M., Court C.A. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care // *BMJ*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 370. – m3026. – <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
31. National Institute for Health and Care Excellence, 2020. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. – Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188 [accessed June 12, 2021].
32. Demeco A., Marotta N., Barletta M. et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: A literature review // *J Intern Med Res*. – 2020. – Vol. 48 (8). – Art. 300060520948382. – <https://doi.org/10.1177/0300060520948382>
33. Vink M., Vink-Niese A. Could cognitive behavioural therapy be an effective treatment for long COVID and post COVID-19 fatigue syndrome? Lessons from the cure study for Q-fever fatigue syndrome // *Healthcare*. – 2020. – Vol. 8 (4). – Art. 552. – <https://doi.org/10.3390/healthcare8040552>
34. Vinkers C.H., van Amelsvoort T., Bisson J.I. et al. Stress resilience during the coronavirus pandemic // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2020. – Vol. 35. – Pp. 12–16. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.003>
35. Freedman S.A. Psychological interventions to prevent PTSD // *Psychiatr Ann*. – 2019. – Vol. 49. – Pp. 314–319. – <https://doi.org/10.3928/00485713-20190528-01>
36. Khawam E., Khouli H., Pozuelo L. Treating acute anxiety in patients with COVID-19 // *Cleve Clin J Med*. – 2020, May 14. – <https://doi.org/10.3929/ccjm.87a.ccc016>
37. Мосолов С.Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19 // *Современная терапия психических расстройств*. – 2020. – № 2. – С. 26–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.53.59536>
38. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
39. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и терапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 383 с.
40. Sher L. Are COVID-19 survivors at increased risk for suicide? // *Acta Neuropsychiatr*. – 2020. – Vol. 32. – Art. 270. – <https://doi.org/10.1017/neu.2020.21>
41. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – Pp. 1417–1418. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
18. Kyzar E. J., Purpura L.J., Shah J., Cantos A., Nordvig A.S., Yin M.T. Anxiety, depression, insomnia, and trauma-related symptoms following COVID-19 infection at long-term follow-up // *Brain Behav Immun Health*. – 2021. – Vol. 16. – Art. 100315. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100315>
19. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8 (5). – Pp. 416–427. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
20. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10227). – Pp. 912–920. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
21. Lai J., Ma S., Wang Y., et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3 (3) – e203976. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
22. Medvedev V.Je., Dogotar' O.A. COVID-19 i psihicheskoe zdorov'e: vyzovy i pervye vyvody // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2020. – № 12 (6). – S. 4–10. – <https://doi.org/10.1001/10.14412/2074-2711-2020-6-4-10>
23. Yang Y., Li W., Zhang Q. et al. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak // *Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7 (4). – e19. – [https://doi.org/10.1001/10.1016/S2215-0366\(20\)30079-1](https://doi.org/10.1001/10.1016/S2215-0366(20)30079-1)
24. Angst J., Vollrath M., Merikangas K. R., Ernst C. Comorbidity of anxiety and depression in the Zurich Cohort Study of young adults // *Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders* / Maser J. D., Cloninger C.R. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1991. – Pp. 123–153.
25. Eshimbetova S.Z., Raspopova N.I., Dujsenova A.K., Kurban K.M. Bajkadamova Z. Trevozhno-depressivnye rasstrojstva u pacientov s COVID-19 // *Vestnik KazNMU*. – 2021. – № 4. – S. 176–182.
26. Raspopova N. I., Eshimbetova S. Z., Dzhamantaeva M. Sh., Sulejmenova A. A., Ajmakova, I. M., Kulamkadyrova N. S. Psihicheskie narushenija u lic, perenesshih COVID-19, i metody ih terapii // *Vestnik KazNMU*. – 2021. – № 4. – S. 228–234.
27. Fernandez-de-las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gomez-Mayordomo V. et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study // *J Infect*. – 2021. – Vol. 83 (2). – Pp. 237–279. – <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.036>
28. Canu E. New Data on COVID-19's cognitive fallout // *Medscape Medical News*, EAN 2021, Editor's note. – Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/953478> [accessed August 11, 2021].
29. Sher L. Are COVID-19 survivors at increased risk for suicide? // *Acta Neuropsychiatr*. – 2020. – Vol. 32. – Art. 270. – <https://doi.org/10.1017/neu.2020.21>
30. Greenhalgh T., Knight M., Court C.A. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care // *BMJ*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 370. – m3026. – <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
31. National Institute for Health and Care Excellence, 2020. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. – Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188 [accessed June 12, 2021].
32. Demeco A., Marotta N., Barletta M. et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: A literature review // *J Intern Med Res*. – 2020. – Vol. 48 (8). – Art. 300060520948382. – <https://doi.org/10.1177/0300060520948382>
33. Vink M., Vink-Niese A. Could cognitive behavioural therapy be an effective treatment for long COVID and post COVID-19 fatigue syndrome? Lessons from the cure study for Q-fever fatigue syndrome // *Healthcare*. – 2020. – Vol. 8 (4). – Art. 552. – <https://doi.org/10.3390/healthcare8040552>
34. Vinkers C.H., van Amelsvoort T., Bisson J.I. et al. Stress resilience during the coronavirus pandemic // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2020. – Vol. 35. – Pp. 12–16. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.003>
35. Freedman S.A. Psychological interventions to prevent PTSD // *Psychiatr Ann*. – 2019. – Vol. 49. – Pp. 314–319. – <https://doi.org/10.3928/00485713-20190528-01>
36. Khawam E., Khouli H., Pozuelo L. Treating acute anxiety in patients with COVID-19 // *Cleve Clin J Med*. – 2020, May 14. – <https://doi.org/10.3929/ccjm.87a.ccc016>
37. Mosolov S.N. Aktual'nye zadachi psihiatricheskoi sluzhby v svjazi s pandemiej COVID-19 // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2020. – № 2. – S. 26– 32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.53.59536>
38. Mosolov S.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' profilakticheskogo primenenija karbonata litija, karbamazepina, val'proata natrija pri afektivnyh i shizoafektivnyh psihozah // *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
39. Mosolov S.N., Kostjukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipoljarnoe afektivnoe rasstrojstvo. Diagnostika i terapija. – М.: MEDpress-inform, 2008. – 383 s.
40. Sher L. Are COVID-19 survivors at increased risk for suicide? // *Acta Neuropsychiatr*. – 2020. – Vol. 32. – Art. 270. – <https://doi.org/10.1017/neu.2020.21>
41. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – Pp. 1417–1418. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

42. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis // Ann N Y Acad Sci. – 2021. – Vol. 1486 (1). – Pp. 90–111. – <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>
43. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: a study of 62,354 COVID-19 cases // Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol. 8 (2). – Pp. 130–140. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
44. Mahmoudi H., Saffari M., Movahedi M. et al. A mediating role for mental health in associations between COVID-19-related self-stigma, PTSD, quality of life, and insomnia among patients recovered from COVID-19 // Brain Behav. – 2021. – Vol. 11. – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1002/brb3.2138>
45. Вовин Р.Я., Аксенова И.О. Затяжные депрессивные состояния. – Л.: Медицина, 1982. – 191 с.
46. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Биполярное аффективное расстройство: клинические рекомендации. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1 (дата обращения 12.09.2023).
47. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 2. – С. 2–14.
42. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis // Ann N Y Acad Sci. – 2021. – Vol. 1486 (1). – Pp. 90–111. – <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>
43. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: a study of 62,354 COVID-19 cases // Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol. 8 (2). – Pp. 130–140. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
44. Mahmoudi H., Saffari M., Movahedi M. et al. A mediating role for mental health in associations between COVID-19-related self-stigma, PTSD, quality of life, and insomnia among patients recovered from COVID-19 // Brain Behav. – 2021. – Vol. 11. – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1002/brb3.2138>
45. Vovin R.Ja., Aksenova I.O. Zatzjzhnye depressivnye sostojanija. – L.: Medicina, 1982. – 191 s.
46. Ministerstvo zdravoochranenija Rossijskoj Federacii. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo: klinicheskie rekomendacii. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1 (data obrashhenija 12.09.2023).
47. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B. Diagnostika bipoljarnogo affektivnogo rasstrojstva II tipa sredi pacientov s tekushhim diagnozom rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva // Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2014. – № 2. – S. 2–14.

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					