

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3/2024

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)
Зварткау 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)
Zvartkau E.E. (St. Petersburg)
Ivanov M.V. (St. Petersburg)
Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Kibitov A.O. (Moscow)
Krasnov V.N. (Moscow)
Crocq M.-A. (France)
Krupitsky E.M. (St. Petersburg)
Mazo G.E. (St. Petersburg)
Malin D.I. (Moscow)
Neduva A.A. (Israel)
Neznanov N.G. (St. Petersburg)
Petrova N.N. (St. Petersburg)
Poyurovsky M. (Israel)
Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Smulevich A.B. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Usov G.M. (Omsk)
Kholmogorova A.B. (Moscow)
Tsukarzi E.E. (Moscow)
Shamrey V.K. (St. Petersburg)

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

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

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3

Московский НИИ психиатрии

проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит во 2-й квартал рекомендованного ВАК РФ

перечня изданий для публикации материалов диссертаций,

индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ

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

Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ),

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

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

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND

(CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International)

«С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0

Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать

с точкой зрения авторов статей.

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

Издатель: Индивидуальный предприниматель Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 1019

Отпечатано в ООО «Типография А1»

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

СОДЕРЖАНИЕ/CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Авиандр® при лечении генерализованного тревожного расстройства

Морозова М.А., Сафарова Т.П.,

Глускина Л.Я., Пенчул Н.А.,

Касимова Л.Н., Заярная И.И.,

Бойчевская Ю.О., Ширяев О.Ю.,

Резников М.К., Бухановская

О.А., Мавани Д.Ч., Реутова М.А.,

Некрасов В.А., Горчаков Д.С.,

Балакин К.В., Тараканова А.С.,

Якубова Е.В. 2

A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Aviandr® in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder

Morozova M.A., Safarova T.P.,

Gluskina L.Ya., Penchul N.A.,

Kasimova L.N., Zaiarnaya I.I.,

Boychevskaya Yu.O., Shiryaev O.Yu.,

Reznikov M.K., Bakhanovskaya O.A.,

Mavani D.C., Reutova M.A., Nekrasov V.A.,

Gorchakov D.S., Balakin K.V.,

Tarakanova A.S., Yakubova E.V. 2

Предикторы прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера

Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф.,

Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. 18

Predictors of Progression of Cognitive Deficits in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease

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

Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I. 18

Опыт клинического применения препарата Миореол® в лечении деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера

Федорова Я.Б., Колыхалов И.В.,

Гаврилова С.И., Пономарева Е.В.,

Селезнева Н.Д. 29

Clinical Experience of Mioreol® Use in the Treatment of Dementia Caused by Alzheimer's Disease

Fedorova Ya.B., Kolykhalov I.V.,

Gavrilova S.I., Ponomareva E.V.,

Selezneva N.D. 29

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ОБЗОРЫ

GENERAL THERAPEUTIC ISSUES AND REVIEWS

Поддерживающая терапия с помощью ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с депрессивным эпизодом: обзор литературных данных

Пойдашева А.Г., Бакулин И.С.,

Супонева Н.А., Пирадов М.А. 37

Maintenance Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Patients with Depression: a Review

Poydasheva A.G., Bakulin I.S.,

Suponeva N.A., Piradov M.A. 37

Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии

Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. 51

The Role of Cariprazine in the Prevention and Correction of Antipsychotic-Induced Cardiometabolic Disorders

Kidyeva A.V., Nasyrova R. F. 51

Отдаленные последствия психофармакотерапии в подростковом возрасте: минимизация потенциальных рисков

Полов М.Ю. 58

Long-Term Consequences of Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Minimizing Potential Risks

Popov M.Yu. 58

Суицидальное и самоповреждающее поведение в результате приема антидепрессантов: факты и интерпретации

Менделевич В.Д., Королева П.В.,

Нестерина М.К. 70

Suicide and Selfharm Resulting from Antidepressants: Facts and Interpretations

Mendelevich V.D., Koroleva P.V.,

Nesterina M.K. 70

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Авиандр® при лечении генерализованного тревожного расстройства

М.А. Морозова¹, Т.П. Сафарова¹, Л.Я. Глускина², Н.А. Пенчул³, Л.Н. Касимова⁴, И.И. Заярная⁵,
Ю.О. Бойчевская⁶, О.Ю. Ширяев⁷, М.К. Резников⁸, О.А. Бухановская⁹, Д.Ч. Мавани¹⁰, М.А. Реутова¹¹,
В.А. Некрасов^{12,13}, Д.С. Горчаков¹⁴, К.В. Балакин¹⁵, А.С. Тараканова¹⁵, Е.В. Якубова¹⁶, А.В. Иващенко¹⁷,
А.А. Иващенко¹⁸

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

² СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 имени П.П. Кащенко», Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУЗ «Ленинградский областной центр психического здоровья», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ГБУЗ Нижегородской области «Клиническая психиатрическая больница № 1 г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

⁵ ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная психиатрическая больница», Ярославль, Россия

⁶ ООО «Центр профессиональной терапии», Краснодар, Россия

⁷ ООО «ЛИОН-МЕД», Воронеж, Россия

⁸ ООО «Медицинская практика», Воронеж, Россия

⁹ ООО «Лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС», Ростов-на-Дону, Россия

¹⁰ ООО «Медицинский центр «НОВА ВИТА», Ростов-на-Дону, Россия

¹¹ ООО «Гранат МЦ», Москва, Россия

¹² ООО «Центр диагностики и реабилитации «Праксимед», Санкт-Петербург, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

¹⁴ ООО «ИФарма», Москва, Россия

¹⁵ ООО «НИИ ХимРар», Москва, Россия

¹⁶ ООО «Авинейро», Москва, Россия

¹⁷ КемДив Инк. (ChemDiv Inc.), Сан-Диего, США

¹⁸ НП ЦВТ «ХимРар», Химки, Московская область, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Несмотря на широкий арсенал лекарственных препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР) по-прежнему сохраняется актуальность разработки новых противотревожных препаратов. В статье представлены результаты проведенного клинического исследования III фазы нового лекарственного препарата Авиандр® для лечения ГТР.

Методы. Основной целью исследования являлась оценка эффективности препарата Авиандр® по сравнению с плацебо на основании изменения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (англ. Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale, SIGH-A) по окончании 8-недельного периода терапии относительно исходного значения у пациентов с ГТР. Дополнительной целью была оценка различных параметров эффективности и безопасности препарата Авиандр® по сравнению с плацебо у пациентов с ГТР в течение 8 недель исследуемой терапии, а также в течение 24 недель последующего лечения препаратом Авиандр® в открытом периоде долгосрочной терапии и спустя 4 недели после завершения приема исследуемого препарата.

Результаты. В исследование было включено 160 пациентов, рандомизированных в две группы терапии в соотношении 3 : 1: группа 1 ($n = 121$) принимала препарат Авиандр® по 1 таблетке (20 мг) два раза в день (40 мг/сут), группа 2 ($n = 39$) — плацебо по 1 таблетке два раза в день. Анализ данных по первичной конечной точке показал, что в группе терапии препаратом Авиандр® через 8 недель терапии статистически значимое среднее изменение общего балла по шкале SIGH-A составило $-11,97 \pm 7,60$, а в группе плацебо $-8,21 \pm 6,20$ ($p = 0,006$, различие между группами с использованием теста Т-критерия Стьюдента). Также была продемонстрирована положительная динамика по большинству вторичных параметров эффективности. После окончания терапии пациенты наблюдались еще в течение 4 недель. При отмене препарата Авиандр® после периода длительного приема (до 32 недель) не отмечалось ухудшения состояния пациентов, продолжалось статистически значимое улучшение по основным шкалам исследования (SIGH-A; шкале Монтгомери — Асберг для оценки депрессии (англ. Montgomery — Asberg Depression Rating Scale, MADRS); шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (англ. Clinical Global Impression — Severity, CGI-S), шкале общего клинического впечатления о динамике состояния (англ. Clinical Global Impression — Improvement, CGI-I); визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (англ. Sheehan Disability Scale, SDS))

Заключение. В ходе исследования препарат Авиандр® продемонстрировал свою эффективность в отношении психических и соматических симптомов тревоги при ГТР, что дает основания рассматривать его в качестве перспективного лекарственного препарата для лечения этого расстройства в инициальный и продолженный периоды терапии. Был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата в режиме длительной терапии (до 32 недель). После завершения лечения в период последующего наблюдения (до 4 недель) не было зарегистрировано ухудшения самочувствия пациентов, возобновления симптомов ГТР или синдрома отмены. Появление нового эффективного анксиолитического средства с хорошей переносимостью, безусловно, расширяет терапевтический арсенал врача для лечения тревожных расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, лекарственные препараты, безопасность и эффективность препарата, лекарственная терапия, эффективность терапии, профиль безопасности препарата, двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование

КОНТАКТЫ: Морозова Маргарита Алексеевна, margmorozova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7847-2716
 Сафарова Татьяна Петровна, saftatiana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3509-1622
 Глушкина Любовь Яковлевна, luba_home@mail.ru, ORCID: 0009-0008-6379-8255
 Пенчул Наталья Алексеевна, penchul@inbox.ru, ORCID: 0009-0001-7979-5226
 Касимова Лала Наримановна, kasimovaln@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-2701-6742
 Заярная Ирина Ивановна, zaiarnaya@gmail.com, ORCID: 0009-0007-9721-2796
 Бойчевская Юлия Олеговна, 4177844@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4991-6653
 Ширияев Олег Юрьевич, shiryayevou2009@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7297-4926
 Резников Максим Константинович, maxim@reznikov.pro, ORCID: 0000-0002-2419-2401
 Бухановская Ольга Александровна, olgabux@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0962-4755
 Мавани Дхавал Чандракант, mavani_dhaval@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-2955-6830
 Реутова Марина Анатольевна, margolushta@bk.ru, ORCID: 0009-0009-8951-4940
 Некрасов Василий Анатольевич, vasily.nekrasov1@gmail.com, ORCID: 0009-0009-4749-083X
 Горчаков Дмитрий Сергеевич, dgor@ipharma.ru, ORCID: 0009-0008-5939-5040X
 Балакин Константин Валерьевич, kbalakin@chemrnr.ru, ORCID: 0000-0001-7611-0802
 Тараканова Анастасия Сергеевна, atar@chemrnr.ru, ORCID: 0009-0007-8539-9039
 Якубова Елена Владимировна, ey@chemrnr.ru, ORCID: 0009-0002-3091-480X
 Иващенко Александр Васильевич, av@chemdiv.com, ORCID: 0000-0002-9626-4822
 Иващенко Андрей Александрович, ai@chemrnr.ru, ORCID: 0000-0001-8479-0668

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Морозова М.А., Сафарова Т.П., Глушкина Л.Я., Пенчул Н.А., Касимова Л.Н., Заярная И.И., Бойчевская Ю.О., Ширияев О.Ю., Резников М.К., Бухановская О.А., Мавани Д.Ч., Реутова М.А., Некрасов В.А., Горчаков Д.С., Балакин К.В., Тараканова А.С., Якубова Е.В. Двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Авиандр® при лечении генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3. — С. 2–16. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.82.78.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: М.А. Морозова, Т.П. Сафарова, Л.Я. Глушкина, Н.А. Пенчул, Л.Н. Касимова, И.И. Заярная, Ю.О. Бойчевская, О.Ю. Ширияев, М.К. Резников, О.А. Бухановская, Д.Ч. Мавани, М.А. Реутова, В.А. Некрасов — главные исследователи клинических центров, на базе которых проводилось исследование. Д.С. Горчаков, К.В. Балакин, А.С. Тараканова, Е.В. Якубова, А.А.Иващенко, А.В.Иващенко — сотрудники НП ЦВТ «ХимПар», принимавшие участие в разработке концепции и дизайна клинического исследования, организации проведения исследования и анализе результатов. А.В. Иващенко, А.А. Иващенко — руководители исследования, которым принадлежит идея разработки лекарственного препарата Авиандр® (патент на изобретение).

ФИНАНСИРОВАНИЕ: спонсором клинического исследования является ООО «НИИ ХимПар».

A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Avianдр® in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder

M.A. Morozova¹, T.P. Safarova¹, L.Ya. Gluskina², N.A. Penchul³, L.N. Kasimova⁴, I.I. Zaiarnaia⁵, Yu.O. Boychevskaya⁶, O.Yu. Shiryayev⁷, M.K. Reznikov⁸, O.A. Bukhanovskaya⁹, D.C. Mavani¹⁰, M.A. Reutova¹¹, V.A. Nekrasov^{12,13}, D.S. Gorchakov¹⁴, K.V. Balakin¹⁵, A.S. Tarakanova¹⁵, E.V. Yakubova¹⁶, A.V. Ivaschenko¹⁷, A.A. Ivaschenko¹⁸

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Moscow, Russia

² St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kashchenko", Saint Petersburg, Russia

³ State Public Health Institution "Leningrad Regional Mental Health Center", Saint Petersburg, Russia

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Clinical Psychiatric Hospital No. 1 of Nizhny Novgorod", Nizhny Novgorod, Russia

⁵ State Budgetary Clinical Healthcare Institution of the Yaroslavl Region "Yaroslavl Regional Psychiatric Hospital", Yaroslavl, Russia

⁶ Center for Professional Therapy LLC, Krasnodar, Russia

⁷ LION-MED LLC, Voronezh, Russia

⁸ Medical practice LLC, Voronezh, Russia

⁹ Scientific Center for Treatment and Rehabilitation "Phoenix" LLC, Rostov-on-Don, Russia

¹⁰ Medical center "NOVA VITA" LLC, Rostov-on-Don, Russia

¹¹ Granat MC LLC, Moscow, Russia

¹² Diagnostic and rehabilitation center "Praximed" LLC, Saint Petersburg, Russia

¹³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov", Saint Petersburg, Russia

¹⁴ iPharma LLC, Moscow, Russia

¹⁵ ChemRar RDI LLC, Moscow, Russia

¹⁶ Avineuro LLC, Moscow, Russia

¹⁷ ChemDiv Inc., San Diego USA

¹⁸ ChemRar High-Tech Center, Khimki, Moscow region, Russia

SUMMARY

Background. The development of new anxiolytic drugs is an important problem, despite the wide range of drugs available for the treatment of generalized anxiety disorder (GAD). This article presents the results of the clinical trial (phase III) of the new drug Aviandr[®] for the treatment of GAD.

Methods. The primary objective of this study was to evaluate the efficacy of Aviandr[®] compared to placebo based on changes in the total score on the Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale (SIGH-A) after 8 weeks of treatment in patients with GAD. An additional objective was to evaluate the various efficacy and safety parameters of Aviandr[®] compared to placebo in patients with GAD during the 8-week study period and during 24 weeks of subsequent treatment with Aviandr[®] in the open-label long-term treatment period and 4 weeks after the end of treatment.

Results. The study included 160 patients, who were randomised in a 3:1 ratio to two treatment groups: group 1 ($n = 121$) received Aviandr[®] 20 mg twice a day, group 2 ($n = 39$) – placebo 1 tablet twice a day. Analysis of the data for the primary endpoint showed a statistically significant mean change in total SIGH-A score of -11.97 ± 7.60 in the Aviandr[®] group and -8.21 ± 6.20 in the placebo group after 8 weeks of treatment ($p = 0.006$, difference between groups was assessed using Student's T-test). Positive dynamics were also demonstrated for most secondary efficacy parameters. Patients were followed for 4 weeks after completion of therapy. When Aviandr[®] was discontinued after a period of long-term use (up to 32 weeks), there was no deterioration in the patients' well-being, recurrence of GAD symptoms, or withdrawal symptoms were observed. The emergence of a new, effective and well-tolerated anxiolytic drug certainly expands the physician's therapeutic arsenal for the treatment of anxiety disorders.

Conclusion. A study of Aviandr[®] demonstrated its efficacy against the psychological and somatic symptoms of anxiety in GAD, making it a promising drug for the treatment of this disorder during the initial and continued periods of therapy. A favorable safety profile of the drug was demonstrated in long-term treatment period (up to 32 weeks). After completion of treatment, during the follow-up period (up to 4 weeks), no deterioration in patients' well-being, recurrence of GAD symptoms, or withdrawal symptoms were observed. The emergence of a new, effective and well-tolerated anxiolytic drug certainly expands the physician's therapeutic arsenal for the treatment of anxiety disorders.

KEYWORDS: generalized anxiety disorder, medication, drug safety and efficacy, pharmacotherapy, therapy efficacy, drug safety profile, double-blind, placebo-controlled clinical trial

CONTACTS: Morozova Margarita Alekseevna, margmorozova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7847-2716

Safarova Tatiana Petrovna, saftatiana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3509-1622

Gluskina Lyubov Yakovlevna, luba_home@mail.ru, ORCID: 0009-0008-6379-8255

Penchul Natalya Alekseevna, penchul@inbox.ru, ORCID: 0009-0001-7979-5226

Kasimova Lala Narimanovna, kasimovaln@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-2701-6742

Zaiarnaia Irina Ivanovna, zaiarnaya@gmail.com, ORCID: 0009-0007-9721-2796

Boychevskaya Yulia Olegovna, 4177844@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4991-6653

Shiryayev Oleg Yuryevich, shiryayevou2009@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7297-4926

Reznikov Maxim Konstantinovich, maxim@reznikov.pro, ORCID: 0000-0002-2419-2401

Bukhanovskaya Olga Aleksandrovna, olgabux@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0962-4755

Mavani Dhaval Chandrakant, mavani_dhaval@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-2955-6830

Reutova Marina Anatolyevna, margoalushta@bk.ru, ORCID: 0009-0009-8951-4940

Nekrasov Vasily Anatolyevich, vasily.nekrasov1@gmail.com, ORCID: 0009-0009-4749-083X

Gorchakov Dmitriy Sergeevich, dgor@ipharma.ru, ORCID: 0009-0008-5939-5040X

Balakin Konstantin Valerievich, kbalakin@chemrar.ru, ORCID: 0000-0001-7611-0802

Tarakanova Anastasia Sergeevna, atar@chemrar.ru, ORCID: 0009-0007-8539-9039

Yakubova Elena Vladimirovna, ey@chemrar.ru, ORCID: 0009-0002-3091-480X

Ivaschenko Alexander Vasilievich, av@chemdiv.com, ORCID: 0000-0002-9626-4822

Ivaschenko Andrey Aleksandrovich, ai@chemrar.ru, ORCID: 0000-0001-8479-0668

CITATION: Morozova M.A., Safarova T.P., Gluskina L.Y., Penchul N.A., Kasimova L.N., Zaiarnaia I.I., Boychevskaya Y.O., Shiryayev O.Y., Reznikov M.K., Bukhanovskaya O.A., Mavani D.C., Reutova M.A., Nekrasov V.A., Gorchakov D.S., Balakin K.V., Tarakanova A.S., Yakubova E.V. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Aviandr[®] in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2024. – No. 3. – Pp. 2–16. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.82.78.001 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: M.A. Morozova, T.P. Safarova, L.Ya. Gluskina, N.A. Penchu, L.N. Kasimova, I.I. Zaiarnaia, Yu.O. Boychevskaya, O.Yu. Shiryayev, M.K. Reznikov, O.A. Bukhanovskaya, D.C. Mavani, M.A. Reutova, V.A. Nekrasov – principal investigators at the clinical centers where the clinical trial was conducted. D.S. Gorchakov, K.V. Balakin, A.S. Tarakanova, E.V. Yakubova, A.V. Ivaschenko, A.A. Ivaschenko – ChemRar High-Tech Center staff, who performed development of the concept and design of the clinical trial, organization of the study and analysis of the results. A.V. Ivaschenko, A.A. Ivaschenko – management of the clinical trial, the idea to develop Aviandr[®] (patent for invention).

FUNDING: the sponsor of the clinical trial is the ChemRar Research and Development Institute LLC.

Введение

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — одно из распространенных психических заболеваний, поражающих наиболее трудоспособную группу населения. Заболевание обычно начинается в возрасте от 21–35 лет и чаще встречается у женщин [1–3]. В литературе эпидемиологические данные о распространенности ГТР варьируются в широком диапазоне — от 0,1 до 8,5 % и в среднем составляют около 5 % случаев среди взрослого населения. Среди других тревожных расстройств ГТР составляет существенную долю — от 12 до 25 %. Детальная информация о распространенности ГТР в России отсутствует, но диагноз ГТР ставится значительно реже, чем в зарубежных странах [4, 5].

Основными признаками ГТР являются распространенная и устойчивая тревога и напряжение, не ограниченные или не вызванные преимущественно какими-либо особыми окружающими обстоятельствами («свободно плавающая тревога») [6–8]. При ГТР помимо самой тревоги пациенты часто жалуются на соматические и вегетативные симптомы: дрожь, потливость, сердцебиение, головокружение и прочее. Генерализованное тревожное расстройство имеет тенденцию к хроническому течению и в тяжелых случаях требует длительной психофармакотерапии [8].

Поскольку симптомы соматического ряда имеют большой удельный вес в общей клинической картине, первично больные чаще обращаются к врачам общей практики, терапевтам, неврологам, гастроэнтерологам, кардиологам. Врачи этих специальностей, хорошо понимая природу подобных симптомов, рекомендуют консультацию психиатра, но эта рекомендация редко выполняется пациентом. Вследствие этого пациент может надолго оставаться с предварительным симптомальным диагнозом, в наблюдении врачей соматического профиля, не получая диагноз ГТР (и, следовательно, оставаясь без корректной терапевтической помощи), что может приводить к значимому снижению его социального функционирования [8].

Патогенез ГТР остается до конца не ясным. В течение многих лет предполагалось, что ведущую роль в возникновении тревожных расстройств играет дисфункция серотонинергической системы [9]. В этой связи препаратами первой линии для лечения ГТР стали антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Однако у части пациентов не наблюдается терапевтического эффекта, а также возможно развитие нежелательных лекарственных реакций [10, 11], к которым пациенты этой группы могут быть особенно чувствительны [12]. Характерными побочными эффектами СИОЗС являются тошнота, диарея, усиление тревоги в начале лечения, сексуальная дисфункция (аноргазмия, снижение чувствительности половых органов, задержка эякуляции), нарушения сна [13–15]. Также одной из причин отказа пациентов от длительного лечения препаратами данной группы может быть синдром СИОЗС-индуцированной апатии, проявляющийся притуплением эмоций, снижением эмоциональной чувствительности и мотивации, ухудшением концентрации внимания [16, 17].

К препаратам второй линии, применяемым при лечении ГТР, относятся буспирон, гидроксизин, некоторые антипсихотические препараты и другие антидепрессанты.

Антигистаминный препарат гидроксизин был эффективен при ГТР в нескольких слепых плацебо-контролируемых исследованиях [18–20], однако опыт длительного лечения отсутствует [21]. Дневная седация, вызываемая гидроксизином, в некоторых ситуациях может быть нежелательной.

Частичный 5-HT_{1A}-агонист буспирон может быть эффективен при симптомах ГТР, как показано в некоторых контролируемых исследованиях [18, 22, 23]. Однако в части исследований не удалось показать существенной разницы с плацебо [21]. Некоторые сравнения буспирона с признанными анксиолитическими препаратами показали его меньшую эффективность [18, 21]. Также отсутствуют долгосрочные исследования и исследования по профилактике рецидивов [21]. Важным фактом является замедленное развитие эффекта буспирона при ГТР — до 2–6 недель [21].

В целях купирования выраженной тревоги обычно назначают препараты из группы производных бензодиазепа, эффективность действия которых проявляется уже в первую неделю лечения и составляет 65–75 % [24]. Однако их применение ограничено коротким курсом лечения из-за риска развития зависимости [25, 26]. Эти препараты очень часто вызывают выраженную седацию и ухудшение когнитивных функций [27, 28]. Таким образом, на сегодняшний день расширение арсенала препаратов для лечения ГТР представляется актуальным.

Новый лекарственный препарат Авиандр® — небензодиазепиновый анксиолитик с мульти-таргетным механизмом действия [29]. Препарат Авиандр® является антагонистом серотонинергических 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ и 5-HT₇-рецепторов, пресинаптических адренорецепторов 2A, 2B и 2C, а также гистаминовых H₁-рецепторов. Сродство к 5-HT₇-рецептору у него одно из самых высоких в группе психофармакологических препаратов (константа диссоциации $K_i = 0,153$ нмоль). При этом препарат Авиандр® не ингибирует белки — переносчики (обратный захват) нейромедиаторов, не взаимодействует с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и не обладает антихолинергическим действием. Такой рецепторный профиль обеспечивает анксиолитическое и антидепрессивное действие препарата, позволяя при этом избежать ряда негативных эффектов, характерных для препаратов других групп.

Ранее было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное клиническое исследование II фазы эффективности, безопасности и подбора режима дозирования препарата Авиандр® у пациентов с ГТР в течение 8 недель терапии [30]. В рамках исследования было показано, что препарат обладает эффективностью и безопасностью в суточной дозе 40 мг, что дало основание для продолжения его дальнейшего изучения в III фазе клинических исследований как средства для терапии тревожных расстройств.

В настоящей работе представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы препарата Авиандр® у пациентов с ГТР, в котором были изучены параметры эффективности на основе результатов оценки состояния по различным психометрическим шкалам, а также параметров безопасности на основе зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ).

Материалы и методы

Данное исследование являлось многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием эффективности и безопасности препарата Авиандр® у пациентов с ГТР. Исследование состояло из следующих периодов: скрининга и вводного периода (продолжительность до 2 недель), периода исследуемой терапии (сравнительного этапа) — 8 недель, открытого несравнительного периода — 24 недели (пациенты обеих групп были объединены в одну группу для приема препарата Авиандр®) и периода наблюдения после отмены исследуемого препарата — 4 недели (см. рисунок). Исследование на сравнительном этапе имело двойной слепой плацебо-контроль.

Во вводном периоде (длительностью 1 неделя) проводилось простое заслепление и все пациенты получали плацебо. Целью вводного плацебо-периода являлось невключение в исследование пациентов с положительным ответом на плацебо (несоответствие критериям включения/невключения по результатам оценки симптомов ГТР на неделе 0), а также потенциально некомплаентных пациентов. На сравнительном этапе исследование имело двойной слепой дизайн для препарата Авиандр® и плацебо. В течение всего исследования пациенты принимали исследуемый препарат в дозе 20 мг 2 раза в день (утром и вечером). Рандомизация проводилась с помощью системы IWRS (англ. Interactive Web Response

System — интерактивная система веб-ответа), интегрированной в электронную индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК).

Этическая экспертиза и этическое сопровождение клинического исследования проводились независимыми этическими комитетами (НЭК) учреждений, на базе которых осуществлялись исследование. Форма информированного согласия была собственноручно подписана и датирована каждым пациентом до начала проведения любой из процедур исследования. Процесс получения информированного согласия был подробно описан в первичной документации, включая факт согласия пациента на участие в данном клиническом исследовании и дату подписания информированного согласия.

Основной целью данного исследования являлась оценка эффективности препарата Авиандр® по сравнению с плацебо на основании изменения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (англ. Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale, SIGH-A) [31] (первичный параметр эффективности, первичная конечная точка исследования) по окончании 8-недельного периода терапии относительно исходного значения у пациентов с ГТР. Исходное состояние пациентов оценивали на визите рандомизации (начало терапии).

Дополнительно оценивали вторичные параметры эффективности (вторичные конечные точки исследования): частоту наступления медикаментозной ремиссии ГТР (сумма баллов по SIGH-A ≤ 7); изменение общего балла и суммы баллов по подшкалам психической и соматической тревоги структурированного интервью SIGH-A) относительно исходного значения; изменение суммы баллов по шкале Монтгомери — Асберг для оценки депрессии (англ. Montgomery — Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [32]; изменение балла по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (англ. Clinical Global Impression — Severity, CGI-S)

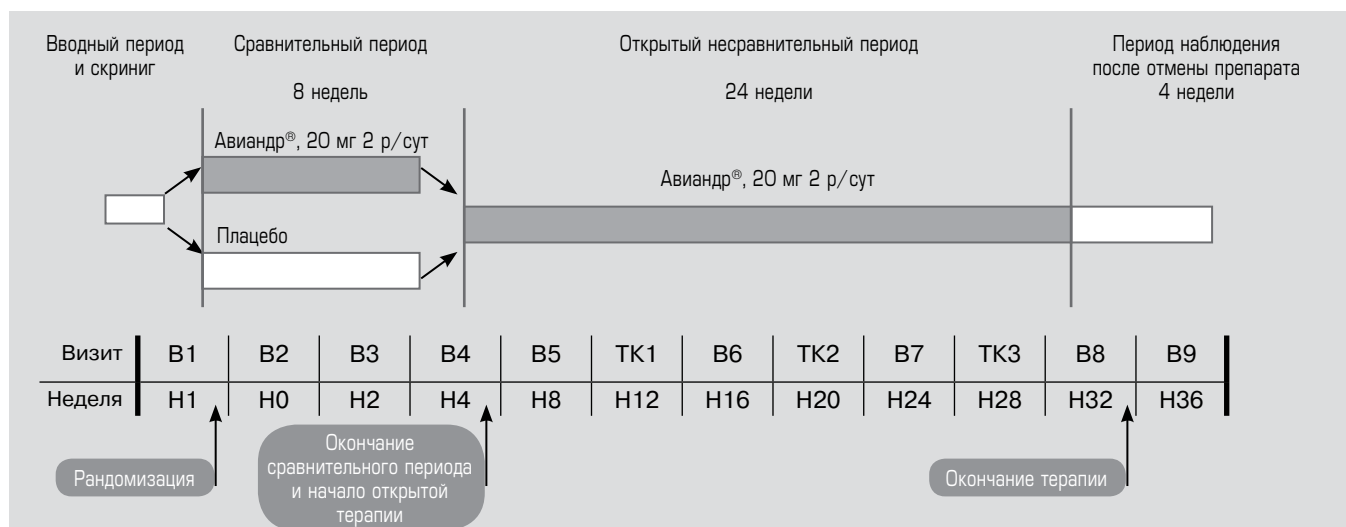


Рисунок. Графическая схема исследования

Figure. Graphical scheme of the study

Примечание. В — визит, Н — неделя, ТК — телефонный контакт.

и шкале общего клинического впечатления о динамике состояния (*англ.* Clinical Global Impression — Improvement, CGI-I) [33]; изменение общего балла по визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (*англ.* Sheehan Disability Scale, SDS) [34]; изменение дневной сонливости по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм) [35]; изменение общего балла по краткому опроснику удовлетворенности качеством жизни (*англ.* 20-Item Short Form Survey Instrument, SF-20) [36]; изменение времени выполнения теста последовательных соединений (*англ.* Trail Making Test — TMT, части А и В) относительно исходного значения [37]). Данные параметры оценивали в течение 8 недель сравнительного этапа и в течение последующих 24 недель лечения препаратом Авиандр® в открытом периоде долгосрочной терапии.

Также в исследовании был запланирован визит последующего наблюдения (через 4 недели после завершения приема препарата), на котором оценивали изменение по шкалам SIGH-A, MADRS, CGI-S и SDS через 4 недели после приема последней дозы исследуемого препарата относительно визита окончания терапии и исходных значений. С помощью данной конечной точки (а также частоте развития НЯ в этот период) оценивались выраженность симптомов отмены после завершения терапии препаратом.

В исследование включали как пациентов, уже длительно имеющих диагноз ГТР, так и пациентов с впервые диагностированным ГТР по критериям МКБ-10 и DSM-V, которые соответствовали следующим критериям включения: значение общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) ≥ 20 ; значение по пунктам 1 (тревожное настроение) и 2 (напряженность) шкалы SIGH-A ≥ 2 ; состояние по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания CGI-S ≥ 4 . Основными критериями не включения были установленные диагнозы других психических расстройств в анамнезе или на момент скрининга, а также наличие неконтролируемого сопутствующего соматического заболевания. Все психотропные препараты (кроме исследуемого) для лечения основного заболевания были отменены по условиям протокола в течение не менее 7 дней до скрининга.

Также в настоящем исследовании в качестве дополнительной поисковой конечной точки (не относилась к вторичным конечным точкам исследования) оценивали пациентов по краткому опроснику о структуре тревоги (КОСТ). Данный опросник позволяет оценить качественное содержание тревоги у пациента, ее различные патопсихологические составляющие [38]. В опроснике представлены следующие группы: тип тревоги, личностные аспекты, терапевтические ожидания и запросы. Пациентов оценивали по опроснику на скрининге (исходный уровень), а также в период исследуемой терапии (на неделе 8 и неделе 32). При оценке на визите скрининга практически у всех пациентов тревога влияла на субъективное ощущение нарушения когнитивного функционирования. У большинства пациентов значительный вклад в образование тревожного расстройства вносят перфекционистские когнитивные модели («тревога

усиливается, когда не удается проявить себя наилучшим образом», «когда что-то идет не по плану»), а также нарциссические личностные аспекты («тревога усиливается, когда я думаю, что могу потерпеть фиаско», «когда я вынужден(-а) сдерживать раздражение или недовольство», «когда я сравниваю себя с другими» и т. п.). Подробный анализ результатов оценки по опроснику КОСТ (включая представление определенных исходных характеристик тревоги, сопровождающихся положительным ответом на лечение препаратом Авиандр®) будет представлен в отдельной статье.

Основной популяцией для анализа эффективности являлась популяция FAS (*англ.* Full Analysis Set — полная популяция для анализа), состоящая из всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеющих по меньшей мере одну оценку эффективности после исходной. Также была исследована популяция PPS (*англ.* Per Protocol Set — популяция по протоколу), состоящая из всех пациентов полной популяции для анализа, которые завершат прием исследуемой терапии в полном объеме без значительных отклонений от протокола. Безопасность оценивали в популяции SAF (*англ.* Safety Analysis Set), в которую вошли все рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, на основании частоты и тяжести НЯ.

Статистический анализ данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения The R Project for Statistical Computing*. При анализе первичной конечной точки в популяции FAS применяли тест с использованием Т-критерия Стьюдента [39]. Был рассчитан уровень значимости p и 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для разницы средних значений между группами препарата Авиандр® и плацебо для изменения общего балла по структурированному интервью шкалы SIGH-A относительно исходного значения.

Ожидалось, что уменьшение общего балла по структурированному интервью SIGH-A будет более выражено в группе препарата Авиандр® по сравнению с плацебо. Нулевая гипотеза заключалась в отсутствии различий между препаратом Авиандр® и плацебо ($H_0: \mu_2 - \mu_1 \geq 0$). Альтернативная гипотеза заключалась в превосходстве препарата Авиандр® над плацебо ($H_1: \mu_2 - \mu_1 < 0$). Нулевая гипотеза была бы отклонена с заключением о превосходстве препарата Авиандр® над плацебо в случае, если результат двустороннего теста составил $p < 0,05$, что соответствует значению верхней границы 95%-ного ДИ менее нуля.

Анализ вторичных конечных точек проводили в популяции FAS. Вторичные конечные точки сравнивали между двумя группами терапии с использованием Т-критерия Стьюдента или U-критерия Манна — Уитни в зависимости от характера распределения данных [39, 40].

Размер выборки был рассчитан для исследования превосходства (*англ.* superiority) с непрерывными переменными в качестве исходов.

* © The R Foundation for Statistical Computing c/o Institute for Statistics and Mathematics; Wirtschaftsuniversität; Wien.

Формула для расчета выборки имела вид

$$n \text{ (для группы лечения)} = (Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2 \times 2 \times SD^2 / (\mu_1 - \mu_2)^2,$$

где α — ошибка I рода; β — ошибка II рода; Z — стандартная нормальная величина; μ_1 и μ_2 — средние значения переменной ответа в группе плацебо и в группе препарата Авиандр® соответственно; SD — стандартное отклонение (СО).

Предполагаемый размер эффекта в группах для расчета выборки был определен на основании результатов предыдущего клинического исследования препарата Авиандр®. Так, в клиническом исследовании фазы II [23] в группе пациентов с ГТР, получавших препарат Авиандр® в суточной дозе 40 мг (20 мг 2 раза в день), снижение общего балла по шкале Гамильтона для оценки тревоги (англ. Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) на неделе 8 составило –12,8 баллов, а в группе плацебо –6,4 балла. При этом стандартное отклонение для данного показателя составило 6,8 баллов.

В настоящем исследовании предполагалось, что разница между группами препарата Авиандр® и плацебо составит 5,5 баллов. При стандартном отклонении $SD = 7$ баллов, вероятности ошибки I рода $\alpha = 0,05$ (двусторонняя), мощности теста не менее 89,5 % ($1 - \beta$) и соотношении между группами 3 : 1 в группу препарата Авиандр® необходимо было включить 102 пациента, а в группу плацебо — 34.

С учетом возможного досрочного завершения, не превышающего 15 %, в исследование должно было быть включено не менее 120 пациентов в группу препарата Авиандр® и не менее 40 пациентов в группу плацебо (всего 160 пациентов).

Результаты

В исследование было включено 160 пациентов, рандомизированных в две группы терапии в соотношении 3 : 1: группа 1 ($n = 121$) принимала препарат Авиандр® по 1 таблетке (20 мг) два раза в день (40 мг/сут), группа 2 ($n = 39$) — плацебо по 1 таблетке 2 раза в день. Распределение пациентов по группам в течение исследования, а также причины выбывания пациентов представлены в табл. 1. У двух рандомизированных пациентов не была получена хотя бы одна оценка эффективности после исходной, поэтому они не вошли в популяцию для анализа эффективности (FAS). Таким образом, в популяцию FAS вошли 119 (98,35 %) пациентов из группы препарата Авиандр®, и 39 (100,00 %) пациентов из группы плацебо. В соответствии с протоколом завершили исследование 133 (83,13 %) пациента.

Демографические и клинические исходные характеристики пациентов в популяции FAS описаны в табл. 2. Средний общий балл по SIGH-A при включении в исследование (оценка на визите рандомизации) составил $29,01 \pm 5,37$, что соответствует значительно

Таблица 1. Распределение пациентов по группам и причины досрочного выбывания из исследования

Table 1. Distribution of patients by groups and reasons for early withdrawal from the study

Показатель	Авиандр®	Плацебо	Всего
Включено в исследование	121	39	160
Рандомизировано по группам	121	39	160
Популяция для анализа безопасности (SAF)	119	39	160
Полная популяция для анализа эффективности (FAS)	119	39	158
Завершили исследование по протоколу	101	32	133
Досрочное выбывание	Всего 20	Всего 7	27
Сравнительный этап	4	1	5
Пациент отозвал свое согласие	0	1	1
Пациент не соблюдает прием предписанных дозировок исследуемого препарата или процедур, связанных исследованием	3	0	3
Прекращение исследования спонсором	1	0	1
Открытый несравнительный этап (объединенная группа)	16 (на первом этапе получали Авиандр®)	6 (на первом этапе получали плацебо)	22
Исследователь счел это необходимым с медицинской точки зрения	2	0	2
Пациент отозвал свое согласие	3	1	4
Возникло НЯ или серьезное НЯ, которое может отрицательно повлиять на безопасность и благополучие пациента	2	1	3
Потерян контакт с пациентом	2	1	3
Прекращение исследования спонсором	6	3	9
Другое (административные причины)	1	0	1

Таблица 2. Демографические и клинические исходные характеристики пациентов в популяции FAS

Table 2. Demographic and clinical baseline characteristics of patients in the FAS population

Параметр	Авиандр® N = 119	Плацебо N = 39	Всего N = 158
Возраст, лет, среднее (CO)	38,35 (12,93)	36,23 (11,12)	37,29 (12,03)
Пол:			
мужской, n (%)	31 (26,05 %)	13 (33,33 %)	44 (27,85 %)
женский, n (%)	88 (73,95 %)	26 (66,67 %)	114 (72,15 %)
Раса:			
европеоидная, n (%)	119 (100,00 %)	37 (94,87 %)	156 (98,73 %)
монголоидная, n (%)	0 (0,00 %)	2 (5,13 %)	2 (1,27 %)
ИМТ, кг/м ² , среднее (CO)	25,11 (3,98)	23,71 (3,68)	24,41 (3,83)
Длительность заболевания ГТР, дней, среднее (CO)	326,29 (618,29)	363,10 (758,36)	344,70 (688,33)
SIGH-A:			
общий балл, среднее (CO)	28,89 (5,28)	29,13 (5,45)	29,01 (5,37)
подшкала психической тревоги, общий балл, среднее (CO)	13,23 (2,63)	13,36 (2,80)	13,30 (2,72)
подшкала соматической тревоги, общий балл, среднее (CO)	15,29 (3,65)	15,77 (3,48)	15,53 (3,57)
MADRS, общий балл, среднее (CO)	14,47 (4,34)	14,87 (4,32)	14,67 (4,33)
CGI-S, средний балл (CO)	4,43 (0,58)	4,36 (0,48)	4,40 (0,53)
SDS, общий балл, среднее (CO)	14,55 (4,93)	14,74 (3,72)	14,65 (4,33)
SF-20, общий балл, среднее (CO)	52,16 (14,24)	54,67 (12,47)	53,42 (13,36)
BAШ, оценка дневной сонливости, общий балл, среднее (CO)	30,27 (22,85)	35,74 (25,26)	33,01 (24,06)

Примечание. N – число в общей выборке; n – число пациентов с данной характеристикой; ИМТ – индекс массы тела.

выраженной тревоге. У 86 (54,43 %) пациентов, участвовавших в исследовании, были отмечены сопутствующие состояния или заболевания (табл. 3).

Предшествующую терапию получали 19 из 158 (12,03 %) пациентов. Наиболее часто встречающимися средствами предшествующей терапии были психолептики (анксиолитики, антипсихотики) и психоаналептики (антидепрессанты) (табл. 4). Данные препараты назначали для лечения основного заболевания (ГТР) либо тревожного синдрома при еще не установленном диагнозе ГТР.

Анализ данных по первичной конечной точке показал, что в группе терапии препаратом Авиандр® через

Таблица 3. Наиболее частые сопутствующие состояния в популяции FAS

Table 3. Most frequent comorbid conditions in the FAS population

Состояние/заболевание	Число пациентов, n (%)
Социальные обстоятельства (менопауза)	22 (13,92 %)
Ожирение и избыточная масса тела	13 (8,22 %)
Артериальная гипертензия	15 (9,49 %)
Хронический гастрит	14 (8,76 %)
Хронический тонзиллит	7 (4,43 %)

Примечание. n – число пациентов с данной характеристикой.

Таблица 4. Предшествующая терапия пациентов психолептиками и психоаналептиками в популяции FAS

Table 4. Patients' prior therapy with psycholeptic and psychoanalaptic medications in the FAS population

Тип препарата (код АТХ)	Название препарата	Число пациентов, n (%)	Число назначений, n
Анксиолитики (N05B)	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	1 (0,63 %)	2
	Гидроксизин	4 (2,53 %)	4
	Тофизопам	4 (2,53 %)	4
Антипсихотические средства (N05A)	Кветиапин	1 (0,63 %)	2
Антидепрессанты (N06A)	Пароксетин	4 (2,53 %)	5
	Сертралин	2 (1,27 %)	2
	Эсциталопрам	1 (0,63 %)	1
	Агомелатин	1 (0,63 %)	1
	Миртазапин	1 (0,63 %)	1

Примечание. АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация; n – число с данной характеристикой.

8 недель терапии статистически значимое среднее изменение общего балла по шкале SIGH-A составило $-11,97 \pm 7,60$, а в группе плацебо $-8,21 \pm 6,20$ ($p = 0,006$, различие между группами с использованием теста Т-критерия Стьюдента). Следовательно, препарат Авиандр® (20 мг 2 раза в день) показал свое превосходство по сравнению с плацебо у пациентов с ГТР.

Данные по первичной и вторичным конечным точкам эффективности в течение 8 недель сравнительного этапа терапии представлены в табл. 5.

Статистически значимые изменения общего балла по шкале SIGH-A, баллов по подшкалам психической и соматической тревоги SIGH-A, а также по пунктам 1 (тревожное настроение) и 2 (напряженность) наблюдались начиная с недели 2 по сравнению с исходным значением. Так, на неделе 2 изменение среднего значения балла по пункту 2

(напряженность) составило $-0,38 \pm 0,61$ в группе препарата Авиандр® по сравнению с исходным значением и являлось статистически отличным от плацебо ($p = 0,025$). На неделе 4 изменение общего балла по шкале SIGH-A по сравнению с исходным значением составило $-8,27 \pm 5,80$ и являлось статистически отличным от плацебо и клинически значимым ($p = 0,013$). Изменение по соматической подшкале Гамильтона SIGH-A в группе препарата Авиандр® на неделе 4 составило $-4,41 \pm 3,67$, что являлось статистически отличным от плацебо ($p = 0,006$). Таким образом, на начальном этапе терапии противотревожное действие препарата Авиандр® в большей степени реализуется в отношении соматических симптомов тревоги.

У пациентов обеих групп исходно присутствовала легкая депрессивная симптоматика (среднее значение исходной суммы баллов по шкале MADRS в группе

Таблица 5. Изменения по шкалам SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I, SDS, SF-20 и ВАШ в период сравнительного этапа относительно исходного значения (визит рандомизации) в популяции FAS

Table 5. Changes by the SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I, SDS, SF-20 and VAS scales during the comparison phase relative to baseline (randomisation visit) in the FAS population

Параметр, изменение	Продолжительность терапии					
	2 недели		4 недели		8 недель	
	Авиандр® N = 119	Плацебо N = 39	Авиандр® N = 119	Плацебо N = 39	Авиандр® N = 119	Плацебо N = 39
SIGH-A, общий балл, среднее (CO)	-3,88 (4,46)	-2,54 (3,08)	-8,27 (5,80)	-5,55 (5,80)	-11,97 (7,60)	-8,21 (6,20)
Отличие от плацебо	-	-	-	-	-3,76	-
95%-ный ДИ <i>p</i> *	-	-	-	-	[-6,45; -1,07]	-
	0,082	-	0,013***	-	0,006	-
SIGH-A, общий балл по подшкале психической тревоги, среднее (CO)	-1,72 (2,20)	-1,08 (1,63)	-3,86 (2,96)	-2,97 (3,29)	-5,71 (3,88)	-3,82 (3,48)
<i>p</i> **	0,094	-	0,120	-	0,008	-
SIGH-A, общий балл по подшкале соматической тревоги, среднее (CO)	-2,16 (2,78)	-1,46 (2,12)	-4,41 (3,67)	-2,58 (3,11)	-6,27 (4,41)	-4,39 (3,41)
<i>p</i> **	0,153	-	0,006	-	0,018	-
MADRS, общий балл, среднее (CO)	-1,67 (2,65)	-1,41 (2,40)	-4,60 (3,91)	-2,39 (3,70)	-6,54 (4,75)	-3,55 (4,67)
<i>p</i> **	0,584	-	0,003	-	< 0,001	-
CGI-S, средний балл (CO)	-0,24 (0,48)	-0,05 (0,22)	-0,62 (0,72)	-0,39 (0,68)	-0,97 (0,91)	-0,47 (0,72)
<i>p</i> **	0,021	-	0,054	-	0,001	-
CGI-I, средний балл (CO)	-0,57 (0,86)	-0,32 (0,74)	-0,89 (0,94)	-0,55 (0,92)	-0,89 (0,94)	-0,55 (0,92)
<i>p</i> **	0,037	-	0,029	-	0,029	-
SDS, общий балл, среднее (CO)	Оценка не проводилась				-5,40 (6,18)	-2,89 (4,79)
<i>p</i> **					0,024	-
SF-20, общий балл, среднее (CO)	Оценка не проводилась				13,23 (15,40)	4,89 (12,02)
<i>p</i> **					0,003	-
TMT-тест, часть А, время выполнения, с	Оценка не проводилась		-9,71 (18,25)	-5,03 (7,05)	-9,39 (21,91)	-7,58 (11,03)
<i>p</i> **			-	0,517	-	0,676
TMT-тест, часть В, время выполнения, с	Оценка не проводилась		-14,78 (25,47)	-24,34 (34,75)	-22,35 (25,81)	-18,63 (35,80)
<i>p</i> **			-	0,915	-	0,704
ВАШ, оценка сонливости, среднее значение (CO)	-2,23 (16,64)	-6,59 (15,44)	-6,90 (20,46)	-6,38 (22,18)	-11,41 (20,59)	-10,95 (17,78)
<i>p</i> **	0,245	-	0,882	-	0,955	-

* Значимость *p* между группами препарата Авиандр® и плацебо получено с использованием Т-критерия Стьюдента.

** Значимость *p* между группами препарата Авиандр® и плацебо получено с использованием Т-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни в зависимости от распределения данных.

*** Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$) выделены жирным шрифтом.

препарата Авиандр® составило $14,47 \pm 4,34$, в группе плацебо $14,87 \pm 4,32$), которая редуцировалась в процессе лечения. Статистически значимые различия между группами при оценке изменения общего балла по шкале MADRS были достигнуты по итогам четырех недель терапии (изменение среднего значения суммы баллов по шкале MADRS на неделе 4 в группе препарата Авиандр® составило $-4,60 \pm 3,91$, в группе плацебо $-3,23 \pm 3,96$; $p = 0,003$). Изменение общего балла по визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Давида Шихана (SDS) по итогам 8 недель терапии относительно исходного значения в группе препарата Авиандр® составило $-5,40 \pm 6,18$ и статистически значимо отличалось от результатов в группе плацебо ($p = 0,024$), что означает улучшение социального функционирования пациентов. Измерения по оценке общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) и по динамике состояния (CGI-I) показали статистически значимые изменения по сравнению с плацебо на неделе 8. Отметим, что в данных шкалах клиническая значимость определена в каждом балле: изменение на 1 балл означает, что исследователь оценил изменение тяжести состояния пациента как клинически значимое. В других клинических исследованиях патогенетических (не симптоматических) противотревожных препаратов также не отмечалось выраженного эффекта через 1 месяц лечения [32–35].

Статистически значимые различия по изменению дневной сонливости по ВАШ между группами препарата Авиандр® и плацебо не обнаружены (см. табл. 5). При этом в обеих группах терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение значения ВАШ (уменьшение дневной сонливости) по сравнению с исходным уровнем.

Статистически значимое уменьшение показателей выполнения А и В части ТМТ-теста (время выполнения) относительно исходного значения наблюдались в обеих группах. Однако статистически значимые различия в изменениях между группами не обнаружены.

Статистически значимые различия в оценке качества жизни по опроснику SF-20 между группами препарата Авиандр® и плацебо не обнаружены (см. табл. 5). При этом в обеих группах терапии наблюдалось статистически значимое увеличение балла по опроснику (улучшение показателей) по сравнению с исходным уровнем.

После завершения 8-недельного сравнительного этапа все пациенты продолжили принимать препарат Авиандр® еще на протяжении 24 недель. В данный период также наблюдалось дальнейшее уменьшение уровня тревоги и депрессивной симптоматики (табл. 6). К концу лечения на неделе 32 изменение общего балла по SIGH-A относительно исходного значения составило $-22,53 \pm 7,41$. Уменьшение психических и соматических симптомов тревоги продолжалось в течение всего курса лечения препаратом Авиандр® до недели 32. Положительная динамика наблюдалась также в отношении оценки трудоспособности пациента по шкале Шихана (SDS) в открытом этапе исследования. Так, на неделе 32 изменение общего балла по SDS составило $-10,91 \pm 5,72$.

Также в исследовании оценивали частоту снижения общего балла по шкале SIGH-A на 50 % и более (ответ на терапию) через 8, 16, 24 и 32 недели лечения. Число ответивших на терапию пациентов на неделе 8 составило 44 (36,97 %) пациента в группе препарата Авиандр® и 6 (15,38 %) пациентов в группе

Таблица 6. Изменения по шкалам SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I, SDS, SF-20 и ВАШ на неделе 16, неделе 24 и неделе 32 относительно исходного значения (визит рандомизации) в популяции FAS

Table 6. Changes by the SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I, SDS, SF-20 and VAS scales at week 16, week 24 and week 32 compared to baseline (randomisation visit) in the FAS population

Параметр	Открытый несравнительный этап Авиандр® (N = 158)					
	Неделя 16		Неделя 24		Неделя 32	
	среднее (CO)	p	среднее (CO)	p	среднее (CO)	p
SIGH-A, общий балл	-16,08 (6,77)	< 0,001	-20,28 (6,59)	< 0,001	-22,53 (7,41)	< 0,001
SIGH-A, общий балл по подшкале психической тревоги	-7,44 (3,56)	< 0,001	-9,22 (3,33)	< 0,001	-10,41 (3,58)	< 0,001
SIGH-A, общий балл по подшкале соматической тревоги	-8,64 (4,24)	< 0,001	-11,06 (4,15)	< 0,001	-12,13 (4,69)	< 0,001
MADRS, общий балл	-7,96 (5,45)	< 0,001	-10,37 (4,86)	< 0,001	-11,38 (5,11)	< 0,001
CGI-S	-1,49 (1,05)	< 0,001	-2,11 (1,14)	< 0,001	-2,56 (1,19)	< 0,001
CGI-I	-1,30 (0,93)	< 0,001	-1,74 (0,85)	< 0,001	-1,95 (0,79)	< 0,001
SDS, общий балл	-7,79 (6,08)	< 0,001	-9,45 (5,72)	< 0,001	-10,91 (5,72)	< 0,001
SF-20, общий балл	19,44 (14,96)	< 0,001	25,57 (14,00)	< 0,001	29,94 (13,39)	< 0,001
TMT-тест, часть А, время выполнения, с	-12,34 (20,01)	< 0,001	-14,70 (17,01)	< 0,001	-15,71 (17,80)	< 0,001
TMT-тест, часть В, время выполнения, с	-36,49 (38,82)	< 0,001	-43,36 (39,36)	< 0,001	-42,55 (36,64)	< 0,001
ВАШ, оценка сонливости	-14,84 (20,63)	< 0,001	-18,63 (22,36)	< 0,001	-21,04 (20,42)	< 0,001

Примечание. p – значимость, рассчитанная с помощью парного Т-критерия Стьюдента или теста Вилкоксона в зависимости от распределения данных.

платцебо, различие между группами является статистически значимым ($p = 0,012$ ($p < 0,050$) с использованием теста χ^2). На неделе 16 снижение общего балла по SIGH-A на 50 % и более от исходного значения наблюдалось у 96 (65,75 %) пациентов, на неделе 24 — у 117 (86,67 %) пациентов, на неделе 32 — у 119 (89,47 %) пациентов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что прием препарата Авиандр® является эффективным в отношении редукции тревоги у пациентов с ГТР, в том числе и в период длительного приема (до 32 недель терапии). Доля пациентов, достигших медикаментозной ремиссии (сумма баллов по SIGH-A ≤ 7) после прохождения курса лечения (на неделе 32), составила 68,42 % (91 человек из 133 завершивших исследование). В открытом несравнительном этапе исследования также наблюдалась положительная динамика в отношении оценки трудоспособности пациента по шкале Давида Шихана (SDS), результатам теста TMT, а также опроснику качества жизни (SF-20).

После окончания терапии пациенты наблюдались еще в течение четырех недель. При отмене препарата Авиандр® после периода длительного приема (до 32 недель) не отмечалось ухудшения состояния пациентов, продолжалось статистически значимое улучшение по основным шкалам исследования (SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I и SDS).

Данная конечная точка в этом исследовании служила для оценки выраженности возможного синдрома отмены. Результаты, представленные в табл. 7, демонстрируют, что состояние пациента не ухудшилось в течение четырех недель после отмены препарата. Таким образом, после периода длительного приема препарата Авиандр® (до 32 недель) не отмечалось ухудшения состояния пациентов и синдрома отмены.

Безопасность оценивали в популяции безопасности (SAF) ($N = 160$). Всего в двух этапах было зарегистрировано 230 НЯ у 77 (48,12 %) пациентов. Из них отнесены к связанным или возможно связанным с приемом исследуемого препарата 28 НЯ у 21 (13,12 %) пациента: в сравнительном этапе — 14 НЯ

у 11 (9,09 %) пациентов в группе препарата Авиандр® и 4 НЯ у 4 (10,26 %) пациентов в группе плацебо, в открытом несравнительном этапе — 10 НЯ у 8 (5,00 %) пациентов в группе препарата Авиандр®. Данные по НЯ, связанным с применением исследуемого препарата, зарегистрированным в исследовании, представлены в табл. 8.

Клинически значимых изменений показателей клинического и биохимического анализов крови и общего анализа мочи зарегистрировано не было. В том числе не наблюдалось клинически значимых изменений уровня натрия, глюкозы и пролактина — показателей, которые обычно требуют особого контроля во время лечения психофармакологическими препаратами. Клинически значимых изменений физического осмотра (включая изменение индекса массы тела), жизненных показателей, данных электрокардиографии (включая изменение интервала QT) не выявлено.

Обсуждение

Результаты исследования подтвердили гипотезу об эффективности препарата Авиандр® при тревоге, возникшей в рамках ГТР. Клинически значимый ответ на терапию был зарегистрирован уже на второй неделе терапии, а положительная динамика продолжалась и на отдаленных (32 недели) этапах терапии.

Отметим, что в схожих по дизайну исследованиях по изучению противотревожных средств в отношении изменений по шкале тревоги HARS (а также ее отдельным компонентам) наблюдались близкие результаты. Результаты параметров эффективности препарата Авиандр® сопоставимы с результатами, полученными в других исследованиях противотревожных препаратов различного механизма действия (СИОЗС, прегабалин) [41–44]. Так, Karl Rickels с соавторами опубликовали результаты схожего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности пароксетина в течение 8 недель применения у пациентов с ГТР [41]. В данном исследовании наблюдались следующие результаты: изменение

Таблица 7. Изменения по шкалам SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I и SDS через 4 недели после окончания терапии в популяции FAS

Table 7. Changes by the SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I and SDS scales after 4 weeks of end of treatment in the FAS population

Параметр	Авиандр® ($N = 158$)	
	Изменение через 4 недели относительно визита окончания терапии	
	среднее (CO)	p
SIGH-A, общий балл	-0,89 (2,65)	< 0,001
SIGH-A, общий балл по подшкале психической тревоги	-7,44 (3,56)	< 0,001
SIGH-A, общий балл по подшкале соматической тревоги	-8,64 (4,24)	< 0,001
MADRS, общий балл	-7,96 (5,45)	< 0,001
CGI-S	-1,49 (1,05)	< 0,001
CGI-I	-1,30 (0,93)	< 0,001
SDS, общий балл	-7,79 (6,08)	< 0,001

Примечание. p — значимость, рассчитанная с помощью парного Т-критерия Стьюдента или теста Вилкоксона в зависимости от распределения данных.

Таблица 8. Нежелательные явления, связанные (или возможно связанные) с приемом исследуемого препарата, в сравнительном этапе и в открытом несравнительном этапе в популяции SAF**Table 8.** Adverse events associated (or possibly associated) with study drug administration, in the comparative phase and in the open non-comparative phase in the SAF population

Нежелательные явления (НЯ)	Сравнительный этап				Открытый несравнительный этап	
	Авиандр® N = 121		Плацебо N = 39		Авиандр® N = 160	
	Число пациентов, n (%)	Число НЯ, n	Число пациентов, n (%)	Число НЯ, n	Число пациентов, n (%)	Число НЯ, n
НЯ легкой степени тяжести						
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Тиннитус	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Желудочно-кишечные нарушения	3 (2,48 %)	3	2 (5,13 %)	2	–	–
Диспепсия	2 (1,65 %)	2	–	–	–	–
Тошнота	1 (0,83 %)	1	1 (2,56 %)	1	–	–
Гиперсекреция слюнных желез	–	–	1 (2,56 %)	1	–	–
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Гипербилирубинемия	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Лабораторные и инструментальные данные	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Нарушения метаболизма и питания	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Усиление аппетита	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Нарушения со стороны нервной системы	3 (2,48 %)	4	1 (2,56 %)	1	6 (3,75 %)	8
Нарушение внимания	–	–	–	–	1 (0,62 %)	1
Головокружение	–	–	–	–	1 (0,62 %)	1
Головная боль	2 (1,65 %)	3	–	–	2 (1,25 %)	2
Сомнолентность	1 (0,83 %)	1	1 (2,56 %)	1	4 (2,50 %)	4
Психические расстройства	1 (0,83 %)	2	1 (2,56 %)	1	1 (0,62 %)	1
Чувство тревоги	–	–	–	–	1 (0,62 %)	1
Нарушение засыпания	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Интрасомническое расстройство	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Снижение либидо	–	–	1 (2,56 %)	1	–	–
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	–	–	–	–	1 (0,62 %)	1
Гипергидроз	–	–	–	–	1 (0,62 %)	1
НЯ умеренной степени тяжести						
Психические расстройства	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–
Чувство тревоги	1 (0,83 %)	1	–	–	–	–

общего балла шкалы HARS в группе пароксетина составило $-12,5 \pm 8,4$; в группе плацебо $-9,3 \pm 8,7$. По показателю пункта 1 шкалы (тревожное настроение) в группе пароксетина изменение в течение 8 недель терапии составило $-1,5 \pm 1,2$; в группе плацебо $-0,9 \pm 1,3$. По показателю пункта 2 шкалы (тревожное настроение) в группе пароксетина изменение в течение 8 недель терапии составило $-1,4 \pm 1,2$; в группе плацебо $-0,9 \pm 1,2$. По показателю подшкалы психической тревоги в группе пароксетина изменение составило $-7,2 \pm 5,0$; в группе плацебо $-4,9 \pm 5,3$. По показателю подшкалы соматической тревоги в груп-

пе пароксетина изменение составило $-5,3 \pm 4,3$; в группе плацебо $-4,8 \pm 4,5$. Различия с плацебо по данным точкам оказалось статистически значимым, и было отмечено, что данные изменения являются также клинически значимыми [41].

В статье А.В. Павличенко проведен критический обзор исследований применения прегабалина в лечении ГТР и также описана схожая динамика изменений. Согласно результатам анализа нескольких исследований, снижение общего балла шкалы HARS в группе прегабалина составило от 9,24 до 14,7 баллов, в то время как в группе плацебо — от 6,82

до 11,7 баллов [43]. В другом обзоре описаны следующие результаты восьми клинических исследований прегабалина при лечении ГТР. Статистическая и клинически значимая разница с плацебо в отношении изменения по шкале тревоги HARS составляла от -2,42 до -3,90 баллов [44], а различие между группой препарата Авиандр® и плацебо в проведенном нами исследовании было больше и составило -3,76 [-6,45; -1,07] баллов.

Таким образом, препарат Авиандр® показал практически аналогичную эффективность, что и противотревожные препараты первой линии терапии, такие как СИОЗС и прегабалин. Согласно результатам по вторичным параметрам эффективности (шкалы оценки депрессии, шкалы оценки клинического впечатления CGI-S и CGI-I, шкала нетрудоспособности Шихана), использованным в данных работах, можно отметить, что динамика изменений также сопоставима. Обобщенная оценка клинической динамики состояния больных врачом и оценка восстановления социального функционирования также оказались сопоставимыми с результатами исследований других средств, применяемых при лечении тревоги [41–44].

Для большинства больных с тревожными нарушениями особенно важным бывает негативное влияние получаемой ими терапии на их внимание и способность заниматься интеллектуальной деятельностью [45]. В проведенном нами исследовании было показано, что на фоне лечения препаратом Авиандр® внимание и исполнительные функции не только не ухудшались, но и улучшались, как показали результаты теста прокладывания пути (ТМТ).

Другим важным фактором, заставляющим больных с ГТР отказываться от терапии, является дневная сонливость, вызываемая препаратами, или поведенческая токсичность [46]. В проведенном нами исследовании этот побочный эффект отслеживали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Изменений в показателях, отражающих субъективное ощущение пациента, при приеме препарата Авиандр® ни на одном этапе исследования не обнаружилось. При оценке социального функционирования также наблюдалась субъективно значимая положительная динамика у пациентов, получающих препарат Авиандр®.

Хотя оценка влияния на депрессивные симптомы не входила в цели исследования, а наличие признаков выраженной депрессии было критерием исключения, некоторые депрессивные симптомы у наших больных все же наблюдались. В ходе исследования при приеме препарата Авиандр® они редуцировались в большей степени, чем в группе плацебо.

Был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата Авиандр® в режиме длительной терапии (до 32 недель). Нежелательные

явления, связанные с приемом препарата Авиандр®, значимо не отличались по частоте и своим характеристикам от НЯ в группе плацебо. После завершения лечения, в период последующего наблюдения (до четырех недель), не было зарегистрировано ухудшения самочувствия пациентов, возобновления симптомов ГТР, синдрома отмены или признаков зависимости. Тяжелых НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата, зарегистрировано не было.

Определенным недостатком и ограничением данного исследования служит тот факт, что для централизованной оценки психометрических шкал не привлекался независимый оценщик. Также имеются общие ограничения, свойственные большинству клинических исследований психофармакологических препаратов в настоящее время: использование психометрических шкал как единственного инструмента оценки эффективности терапии; недостаточность биологических и нейровизуализационных маркеров заболевания, применимых для оценки в клиническом исследовании; ограниченность наблюдения во времени (отсутствие возможности в рамках клинического исследования проследить дальнейшее течение заболевания).

На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что препарат Авиандр® (при применении в дозе 40 мг/сут) является эффективным и безопасным противотревожным средством для лечения пациентов с ГТР, не вызывающим дневной сонливости. Препарат может быть использован для курсовой продолженной терапии (до 32 недель) пациентов с этим заболеванием.

Заключение

В ходе исследования препарата Авиандр® продемонстрирована его эффективность в отношении психических и соматических симптомов тревоги при ГТР, что дает основания рассматривать его в качестве перспективного лекарственного препарата для лечения этого расстройства в инициальный и продолженный периоды терапии. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата в режиме длительной терапии (до 32 недель). После завершения лечения в период последующего наблюдения (до четырех недель) не было зарегистрировано ухудшения самочувствия пациентов, возобновления симптомов ГТР или синдрома отмены. Проведенное исследование позволяет рекомендовать оригинальный отечественный препарат Авиандр® для лечения пациентов с ГТР. Появление нового эффективного анксиолитического средства с хорошей переносимостью, безусловно, расширяет терапевтический арсенал врача для лечения тревожных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Lijster J.M., Dierckx B., Utens E. M., Verhulst F.C., Zieldorff C., Dieleman G.C., Legerstee J.S. The age of onset of anxiety disorders // *Can J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62 (4). – Pp. 237–246. – <https://doi.org/10.1177/0706743716640757>
- Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 17 (3). – Pp. 327–335. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>
- Weisberg Risa B. Overview of generalized anxiety disorder: Epidemiology, presentation, and course // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 4–9.
- Незванов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров // *Современная терапия психических расстройств*. – 2017. – № 2. – С. 2–15. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
- Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurology and Therapy*. – 2021. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
- 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)
- Залужкая Н.М. Генерализованное тревожное расстройство: современные теоретические модели и подходы к диагностике и терапии. Часть 1 // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2014. – № 3. – С. 80–89.
- Костюкова Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство: современные подходы к диагностике и терапии – специфические для России проблемы // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 2. – С. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Pourhamzeh M., Moravej F.G., Arabi M. et al. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders // *Cell Mol Neurobiol*. – 2022. – Vol. 42 (6). – Pp. 1671–1692. – <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01064-9>
- Nelson L.S., Erdman A.R., Booze L.L., Cobaugh D.J., Chyka P.A., Woolf A.D., Scharman E.J., Wax P.M., Manoguerra A.S., Christianson G., Caravati E.M., Troutman W.G. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management // *Clinical Toxicology*. – 2007. – Vol. 45 (4). – Pp. 315–332. – <https://doi.org/10.1080/15563650701285289>
- Rink L., Adams A., Braun C., Bschor T., Kuhr K., Baethge C. Dose-response relationship in selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2022. – Vol. 91 (2). – Pp. 84–93. – <https://doi.org/10.1159/000520554>
- Rooney T., Sharpe L., Todd J., Richmond B., Colagiuri B. The relationship between expectancy, anxiety, and the nocebo effect: a systematic review and meta-analysis with recommendations for future research // *Health Psychol Rev*. – 2023. Vol. 17 (4). – Pp. 550–577. – <https://doi.org/10.1080/17437199.2022.2125894>
- Ferguson J.M. SSRI antidepressant medications: Adverse effects and tolerability. Prim care companion // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – Vol. 3 (1). – Pp. 22–27. – <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0105>
- Bala A., Nguyen H.M.T., Hellstrom W.J.G. Post-SSRI sexual dysfunction: A literature review // *Sex Med Rev*. – 2018. – Vol. 6 (1). – Pp. 29–34. – <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.07.002>
- Bahrick A.S. Persistence of sexual dysfunction side effects after discontinuation of antidepressant medications: Emerging evidence // *The Open Psychology Journal*. – 2008. – Pp. 42–50. – <https://doi.org/10.2174/1874350100801010042>
- Медведев В.Э., Кардашян Р.А., Фролова В.И. и др. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – Вып. 12 (2). – С. 48–56. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-48-56>
- Barnhart W.J., Makela E.H., Latocha M.J. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review // *J Psychiatr Pract*. – 2004. – Vol. 10 (3). – Pp. 196–199. – <https://doi.org/10.1097/00131746-200405000-00010>
- Lader M., Scotto J. C. A multicentre double-blind comparison of Hydroxyzine, Buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1998. – Vol. 139 (4). – Pp. 402–406. – <https://doi.org/10.1007/s002130050731>
- Llorca P.M., Spadone C., Sol O. et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: A 3-month double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (11). – Pp. 1020–1027. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1112>
- Ferri M., Hantouche E.G., Billardon M. Intérêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé: Etude contrôlée en double aveugle versus placebo [Value of hydroxyzine in generalized anxiety disorder: Controlled double-blind study versus placebo] // *Encephale*. – 1994. – Vol. 20 (6). – Pp. 785–791.
- Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 79–117. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>
- Mokhber N., Azarpazhooh M.R., Khajehdaluae M., Velayati A., Hopwood M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2010. – Vol. 64 (2). – Pp. 128–133. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.02055.x>
- Lijster J.M., Dierckx B., Utens E. M., Verhulst F.C., Zieldorff C., Dieleman G.C., Legerstee J.S. The age of onset of anxiety disorders // *Can J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62 (4). – Pp. 237–246. – <https://doi.org/10.1177/0706743716640757>
- Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 17 (3). – Pp. 327–335. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>
- Weisberg Risa B. Overview of generalized anxiety disorder: Epidemiology, presentation, and course // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 4–9.
- Neznanov N.G., Martynikhin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapija trevoznykh rasstrojstv v Rossijskoj Federacii: rezul'taty oprosa vrachej-psihiatrov // *Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2017. – № 2. – С. 2–15. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
- Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurology and Therapy*. – 2021. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
- 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)
- Zaluckaja N.M. Generalizovannoe trevoznoe rasstrojstvo: sovremennye teoreticheskie modeli i podhody k diagnostike i terapii. Chast' 1 // *Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behтерева*. – 2014. – № 3. – С. 80–89.
- Kostjukova E.G. Generalizovannoe trevoznoe rasstrojstvo: sovremennye podhody k diagnostike i terapii – specificheskie dlja Rossii problemy // *Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 2. – С. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Pourhamzeh M., Moravej F.G., Arabi M. et al. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders // *Cell Mol Neurobiol*. – 2022. – Vol. 42 (6). – Pp. 1671–1692. – <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01064-9>
- Nelson L.S., Erdman A.R., Booze L.L., Cobaugh D.J., Chyka P.A., Woolf A.D., Scharman E.J., Wax P.M., Manoguerra A.S., Christianson G., Caravati E.M., Troutman W.G. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management // *Clinical Toxicology*. – 2007. – Vol. 45 (4). – Pp. 315–332. – <https://doi.org/10.1080/15563650701285289>
- Rink L., Adams A., Braun C., Bschor T., Kuhr K., Baethge C. Dose-response relationship in selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2022. – Vol. 91 (2). – Pp. 84–93. – <https://doi.org/10.1159/000520554>
- Rooney T., Sharpe L., Todd J., Richmond B., Colagiuri B. The relationship between expectancy, anxiety, and the nocebo effect: a systematic review and meta-analysis with recommendations for future research // *Health Psychol Rev*. – 2023. Vol. 17 (4). – Pp. 550–577. – <https://doi.org/10.1080/17437199.2022.2125894>
- Ferguson J.M. SSRI antidepressant medications: Adverse effects and tolerability. Prim care companion // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – Vol. 3 (1). – Pp. 22–27. – <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0105>
- Bala A., Nguyen H.M.T., Hellstrom W.J.G. Post-SSRI sexual dysfunction: A literature review // *Sex Med Rev*. – 2018. – Vol. 6 (1). – Pp. 29–34. – <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.07.002>
- Bahrick A.S. Persistence of sexual dysfunction side effects after discontinuation of antidepressant medications: Emerging evidence // *The Open Psychology Journal*. – 2008. – Pp. 42–50. – <https://doi.org/10.2174/1874350100801010042>
- Medvedev V.Е., Kardashjan R.A., Frolova V.I. i dr. Issledovanie jeffektivnosti razlichnykh shem zameny antidepressanta pri razviii sindroma SIOZС-inducirovannoj apatii // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2020. – Vol. 12 (2). – С. 48–56. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-48-56>
- Barnhart W.J., Makela E.H., Latocha M.J. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review // *J Psychiatr Pract*. – 2004. – Vol. 10 (3). – Pp. 196–199. – <https://doi.org/10.1097/00131746-200405000-00010>
- Lader M., Scotto J. C. A multicentre double-blind comparison of Hydroxyzine, Buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1998. – Vol. 139 (4). – Pp. 402–406. – <https://doi.org/10.1007/s002130050731>
- Llorca P.M., Spadone C., Sol O. et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: A 3-month double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (11). – Pp. 1020–1027. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1112>
- Ferri M., Hantouche E.G., Billardon M. Intérêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé: Etude contrôlée en double aveugle versus placebo [Value of hydroxyzine in generalized anxiety disorder: Controlled double-blind study versus placebo] // *Encephale*. – 1994. – Vol. 20 (6). – Pp. 785–791.
- Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 79–117. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>
- Mokhber N., Azarpazhooh M.R., Khajehdaluae M., Velayati A., Hopwood M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2010. – Vol. 64 (2). – Pp. 128–133. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.02055.x>

23. Sramek J.J., Tansman M., Suri A. et al. Efficacy of Buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57 (7). – Pp. 287–291.
24. Davidson J.R., DuPont R.L., Hedges D., Haskins J.T. Efficacy, safety, and tolerability of Venlafaxine extended release and Buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (8). – Pp. 528–535. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0805>
25. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision // *World J Biol Psychiat.* – 2008. – Vol. 9 (4). – Pp. 248–312. – <https://doi.org/10.1080/15622970802465807>
26. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Длительное применение бензодиазепиновых транквилизаторов: распространенность и связь с формированием лекарственной зависимости // *Психиатрия и психофармакотерапия: журнал имени П.Б. Ганнушкина*. – 2010. – № 1. – С. 17–24.
27. Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований) // *Современная терапия психических расстройств*. – 2016. – № 1. – С. 2–10.
28. Zetsen S.P.G., Schellekens A.F.A., Paling E.P., Kan C.C., Kessels R.P.C. Cognitive functioning in long-term benzodiazepine users // *Eur Addict Res*. – 2022. – Vol. 28 (5). – Pp. 377–381. – <https://doi.org/10.1159/000525988>
29. Ivachtchenko A.V., Lavrovsky Y., Okun I. AVN-101: A multi-target drug candidate for the treatment of CNS disorders // *J Alzheimers Dis*. – 2016. – Vol. 53 (2). – Pp. 583–620. – <https://doi.org/10.3233/JAD-151146>
30. Ivashchenko A.A., Morozova M.A., Vostokova N.V. et al. Safety and efficacy of Aviantr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 143. – Pp. 436–444. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.008>
31. Marks R.M., Bennett M.E., Williams J.B.W., DuMez E.L., Roche D.J.O. SIGH, what's in a name? An examination of the factor structure and criterion validity of the (Structured Interview Guide for the) Hamilton Anxiety scale (SIGH-A) in a sample of African American adults with co-occurring trauma experience and heavy alcohol use // *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 30 (6). – Pp. 841–852. – <https://doi.org/10.1037/pha0000508>
32. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br J Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – Pp. 382–389. – <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
33. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression // W.Guyo (ed.), EC-DEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. – Rockville, Maryland, 1976. – Pp. 217–222.
34. Leon A.C., Shear M.K., Portera L. et al. Assessing impairment in patients with panic disorder: The Sheehan disability scale // *Soc Psychiatry*. – 1992. – Vol. 27. – Pp. 78–82. – <https://doi.org/10.1007/BF00788510>
35. Miller M.D., Ferris D.G. Measurement of subjective phenomenon in primary care research: the visual analogue scale // *Fam Pract Res J*. – 1993. – Vol. 13. – Pp. 15–24.
36. The Medical Outcomes Study (MOS). Measures of Patient Adherence. – Retrieved April 19, 2004, from the RAND. – Available at: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/20-item-short-form/survey-instrument.html (accessed July 5, 2024).
37. Bowie C.R., Harvey P.D. Administration and interpretation of the Trail Making Test // *Nat Protoc*. – 2006. – Vol. 1 (5). – Pp. 2277–2281. – <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>
38. Морозова М.А., Рупчев Г.Е. Клиническая апробация «Краткого опросника структуры тревоги» (КОСТ) // *Материалы международной научной конференции «Человек в ситуации изменений: реальный и виртуальный контекст»*. – М., 2021. – С. 163–165.
39. Mishra P., Singh U., Pandey C., Mishra P., Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 22 (4). – Art. 407. – https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
40. Xie J., Li L. Comments on the utilization of Mann-Whitney U test and Kaplan-Meier method // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2021. – Vol. 32 (3). – e46. – <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e46>
41. Rickels K., Zaninelli R., McCafferty J., Bellew K., Iyengar M., Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160 (4). – Pp. 749–756. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.749>
42. Allgulander C., Dahl A.A., Austin C. et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161 (9). – Pp. 1642–1649. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1642>
43. Павличенко А.В. Прегабалин в терапии генерализованного тревожного расстройства: критический обзор литературы // *Психиатрия и психофармакотерапия: журнал имени П.Б. Ганнушкина*. – 2014. – № 4. – С. 39–45.
44. Baldwin D.S., den Boer J.A., Lyndon G., Emir B., Schweizer E., Haswell H. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature // *J Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 29 (10). – Pp. 1047–1060. – <https://doi.org/10.1177/0269881115598411>
45. Hofmann S.G., Fang A., Gutner C.A. Cognitive enhancers for the treatment of anxiety disorders // *Restor Neurol Neurosci*. – 2014. – Vol. 32 (1). – Pp. 183–195. – <https://doi.org/10.3233/RNN-139002>
46. Kelly K., Posternak M., Alpert J.E. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2008. – Vol. 10 (4). – Pp. 409–418. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/kkelly>
23. Sramek J.J., Tansman M., Suri A. et al. Efficacy of Buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57 (7). – Pp. 287–291.
24. Davidson J.R., DuPont R.L., Hedges D., Haskins J.T. Efficacy, safety, and tolerability of Venlafaxine extended release and Buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (8). – Pp. 528–535. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0805>
25. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision // *World J Biol Psychiat.* – 2008. – Vol. 9 (4). – Pp. 248–312. – <https://doi.org/10.1080/15622970802465807>
26. Avedisova A.S., Jastrebov D.V. Dлitel'noe primeneniye benzodiazepinovykh trankvilizatorov: rasprostranennost' i svyaz s formirovaniem lekarstvennoy zavisimosti // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija: zhurnal imeni P.B. Gannushkina*. – 2010. – № 1. – S. 17–24.
27. Osadshij Ju.Ju., Voblenko R.A., Archakov D.S., Tarakanova E.A. Mesto benzodiazepinov v sovremennoj terapii psihicheskikh rasstrojstv (obzor dokazatel'nykh issledovanij) // *Sovremennaa Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2016. – № 1. – S. 2–10.
28. Zetsen S.P.G., Schellekens A.F.A., Paling E.P., Kan C.C., Kessels R.P.C. Cognitive functioning in long-term benzodiazepine users // *Eur Addict Res*. – 2022. – Vol. 28 (5). – Pp. 377–381. – <https://doi.org/10.1159/000525988>
29. Ivachtchenko A.V., Lavrovsky Y., Okun I. AVN-101: A multi-target drug candidate for the treatment of CNS disorders // *J Alzheimers Dis*. – 2016. – Vol. 53 (2). – Pp. 583–620. – <https://doi.org/10.3233/JAD-151146>
30. Ivashchenko A.A., Morozova M.A., Vostokova N.V. et al. Safety and efficacy of Aviantr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 143. – Pp. 436–444. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.008>
31. Marks R.M., Bennett M.E., Williams J.B.W., DuMez E.L., Roche D.J.O. SIGH, what's in a name? An examination of the factor structure and criterion validity of the (Structured Interview Guide for the) Hamilton Anxiety scale (SIGH-A) in a sample of African American adults with co-occurring trauma experience and heavy alcohol use // *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 30 (6). – Pp. 841–852. – <https://doi.org/10.1037/pha0000508>
32. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br J Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – Pp. 382–389. – <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
33. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression // W.Guyo (ed.), EC-DEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. – Rockville, Maryland, 1976. – Pp. 217–222.
34. Leon A.C., Shear M.K., Portera L. et al. Assessing impairment in patients with panic disorder: The Sheehan disability scale // *Soc Psychiatry*. – 1992. – Vol. 27. – Pp. 78–82. – <https://doi.org/10.1007/BF00788510>
35. Miller M.D., Ferris D.G. Measurement of subjective phenomenon in primary care research: the visual analogue scale // *Fam Pract Res J*. – 1993. – Vol. 13. – Pp. 15–24.
36. The Medical Outcomes Study (MOS). Measures of Patient Adherence. – Retrieved April 19, 2004, from the RAND. – Available at: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/20-item-short-form/survey-instrument.html (accessed July 5, 2024).
37. Bowie C.R., Harvey P.D. Administration and interpretation of the Trail Making Test // *Nat Protoc*. – 2006. – Vol. 1 (5). – Pp. 2277–2281. – <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>
38. Morozova M.A., Rupchev G.E. Klinicheskaja aprobacija «Kratkogo oprosnika struktury trevogi» (KOST) // *Materijali mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii «Chelovek v situacii izmenenij: realnyj i virtualnyj kontekst»*. – M., 2021. – S. 163–165.
39. Mishra P., Singh U., Pandey C., Mishra P., Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 22 (4). – Art. 407. – https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
40. Xie J., Li L. Comments on the utilization of Mann-Whitney U test and Kaplan-Meier method // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2021. – Vol. 32 (3). – e46. – <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e46>
41. Rickels K., Zaninelli R., McCafferty J., Bellew K., Iyengar M., Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160 (4). – Pp. 749–756. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.749>
42. Allgulander C., Dahl A.A., Austin C. et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161 (9). – Pp. 1642–1649. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1642>
43. Pavlichenko A.V. Pregabalin v terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva: kriticheskij obzor literatury // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija: zhurnal imeni P.B. Gannushkina*. – 2014. – № 4. – S. 39–45.
44. Baldwin D.S., den Boer J.A., Lyndon G., Emir B., Schweizer E., Haswell H. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature // *J Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 29 (10). – Pp. 1047–1060. – <https://doi.org/10.1177/0269881115598411>
45. Hofmann S.G., Fang A., Gutner C.A. Cognitive enhancers for the treatment of anxiety disorders // *Restor Neurol Neurosci*. – 2014. – Vol. 32 (1). – Pp. 183–195. – <https://doi.org/10.3233/RNN-139002>
46. Kelly K., Posternak M., Alpert J.E. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2008. – Vol. 10 (4). – Pp. 409–418. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/kkelly>

Предикторы прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера

Н.Д. Селезнева¹, И.Ф. Рощина^{1, 2} И.В. Колыхалов¹, С.И. Гаврилова¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — установить предикторы прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) с субъективными жалобами на снижение памяти, не получавших медикаментозной терапии на протяжении 15-летнего периода наблюдения.

Участники исследования. В когорту наблюдения было включено 66 родственников 1-й степени родства пациентов с БА (лечившихся в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»), которые высказывали жалобы на снижение памяти (Subjective cognitive decline — SCD) (Yu.J. Hong and Jae-H. Lee, 2017; Н.Д. Селезнева и соавт., 2021) и согласились на рутинное психометрическое и углубленное нейропсихологическое обследования и последующее участие в программе пролонгированного наблюдения, однако при этом отказались от применения каких-либо методов медикаментозного и нелекарственного превентивного вмешательства.

Методы: клиничко-катамнестический, нейропсихологический, психометрический, статистический. Для психометрической оценки использовались как рутинные для клинической практики психометрические шкалы и тесты (краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination — MMSE); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA); тест рисования часов (Clock Drawing Test — CDT)), а также следующие шкалы и тесты: шкала общего ухудшения (Global Deterioration Scale — GDS); тест произвольного запоминания 10 слов; Бостонский тест называния (Boston Naming Test — BNT); субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale—Revised, WMS-R, subtest 6); тест запоминания 5 геометрических фигур; тест Бентона (Benton Visual Retention Test — BVRT); субтест «Звуковые и категориальные ассоциации» (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency — DRS) и тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test). Углубленное нейропсихологическое обследование основывалось на результатах выполнения экспресс-методики оценки мнестико-интеллектуальных функций в пожилом возрасте.

Дизайн исследования: открытое 15-летнее наблюдательное исследование динамики когнитивного функционирования у родственников 1-й степени родства больных БА с субъективными жалобами на снижение памяти — SCD. Показатели когнитивного функционирования на 0-й день исследования сравнили с аналогичными показателями спустя 15 лет.

Результаты. Для неблагоприятного течения SCD, т. е. сопровождавшегося конверсией его в синдром мягкого когнитивного снижения MCI (в английской транскрипции — Mild cognitive impairment, рубрика МКБ-10 F06 — легкое когнитивное расстройство) или в деменцию, предположительно обусловленную БА (деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом, рубрика МКБ-10 F00.0; деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом, рубрика МКБ-10 F00.1), общим значимым признаком оказался более поздний возраст родственников к началу наблюдения. Для конверсии SCD в MCI значимыми признаками оказались более низкие исходные показатели тестов отсроченного воспроизведения 10 слов, запоминания 5 фигур и теста Бентона, а для конверсии SCD в деменцию — значимо более низкие исходные показатели (по 10 из 12 психометрических шкал и тестов (MMSE, MoCA, отсроченное воспроизведение слов, повторение цифр в прямом порядке, повторение цифр в обратном порядке, запоминание геометрических фигур, звуковые ассоциации, категориальные ассоциации и тестов Бентона и Мюнстерберга), а также значимо худшие исходные показатели 10 субтестов и суммарного показателя по разработанной И.Ф. Рощиной и соавт. (2022) экспресс-методике нейропсихологической оценки мнестико-интеллектуальных функций в пожилом возрасте.

Заключение. Полученные результаты указывают на необходимость проведения углубленного клиничко-нейропсихологического обследования структуры психической деятельности родственников 1-й степени родства больных БА с субъективными жалобами на снижение памяти для оценки отдаленного прогноза и применения у родственников с негативным прогнозом наиболее раннего превентивного медикаментозного и немедикаментозного вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: родственники 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера, субъективные жалобы на снижение памяти, минимальная когнитивная дисфункция

КОНТАКТЫ: Селезнева Наталья Дмитриевна, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280
Рощина Ирина Федоровна, ifroshchina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2905-6791
Колыхалов Игорь Владимирович, ikolykhalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2358-1579
Гаврилова Светлана Ивановна, sigavrilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6683-0240

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. Предикторы прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3. — С. 18–26. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.83.84.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: статья выполнена в рамках Государственного задания ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», НИОКТР № 124021200049–9 «Когнитивные расстройства и психозы позднего возраста (клиничко-биологические корреляты, прогноз течения и персонализированные подходы к терапии)».

Predictors of Progression of Cognitive Deficits in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease

N.D. Selezneva^{1, 2}, I.F. Roshchina^{1, 2}, I.V., Kolykhalov¹, S.I. Gavrilova¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Moscow, Russia

² Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to establish predictors of cognitive impairment progression in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease (AD) with subjective complaints of memory loss, who did not receive drug therapy over a 15-year follow-up period.

Study participants. The observation cohort included 66 first-degree relatives of patients with AD (treated at the "Mental Health Research Center"), who complained of memory loss (subjective cognitive decline – SCD) (Yu.J. Hong and Jae-H. Lee, 2017; N.D. Selezneva et al., 2021) and agreed to routine psychometric and in-depth neuropsychological examination and subsequent participation in a long-term observation programme, but refused to use any methods of drug and non-drug preventive intervention.

Methods: clinical follow-up, neuropsychological, psychometric, statistical. For psychometric assessment, the following psychometric scales and tests were used: routine clinical practice psychometric scales and tests (Mini-Mental State Examination (MMSE); Montreal Cognitive Assessment (MoCA); Clock Drawing Test (CDT)), as well as the following scales and tests: Global Deterioration Scale (GDS); Ten-Word Memory Test; Boston Naming Test (BNT); Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R, subtest 6); Five Geometric Figures Memory Test; Benton Visual Retention Test (BVRT); Mattis Dementia Rating Scale: Verbal Fluency (DRS) subtest and H. Munsterberg Test. An in-depth neuropsychological examination was based on the results of the express method for assessing mnemonic-intellectual functions in old age.

Study design: an open 15-year observational study of the dynamics of cognitive functioning in first-degree relatives of patients with AD with subjective complaints of memory loss – SCD. Cognitive functioning indicators on day 0 of the study were compared with similar indicators after 15 years.

Results. For an unfavorable course of SCD, i.e. accompanied by its conversion to mild cognitive impairment syndrome MCI (ICD-10 rubric F06.7 – Mild cognitive disorder) or to dementia, presumably caused by AD (Dementia in Alzheimer's disease with early onset, ICD-10 rubric F00.0; Dementia in Alzheimer's disease with late onset, ICD-10 rubric F00.1), a common significant feature was a later age of relatives at baseline. The significant signs for conversion from SCD to MCI were lower baseline scores on the tests of delayed 10-word recall, memorization of 5 figures, and the Benton test, and for the conversion from SCD to dementia – significantly lower baseline scores (on 10 of 12 psychometric scales and tests (MMSE, MoCA, delayed word recall, forward digit repetition, reverse digit repetition, memorization of geometric shapes, sound associations, categorical associations, and the Benton and Munsterberg tests), as well as significantly worse baseline scores on 10 subtests and the total score on the express method of neuropsychological assessment of mnemonic-intellectual functions in the elderly, developed by I.F. Roshchina et al. (2022).

Conclusion. The obtained results indicate the need for an in-depth clinical and neuropsychological examination of the structure of mental activity of first-degree relatives of patients with AD with subjective complaints of memory loss to assess the long-term prognosis and the earliest preventive drug and non-drug interventions in relatives with a negative prognosis.

KEYWORDS: 1st degree relatives of patients with Alzheimer's disease, subjective cognitive decline, minimal cognitive dysfunction

CONTACTS: Selezneva Natalia Dmitrievna, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280
Roshchina Irina Fedorovna, ifroshchina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2905-6791
Kolykhalov Igor Vladimirovich, ikolykhalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2358-1579
Gavrilova Svetlana Ivanovna, sigavrilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6683-0240

CITATION: Selezneva N.D., Roshchina I.F., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I. Predictors of progression of cognitive deficits in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2024. – No. 3. – Pp. 18–26. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.83.84.002 [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 the Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", NIOKTR No. 124021200049-9 "Cognitive disorders and psychoses of late age (clinical and biological correlates, course prognosis and personalized approaches to therapy)".

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой прогрессирующее заболевание с длительной бессимптомной стадией, за которой следует симптоматическая преддементная стадия, переходящая в стадию деменции [1, 2].

Актуальность исследования обусловлена прогнозируемым экспертами Международной альцгеймеровской ассоциации почти трехкратным ростом численности мировой популяции больных БА — от 55 млн человек в 2021 г. до 139 млн к 2050 г. [3]. Поскольку лечение БА на стадии деменции до сих пор не позволяет получить значимый болезнью-модифицирующий эффект, особую актуальность приобретает раннее распознавание начальных проявлений дефицитарности когнитивного функционирования, что в первую очередь относится к родственникам 1-й степени родства пациентов с БА, имеющих высокий риск развития деменции, обусловленной БА [4]. Результаты ряда работ последнего времени свидетельствуют

о возможности предупреждения перехода легких (субъективных) когнитивных нарушений в легкое когнитивное расстройство MCI (в английской транскрипции — Mild cognitive impairment) или деменцию в течение трехлетнего временного периода благодаря превентивной нейрометаболической терапии [5–7].

Современные представления о классификации расстройств когнитивного функционирования, предшествующих БА, основаны не только на данных о когнитивном снижении, но и на биологических маркерах. Согласно динамической модели, характеризующей первичным амилоидным каскадом, патофизиологические процессы, лежащие в основе БА, начинаются за несколько лет до появления клинических симптомов [1]. Эти процессы коррелируют с биомаркерами БА, определяемыми в спинномозговой жидкости (СМЖ), или с нейровизуализационными маркерами [1, 8–10].

Динамическая модель первичного амилоида подвергается сомнению, поскольку описаны случаи альцгеймеровской нейродегенерации, при которой амилоидная патология головного мозга не является

первичной. Также существуют описания распространенной амилоидной нейропатологии у недементных стариков [11, 12].

Обнаруженные биомаркеры, свидетельствующие об изменении головного мозга, характерных для БА, позволяют с большой долей вероятности прогнозировать конверсию МСІ в деменцию, обусловленную БА или другими нейродегенеративными заболеваниями [13–15].

Установлено также, что с диагнозом БА коррелируют биомаркеры воспаления α -2-макроглобулин и кластерин. Определяемые в СМЖ, они могут рассматриваться как предикторы перехода МСІ в БА и свидетельствуют о роли воспаления в увеличении скорости или интенсивности прогрессирования заболевания [16].

Поиск предикторов прогрессирования когнитивного дефицита психометрическим методом с использованием шкал и тестов, по которым можно оценивать отдельные параметры когнитивной деятельности, до настоящего времени не утратил своей актуальности.

На основании результатов проспективных исследований (L.F. Jarvik et al., 2000; G.W. Small et al., 2000) [17, 18] было установлено, что когнитивные дисфункции у родственников пациентов с БА появляются задолго до развития деменции, обусловленной БА. При исследовании 1076 детей пациентов с БА, наблюдавшихся в течение 22 лет, показано, что предикторами развития БА служат более низкие оценки показателей абстрактного мышления и запоминания ранее неизвестного материала (M.F. Elias et al., 2000) [19].

Метаанализ L. Backman et al. (2005) [20], основанный на данных 47 исследований с участием 1207 доклинических случаев БА и 9097 лиц из контрольной группы, показал наличие когнитивных дисфункций на додементном этапе БА в виде дефицитарности эпизодической памяти, снижения скорости восприятия и исполнительных функций, дефицита вербальных способностей и зрительно-пространственных навыков и внимания.

C.H. Kawas et al. (2003) [21] оценили риск развития БА на основе показателей тестов Бентона и Векслера у 1425 кровных родственников пациентов с БА старше 60 лет. Авторы показали, что дефицит зрительной и слухоречевой памяти обнаруживается за 15–20 лет до постановки диагноза БА. D.A. Snowdon et al. (1996) [22] получили данные о низком уровне знаний грамматики и бедности письменной речи с употреблением самых простых предложений (о чем свидетельствовали автобиографии, написанные ими в возрасте в среднем 22 лет), у 14 человек, у которых диагноз БА был подтвержден постмортально в 79–96-летнем возрасте.

В исследовании A. La Rue et al. (2008) [23], включавшем 623 родственника пациентов с БА, показана значительно большая склонность запоминать последние из предложенных для запоминания 15 слов, тогда как для контрольной группы из 157 человек было характерно лучшее запоминание начальных слов в аналогичном тесте.

Цель исследования — установить предикторы прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с БА, имевших при первичном обследовании субъективные жалобы на ухудшение памяти, которые не нашли

подтверждения при стандартном когнитивном тестировании. Эта когорта родственников наблюдалась на протяжении 15 лет, не получая при этом превентивной медикаментозной терапии.

Участники исследования

В 2005–2023 гг. в амбулаторном подразделении отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (НЦПЗ) находилась под наблюдением когорта родственников пациентов с БА, лечившихся в ФГБНУ НЦПЗ, общей численностью 430 человек, из них у 218 при первичном обследовании обнаруживались субъективные жалобы на появившееся снижение памяти и иные легкие когнитивные трудности, которые были квалифицированы как субъективное когнитивное снижение (Subjective cognitive decline — SCD) (Yu.J. Hong and Jae-H. Lee, 2017; N.D. Selezneva et al., 2021) [24, 25].

В когорту наблюдательного исследования включили 66 родственников, имевших признаки SCD и давших информированное согласие на участие в этом исследовании, но исключивших свое участие в каких-либо терапевтических программах (14 мужчин, 52 женщины): 48 человек — дети больных БА и 18 — сибсы (братья и сестры). Средний возраст когорты к началу исследования составил $57,5 \pm 9,8$ года.

Диагноз БА у пробандов соответствовал диагностическим критериями МКБ-10 (деменция вследствие болезни Альцгеймера с ранним началом — рубрика F00.0; деменция вследствие болезни Альцгеймера с поздним началом — рубрика F00.1).

Критерии

Критерии субъективного когнитивного снижения SCD определялись в соответствии с описанием Yu.J. Hong and Jae-H. Lee (2017) и Н.Д. Селезневой и соавт. (2021) [24, 25]: жалобы на ухудшение памяти, являвшиеся актуальной проблемой и поводом для активного обращения за помощью к врачам. Эти жалобы не нашли подтверждения по результатам рутинного для клинической практики психометрического обследования (мини-тест MMSE, шкала MoCA, тест рисования часов), которые не выходили за пределы возрастной нормы. Только при углубленном психометрическом и нейропсихологическом обследовании выявлялись легкие мнестические затруднения, касавшиеся событий текущего времени, ранее неизвестных сведений и новой (особенно цифровой) информации. Также были выявлены легкие трудности в подборе слов в разговорной речи и в назывании предметов, усвоении мануальных навыков и пространственных взаимоотношений, оптико-пространственной деятельности, зрительной и слухоречевой памяти, кинетической и пространственной организации праксиса, а также в легких нарушениях произвольной регуляции деятельности. Эти родственники не только полностью сохраняли независимость и самостоятельность в социальной и повседневной жизни — даже близкие родственники или люди из ближайшего окружения не замечали появления у них когнитивных затруднений.

Диагностические критерии мягкого когнитивного снижения МСІ основаны на соглашении

международной исследовательской группы R. Petersen et al. (1999) [26], т. е. на основании предъявляемых пациентом жалоб на снижение памяти и/или на иные легкие когнитивные нарушения, наличие которых подтверждалось объективным информантом, а также с помощью нейропсихологического тестирования; когнитивное функционирование лиц с MCI должно соответствовать оценке более 24 баллов по шкале MMSE, оценке 0,5 по шкале тяжести деменции Clinical Dementia Rating (CDR) и 1–3-й стадии по шкале общего ухудшения Global Deterioration Scale (GDS); при этом повседневная активность пациентов остается сохранной (возможно только легкое ухудшение в наиболее сложных видах профессиональной или социальной активности); диагноз деменции в соответствии с критериями МКБ-10 не может быть поставлен.

Критерии включения в исследование:

- 1) родственники 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера, удовлетворявшие приведенному выше описанию субъективного когнитивного снижения SCD;
- 2) женщины и мужчины в возрасте от 40 до 70 лет;
- 3) оценка когнитивного функционирования по шкале GDS — 2;
- 4) оценка по шкале Хачински ≤ 4 ;
- 5) получение письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) диагноз синдрома мягкого когнитивного снижения — MCI (шифр F06.7 по МКБ-10 — легкое когнитивное расстройство) или деменции (по критериям МКБ-10);
- 2) неврологические заболевания (врожденные и/или приобретенные метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, мультиинфарктная деменция, инсульт, эпилепсия, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания центральной нервной системы);
- 3) неопластические и/или травматические повреждения головного мозга;
- 4) системные заболевания;
- 5) психические заболевания;
- 6) тяжелая органная патология (включая почечную, печеночную недостаточность), злокачественные экстрацеребральные опухоли, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет в стадии декомпенсации или другие эндокринные заболевания;
- 7) алкоголизм и/или лекарственная зависимость, медикаментозная или иная интоксикация;
- 8) оценка более 18 баллов по шкале Гамильтона для депрессии;
- 9) уровень систолического и диастолического артериального давления более 180 и 95 мм рт. ст. соответственно;
- 10) дефицит фолиевой кислоты и/или витамина B12.

Исследование является фрагментом темы «Определение показателя кумулятивного риска развития деменции в группах повышенного риска по болезни Альцгеймера и разработка дифференцированных подходов к ведению больных из групп риска», выполняемой в ФГБНУ НЦПЗ в отделе гериатрической психиатрии.

Этические аспекты

У всех родственников пациентов с БА было получено информированное согласие на участие в исследовании. Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренному варианту 1975–2013 гг. и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 920 от 25 декабря 2023 г.).

Методы исследования

Были применены клинично-катамнестический, психометрический, нейропсихологический, статистический методы.

Исключение иных причин когнитивных нарушений проводили методом нейроинтраскопического исследования головного мозга (магниторезонансная томография) и с помощью клинично-лабораторного исследования лиц, включенных в когорту наблюдения.

Для оценки тяжести когнитивных нарушений и уровня социальной дезадаптации пациентов использовали шкалу общего ухудшения (Global Deterioration Scale — GDS) [27]. Психометрическую оценку когнитивного функционирования проводили по следующим шкалам и тестам: краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination — MMSE) [28]; Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) [29]; произвольное запоминание и отсроченное воспроизведение десяти слов [30]; Бостонский тест называния (Boston Naming Test — BNT) [31]; субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, subtest 6) [32]; тест рисования часов (Clock Drawing Test — subtest 6) [33]; тест запоминания пяти геометрических фигур [34]; тест Бентона (Benton Visual Retention Test — BVRT) [35]; субтест «Звуковые и категориальные ассоциации» (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency — DRS) [36] и тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test) [37].

Нейропсихологическое обследование основывалось на результатах выполнения экспресс-методики оценки мнестико-интеллектуальной сферы в пожилом возрасте (экспресс-методика) с количественной и качественной оценкой когнитивных функций [38].

Анализ полученных в ходе исследования данных проводили методом компьютерной обработки с использованием статистической программы Statistica Electronic Manual 10.0 StatSoft®. Катамнестические группы сравнивали с использованием U-критерия Манна — Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при вероятности $p < 0,05$.

Дизайн исследования

Осуществлялось открытое 15-летнее катамнестическое исследование динамики когнитивного функционирования родственников 1-й степени родства пациентов с БА, удовлетворяющих критериям включения-невключения. Показатели когнитивного

функционирования на 0-й день исследования сравнивали с показателями спустя 15 лет.

В зависимости от результатов 15-летнего катamnестического обследования когорты наблюдения была разделена на три катamnестические группы: 1-я группа — с отсутствием ухудшения исходных когнитивных показателей, 2-я группа — с конверсией SCD в MCI, 3-я группа — с конверсией SCD в синдром деменции. Для поиска когнитивных предикторов долгосрочного прогноза течения SCD у родственников 1-й степени родства пациентов с БА сравнили исходные среднегрупповые показатели их когнитивного функционирования (на 0-й день исследования) между 1-й и 2-й катamnестическими группами и между 1-й и 3-й группами.

Результаты

Сравнительная оценка по демографическим показателям

Средний возраст 2-й и 3-й групп значимо превышал средний возраст 1-й группы (табл. 1). Число женщин значимо превышало число мужчин в каждой группе. Число детей пробандов в 1-й группе (91,3 %) было значимо больше их числа во 2-й и 3-й группах (соответственно 69,6 и 55,0 %).

3-я группа отличалась от 1-й и 2-й более низкими показателями когнитивного резерва (О.Ю. Стрижикская, 2014) [39]. Пациенты 3-й группы почти втрое реже, чем пациенты 1-й и 2-й групп, участвовали в общественных мероприятиях и редко проявляли активность в социальной деятельности (10,0 % — 2 чел.; 34,8 % — 7 чел.; 28,6 % — 7 чел. соответственно).

Сравнительная динамика показателей когнитивного функционирования по психометрическим шкалам и тестам, а также по экспресс-методике

Вероятность конверсии SCD в MCI значимо ассоциировалась с исходно более низкими показателями тестов отсроченного воспроизведения 10 слов, запоминания 5 фигур и теста Бентона (табл. 2).

Конверсия SCD в деменцию (3-я группа), обусловленную возможной БА, значимо коррелировала с исходными более низкими показателями мини-теста

MMSE, шкалы MoCA и ряда других тестов: отсроченного воспроизведения 10 слов, повторения цифр в прямом порядке, повторения цифр в обратном порядке, запоминания 5 фигур, звуковыми ассоциациями, категориальными ассоциациями, а также показателями тестов Бентона и Г. Мюнстерберга (см. табл. 2).

Таким образом, результаты исследования показывают, что возможными предикторами прогрессирования SCD (до синдрома MCI или до деменции) можно считать более поздний возраст (см. табл. 1). Вероятными предикторами прогрессирования SCD до деменции можно считать более низкие исходные показатели по шкалам MMSE и MoCA, по тестам отсроченного воспроизведения 10 слов, повторения цифр в прямом и обратном порядке, запоминания 5 фигур, звуковых и категориальных ассоциаций, а также по тестам Бентона и Г. Мюнстерберга, а вероятными предикторами прогрессирования SCD до MCI — исходно более низкие показатели тестов отсроченного воспроизведения 10 слов, запоминания 5 фигур и теста Бентона.

Сопоставление результатов экспресс-методики в 1-й (стабильной) и 2-й (с переходом в МКС) катamnестических группах в зависимости от исходных показателей обнаруживает комплекс значимых межгрупповых различий (напомним, что в соответствии с методикой оценки по этой шкале увеличение баллов характеризует ухудшение выполнения пробы) (табл. 3).

У родственников 2-й группы (с переходом в MCI) отмечались значимо худшие по сравнению с 1-й группой показатели запоминания вербальных (по объему непосредственного запоминания и отсроченного воспроизведения) и зрительных (по объему непосредственного запоминания) стимулов, динамического праксиса (кинетической организации произвольных движений) и нейродинамических параметров психической активности (в виде снижения темпа деятельности и неравномерной продуктивности).

Сравнение исходных результатов выполнения экспресс-методики (см. табл. 3) между 1-й и 3-й катamnестическими группами родственников обнаружило значимые различия в 10 субтестах из 12 и в общем балле. Значимые различия между указанными группами отсутствовали только по параметрам вербального мышления и регуляторной составляющей праксиса, что свидетельствует об исходно более выраженном

Таблица 1. Среднегрупповой возраст, пол и родство в 1-й, 2-й и 3-й катamnестических группах

Table 1. Mean age, sex and relationship in the 1st, 2nd and 3rd follow-up groups

Признак	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 23	3-я группа, n = 20	p ¹⁻²	p ¹⁻³
Средний возраст (лет)	49,0 ± 7,3	60,7 ± 8,9	63,8 ± 6,8	0,0005*	0,000006
Пол					
– мужчины	6 (26,1 %)	4 (17,4 %)	4 (17,4 %)	0,9	0,9
– женщины	17 (73,9 %)	19 (82,6 %)	19 (82,6 %)	0,7	0,7
Родство:					
– дети	21 (91,3 %)	16 (69,6 %)	11 (55,0 %)	0,5	0,05*
– братья, сестры	2 (8,7 %)	7 (30,4 %)	9 (45,0 %)	0,04*	0,03*

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

* Differences are statistically significant (p < 0,05).

Таблица 2. Показатели когнитивных шкал и тестов на 0-й день в 1-й, 2-й и 3-й катамнестических группах**Table 2.** Indicators of cognitive scales and tests on day 0 in the 1st, 2nd and 3rd follow-up groups

Шкалы и тесты	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 23	3-я группа, n = 20	p ¹⁻²	p ¹⁻³
MMSE	29,0 ± 0,9	28,7 ± 1,0	27,7 ± 0,9	0,7	0,0003*
MoCA	27,7 ± 1,0	26,5 ± 1,8	25,8 ± 1,5	0,9	0,0001*
Произвольное запоминание 10 слов	6,8 ± 0,9	6,6 ± 0,8	6,4 ± 0,6	0,3	0,7
Отсроченное воспроизведение 10 слов	6,3 ± 1,1	5,4 ± 1,2	5,2 ± 0,8	0,008*	0,006*
Бостонский тест называния 55 слов	49,7 ± 2,7	48,6 ± 3,4	48,1 ± 2,5	0,3	1,09
Субтест 6 теста Векслера:					
– повторение цифр в прямом порядке	6,9 ± 0,8	6,4 ± 1,2	6,0 ± 0,3	1,0	0,02*
– повторение цифр в обратном порядке	5,3 ± 1,0	4,9 ± 0,9	4,6 ± 0,5	0,6	0,05*
Тест рисования часов	10,0 ± 0,0	9,9 ± 0,2	9,6 ± 0,6	0,2	1,0
Тест запоминания 5 фигур	4,0 ± 0,6	3,6 ± 0,7	3,3 ± 0,6	0,00*	0,006*
Тест Бентона	11,9 ± 1,3	10,6 ± 0,6	10,3 ± 0,7	0,007*	0,005*
Шкала Маттиса. Тест на беглость речи:					
– звуковые ассоциации	20,2 ± 3,8	18,3 ± 2,8	16,0 ± 3,0	0,8	0,002*
– категориальные ассоциации	22,0 ± 4,0	19,7 ± 3,4	17,2 ± 3,7	0,1	0,001*
Тест Г. Мюнстерберга	21,8 ± 1,9	20,1 ± 2,3	18,6 ± 3,0	0,7	0,0004*

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

* Differences are statistically significant (p < 0,05).

Таблица 3. Показатели экспресс-методики на 0-й день в 1-й, 2-й и 3-й группах**Table 3.** Indicators of the Express Method on day 0 in the 1st, 2nd and 3rd groups

Субтесты экспресс-методики	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 23	3-я группа, n = 20	p ¹⁻²	p ¹⁻³
Непосредственное запоминание 9 слов	0,26 ± 0,45	0,96 ± 0,47	1,05 ± 0,22	0,0006*	0,00009*
Рисунок геометрических фигур по речевой инструкции	0,04 ± 0,21	0,57 ± 0,51	0,85 ± 0,37	0,007*	0,00002*
Динамический праксис	0,13 ± 0,34	0,78 ± 0,42	1,15 ± 0,37	0,0008*	0,000001*
Отсроченное воспроизведение 9 слов	0,22 ± 0,42	0,91 ± 0,29	0,95 ± 0,22	0,0001*	0,0001*
Зрительная память	4,22 ± 0,67	5,48 ± 0,51	6,90 ± 0,31	0,002*	0,000001*
Решение задачи	0,00	0,00	0,10 ± 0,31	1,00000	1,00000
Семантическая память	0,00	0,22 ± 0,42	0,80 ± 0,41	0,6	0,00002*
Пробы Бине	0,43 ± 0,51	0,91 ± 0,51	1,60 ± 0,50	0,09	0,000002*
Реакция выбора	0,00	0,22 ± 0,42	0,20 ± 0,41	0,6	0,8
Пробы Хеда	0,26 ± 0,45	0,57 ± 0,51	1,00 ± 0	0,2	0,0001*
Нейродинамика	0,09 ± 0,29	0,83 ± 0,49	0,95 ± 0,22	0,0001*	0,000005*
Произвольная регуляция	0,17 ± 0,39	0,52 ± 0,51	0,95 ± 0,22	0,1	0,00004*
Общий балл	5,83 ± 1,72	11,96 ± 2,67	16,35 ± 2,35	0,00005*	0,000001*

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

* Differences are statistically significant (p < 0,05).

комплексе недостаточности когнитивной сферы у родственников из группы SCD, конвертированной в деменцию. В структуре нейропсихологического синдрома родственников 3-й группы по сравнению с 1-й (стабильной) группой присутствовали значимо худшие показатели запоминания (в том числе запоминания по смыслу организованных стимулов), оптико-пространственной деятельности, кинетической и пространственной организации праксиса, семантической организации речи (понимания логико-грамматических конструкций языка), а также нейродинамики и произвольной регуляции деятельности.

Обсуждение

По данным зарубежных исследований, ежегодный риск развития мягкого когнитивного снижения (MCI) у пожилых лиц составляет 3 % в год, тогда как риск развития деменции у пациентов с амнестическим типом MCI может достигать 26 % в год [22, 23, 40, 41].

Изучение частоты в населении субъективного когнитивного снижения (SCD) к настоящему времени не проводилось, что связано с серьезными методологическими и организационными трудностями. В доступной литературе также не обнаружены данные

о столь длительном динамическом наблюдении пациентов с SCD и о частоте перехода таких лиц на этап более выраженных когнитивных расстройств.

В проведенном исследовании за период 15-летнего наблюдения показатель конверсии SCD в деменцию, предположительно обусловленную БА, составил 30,3 % (т. е. ежегодный показатель был равен 2,02 %), а показатель конверсии SCD в MCI — 34,8 % (т. е. ежегодно — 2,3 %). Согласно результатам настоящего исследования, для конверсии SCD в MCI и в деменцию, обусловленную БА, значимым признаком оказался более поздний возраст родственников к началу наблюдения, что совпадает с данными зарубежных исследований J.T. Tschanz et al. (2006) и G. Ravaglia et al. (2008) [42, 43].

Также установлено, что значимыми прогностическими показателями будущего прогрессирования SCD до деменции оказались более низкие (по сравнению со стабильной 1-й группой) показатели 10 психометрических шкал и тестов: MMSE, MoCA, отсроченного воспроизведение 10 слов, повторения цифр в прямом порядке, повторения цифр в обратном порядке, запоминания 5 фигур, показатели тестов Бентона, звуковых ассоциаций, категориальных ассоциаций и теста Г. Мюнстерберга.

Вероятность конверсии SCD в синдром MCI значимо ассоциировалась с исходно более низкими показателями тестов отсроченного воспроизведения 10 слов, запоминания 5 фигур и теста Бентона.

Результаты данного исследования, в котором помимо психометрических тестов использовались данные углубленного нейропсихологического подхода к оценке динамики когнитивного функционирования родственников 1-й степени родства больных БА с субъективным когнитивным снижением (SCD), показали, что конверсия SCD в синдром MCI связана с комплексом легкой когнитивной недостаточности в виде значимого снижения объема вербальной и зрительной памяти, динамического праксиса, оптико-пространственной деятельности и нейродинамических параметров психической активности. Структура когнитивной недостаточности у родственников с SCD, прогрессирующей в течение 15 лет до деменции, предположительно обусловленной БА, включала более обширный комплекс симптомов со значимо более низкими параметрами всех видов памяти, оптико-пространственной деятельности, кинетической и пространственной организации праксиса, семантической организации речи, нейродинамики и произвольной регуляции деятельности.

В отличие от настоящей работы, в зарубежных исследованиях [19, 20] для поиска когнитивных предикторов прогрессирования субъективных когнитивных нарушений в синдром MCI использовали не комплексный расширенный психометрический и углубленный нейропсихологический подходы, а только отдельные тесты, оценивающие мнестическую или зрительную функции (тесты Бентона и Векслера) или только уровень знаний грамматики и письменной речи или слуховое вербальное запоминание 15 несвязанных существительных. Только в одной изученной работе поиск предикторов когнитивного ухудшения у детей больных БА осуществ-

лялся на основании результатов большего числа тестов, в том числе оценивавших эпизодическую память, скорость восприятия, исполнительную деятельность, дефицит вербальных способностей и зрительно-пространственные навыки и внимание [17]. Авторы пришли к выводу, что предикторами развития деменции, обусловленной БА, у родственников больных БА были более низкие показатели абстрактного мышления, усвоения новых сведений и запоминания ранее неизвестного материала.

Преимуществами проведенного нами исследования являются длительный катамнестический период, комплексный характер исследования, включивший как психометрический, так и нейропсихологический методы, применение масштабной батареи тестов, позволяющей дифференцированно оценить различные когнитивные дисфункции, а также применение оригинальной разработки — экспресс-метода нейропсихологической оценки мнестико-интеллектуальной сферы, чувствительного к тонким модальностям когнитивного функционирования.

Ограничениями работы являются отсутствие контрольной группы лиц того же пола и возраста, не имевших среди родственников пациентов с БА, относительно небольшой размер выборки родственников, вошедших в когорту наблюдения, а также невозможность сравнения полученных нами результатов с данными выполненных в последние 5 лет аналогичных исследований ввиду их отсутствия.

Заключение

Результаты 15-летнего наблюдательного комплексного клиничко-психометрического и углубленного нейропсихологического исследования когнитивной сферы у родственников 1-й степени родства больных БА с SCD, не получавших превентивной антидементной медикаментозной и немедикаментозной терапии (вследствие причин немедицинского характера), показали наличие значимой корреляции между прогрессированием SCD в синдром MCI или в деменцию с более пожилым возрастом и значимо более низкими показателями когнитивного функционирования по большинству (по 10 из 12) из применявшихся когнитивных шкал и тестов. Существенной новизной и достоинством работы является применение углубленного нейропсихологического исследования, основанного на методике А.Р. Лурии [44], что дало возможность выявить новые долгосрочные прогностические признаки SCD, указывающие на его последующее неблагоприятное течение, т. е. на конверсию легкого субъективного когнитивного снижения в деменцию. К числу таких неблагоприятных прогностических признаков относятся низкие оценки всех видов памяти, оптико-пространственной деятельности, кинетической и пространственной организации праксиса, семантической организации речи, нейродинамики и произвольной регуляции деятельности.

Полученные результаты указывают на необходимость углубленного комплексного клиничко-нейропсихологического подхода к исследованию структуры психической (и в том числе когнитивной) деятельности родственников 1-й степени родства

больных БА, имеющих субъективные жалобы на когнитивное снижение. Наиболее раннее определение прогноза последующего течения этих когнитивных дисфункций и применение в этих случаях мер прогностического профилактического воздействия как медикаментозного, так и психологического коррекционного характера может стать действенным подходом к предупреждению дальнейшего мнестико-

интеллектуального снижения и развития деменции у лиц с повышенным риском по БА — у родственников 1-й степени родства больных БА.

Безусловно, полученные данные нуждаются в их подтверждении в рамках более масштабных проспективных исследований с применением методов многомерной статистики для анализа полученных данных.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Jack C.R. Jr., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Dunn B., Haeberlein S.B. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2018. – Vol. 14 (4). – Pp. 535–562. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A., Bennett D.A., Craft S., Fagan A.M. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2011. – Vol. 7 (3). – Pp. 280–292. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Gauthier S., Rosa-Neto P., Morais J.A., Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. – London, England: Alzheimer's Disease International, 2021. – 6 p.
- Коровайцева Г.И., Щербатых Т.В., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Голимбет В.Е., Воскресенская Н.И., Рогов Е.И. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (АРОЕ) и различными формами болезни Альцгеймера // *Генетика*. – 2001. – № 37 (4). – С. 529–535. – <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
- Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Профилактика нарастания когнитивного дефицита при синдроме мягкого когнитивного снижения у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное мультидисциплинарное исследование // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 4. – С. 16–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.10.80.003>
- Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность нейрометаболической терапии при додементных когнитивных расстройствах у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: трехлетнее проспективное исследование // *Современная терапия психических расстройств*. – 2023. – № 2. – С. 10–19. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.20.37.002>
- Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И. Лечение Церебролизином снижает риск перехода синдрома мягкого когнитивного снижения в деменцию у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное сравнительное исследование // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2023. – № 123 (8). – С. 90–97. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308190>
- Dubois B., Hampel H., Feldman H.H., Scheltens P., Aisen P., Andrieu S. et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria // *Alzheimers Dement*. – 2016. – Vol. 12 (3). – Pp. 292–323. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C., et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2011. – Vol. 7 (3). – Pp. 270–279. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albert M., Zhu Y., Moghekar A., Mori S., Miller M.J., Soldan A. et al. Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years // *Brain*. – 2018. – Vol. 141 (3). – Pp. 877–887. – <https://doi.org/10.1093/brain/awx365>
- Knopman D.S., Jack C.R., Wiste H.J., Weigand S.D., Vemuri P., Lowe V.J. et al. Selective worsening of brain injury biomarker abnormalities in cognitively normal elderly persons with β -amyloidosis // *JAMA Neurol*. – 2013. – Vol. 70 (8). – Pp. 1030–1038. – <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.182>
- Edmonds E.C., Delano-Wood L., Galasko D.R., Salmon D.P., Bondi M.W. Subtle cognitive decline and biomarker staging in preclinical Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2015. – Vol. 47 (1). – Pp. 231–242. – <https://doi.org/10.3233/JAD-150128>
- Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90 (3). – Pp. 126–135. – <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Manly J.J., Jones R.N., Langa K.M. et al. Estimating the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the US: The 2016 health and retirement study harmonized cognitive assessment protocol project // *JAMA Neurol*. – 2022. – Vol. 79 (12). – Pp. 1242–1249. – <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3543>
- Rabinovici G.D., Gatsonis C., Appgar C. et al. Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321 (13). – Pp. 1286–1294. – <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>
- Bharrn M.S., Ashton N.J. Finding a pathological diagnosis for Alzheimer's disease: Are inflammatory molecules the answer? // *Electrophoresis*. – 2012 Dec. – Vol. 33 (24). – Pp. 3598–3607. – <https://doi.org/10.1002/elps.201200161>
- Jarvik L.F., La Rue A., Gokhman I. et al. Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: Stable neurocognitive performance at 20-year follow-up // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 2005. – Vol. 18. – Pp. 187–191. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281862>
- Jack C.R. Jr., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Dunn B., Haeberlein S.B. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2018. – Vol. 14 (4). – Pp. 535–562. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A., Bennett D.A., Craft S., Fagan A.M. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2011. – Vol. 7 (3). – Pp. 280–292. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Gauthier S., Rosa-Neto P., Morais J.A., Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. – London, England: Alzheimer's Disease International, 2021. – 6 p.
- Korovajceva G.I., Shherbatyh T.V., Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Golimbet V.E., Voskresenskaja N.I., Rogav E.I. Geneticheskaja asociacija mezhdu alleljami gena apolipoproteina E (AROE) i razlichnymi formami bolezni Al'cgejmiera // *Genetika*. – 2001. – № 37 (4). – С. 529–535. – <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
- Selezneva N.D., Roshhina I.F., Gavrilova S.I. Profilaktika narastanija kognitivnogo deficita pri sindrome mjagkogo kognitivnogo snizhenija u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s boleznju Al'cgejmiera: prospektivnoe mult'itdisciplinarnoe issledovanie // *Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2022. – № 4. – С. 16–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.10.80.003>
- Selezneva N.D., Roshhina I.F., Gavrilova S.I. Jefferktivnost' nejrometabolicheskoj terapii pri do dementryh kognitivnyh rasstrojstvah u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s boleznju Al'cgejmiera: trehletnee prospektivnoe issledovanie // *Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2023. – № 2. – С. 10–19. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.20.37.002>
- Selezneva N.D., Gavrilova S.I. Lechenie Cerebroлизином snizhaet risk perehoda sindroma mjagkogo kognitivnogo snizhenija v demenciju u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s boleznju Al'cgejmiera: prospektivnoe sravnitel'noe issledovanie // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2023. – № 123 (8). – С. 90–97. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308190>
- Dubois B., Hampel H., Feldman H.H., Scheltens P., Aisen P., Andrieu S. et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria // *Alzheimers Dement*. – 2016. – Vol. 12 (3). – Pp. 292–323. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C., et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2011. – Vol. 7 (3). – Pp. 270–279. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albert M., Zhu Y., Moghekar A., Mori S., Miller M.J., Soldan A. et al. Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years // *Brain*. – 2018. – Vol. 141 (3). – Pp. 877–887. – <https://doi.org/10.1093/brain/awx365>
- Knopman D.S., Jack C.R., Wiste H.J., Weigand S.D., Vemuri P., Lowe V.J. et al. Selective worsening of brain injury biomarker abnormalities in cognitively normal elderly persons with β -amyloidosis // *JAMA Neurol*. – 2013. – Vol. 70 (8). – Pp. 1030–1038. – <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.182>
- Edmonds E.C., Delano-Wood L., Galasko D.R., Salmon D.P., Bondi M.W. Subtle cognitive decline and biomarker staging in preclinical Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2015. – Vol. 47 (1). – Pp. 231–242. – <https://doi.org/10.3233/JAD-150128>
- Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90 (3). – Pp. 126–135. – <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Manly J.J., Jones R.N., Langa K.M. et al. Estimating the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the US: The 2016 health and retirement study harmonized cognitive assessment protocol project // *JAMA Neurol*. – 2022. – Vol. 79 (12). – Pp. 1242–1249. – <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3543>
- Rabinovici G.D., Gatsonis C., Appgar C. et al. Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321 (13). – Pp. 1286–1294. – <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>
- Bharrn M.S., Ashton N.J. Finding a pathological diagnosis for Alzheimer's disease: Are inflammatory molecules the answer? // *Electrophoresis*. – 2012 Dec. – Vol. 33 (24). – Pp. 3598–3607. – <https://doi.org/10.1002/elps.201200161>
- Jarvik L.F., La Rue A., Gokhman I. et al. Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: Stable neurocognitive performance at 20-year follow-up // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 2005. – Vol. 18. – Pp. 187–191. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281862>

18. Small G.W., Ercoli L.M., Silverman D.H. et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2000. – Vol. 97. – Pp. 6037–6042. – <https://doi.org/10.1073/pnas.090106797>
19. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A., Au R., White R.F., D'Agostino R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // *Arch Neurol*. – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
20. Backman L., Jones S., Berger A.K., Laukka E.J., Small B.J. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: A meta-analysis // *Neuropsychology*. – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
21. Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R., Morrison A., Resnick S.M., Zonderman A.B. et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
22. Snowden D.A., Kemper S.J., Mortimer J.A., Greiner L.H., Wekstein D.R., Markesbery W.R. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life findings from the Nun Study // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – Pp. 528–532. – <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06347.x>
23. La Rue A., Hermann B., Jones J.E., Johnson S., Asthana S. and Sager M.A. Effect of parental family history of Alzheimer's disease on serial position profiles // *Alzheimers Dement*. – 2008. – Vol. 4 (4). – Pp. 285–290. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.03.009>
24. Yu. J. Hong and Jae-H. Lee. Subjective cognitive decline and Alzheimer's disease spectrum disorder // *Dement Neurocogn Disord*. – 2017 Jun. – Vol. 16 (2). – Pp. 40–47. – <https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.2.40>
25. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В. Цитколин в лечении когнитивной недостаточности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: влияние ApoE генотипа // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2021. – № 121 (10), вып. 2. – С. 30–36. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
26. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch Neurol*. – 1999. – Vol. 56. – Pp. 303–308. – <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
27. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // *Am J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 139 (9). – Pp. 1136–1139. – <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
28. Folstein M.F., Folstein S.E. and Mchugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J Psychiat Res*. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198. – [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
29. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., B dirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // *J Am Geriatr Soc*. – 2005. – Vol. 53 (4). – Pp. 695–699. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
30. Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы / Авт.-сост. Е.Ю. Балашова, М.С. Ковязина. – М.: Генезис, 2022. – 84 с.
31. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. *The Boston Naming Test*. – 2nd ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – 120 p.
32. Wechsler D. *Manual for the Wechsler adult intelligence scale*. – NY: Psychological Corp., 1955. – 230 p.
33. Shulman K.I., Shedletsky R. and Silver I.L. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 1986. – Vol. 1. – Pp. 135–140.
34. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Практическое руководство. Стимульный материал: в 2 кн. – М.: Психотерапия, 2010. – 224 с.
35. Benton A.L. A Visual retention test for clinical use // *Archives of Neurology and Psychiatry* // 1945. – Vol. 54 (3). – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008>
36. Belaus A., Fernández L.A., Farías-Sarquis Ya., Adrián M., Bueno M. Mattis dementia rating scale // *Rev Chil Neuropsicol*. – 2015. – Vol. 10 (1). – Pp. 8–13. – <https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.03>
37. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. – Самара: Бахрах-М, 2011.
38. Рощина И.Ф., Сюняков Т.С., Осипова Н.Г., Курмышев М.В., Савилов В.Б., Андрущенко А.В. Оценка эффективности нейрокогнитивной реабилитации пациентов с мягким когнитивным снижением в условиях ограничений во время пандемии COVID-19 // *Психиатрия*. – 2022. – № 20 (4). – С. 36–43. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-36-43>
39. Стрижичкая О.Ю. Когнитивный резерв как психологический и психофизиологический ресурс в период старения // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 16: Психология. Педагогика*. – 2016. – № 2. – С. 79–87. – <https://doi.org/10.21638/11701/spbu16.2016.209>
40. Fisher P., Jungwirth S., Zehetmayer S. et al. Conversion of subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease // *Neurology*. – 2007 Jan 23. – Vol. 68 (4). – Pp. 88–291. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d>
41. Farias S.T., Mungas D., Reed B.R. et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community based cohorts // *Arch Neurol*. – 2009 Sep. – Vol. 66 (9). – Pp. 1151–1157. – <https://doi.org/10.1001/archneur.2009.106>
42. Tschanz J.T., Welsh-Bohmer K.A., Lyketsos C.G. et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67 (2). – Pp. 229–234. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000224748.48011.84>
43. Ravaglia G., Forti P., Montesi F., Lucicesare A., Pisacane N., Rietti E., Dalmonte E., Bianchin M., Mecocci P. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in elderly Italian population // *J Am Geriatr Soc*. – 2008 Jan. – Vol. 56 (1). – Pp. 51–58. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x>
44. Лурья А.Р. *Основы нейропсихологии*. – СПб.: Питер, 2023. – 384 с.
18. Small G.W., Ercoli L.M., Silverman D.H. et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2000. – Vol. 97. – Pp. 6037–6042. – <https://doi.org/10.1073/pnas.090106797>
19. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A., Au R., White R.F., D'Agostino R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // *Arch Neurol*. – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
20. Backman L., Jones S., Berger A.K., Laukka E.J., Small B.J. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: A meta-analysis // *Neuropsychology*. – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
21. Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R., Morrison A., Resnick S.M., Zonderman A.B. et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
22. Snowden D.A., Mortimer J.A., Greiner L.H., Wekstein D.R., Markesbery W.R. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life findings from the Nun Study // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – Pp. 528–532. – <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06347.x>
23. La Rue A., Hermann B., Jones J.E., Johnson S., Asthana S. and Sager M.A. Effect of parental family history of Alzheimer's disease on serial position profiles // *Alzheimers Dement*. – 2008. – Vol. 4 (4). – Pp. 285–290. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.03.009>
24. Yu. J. Hong and Jae-H. Lee. Subjective cognitive decline and Alzheimer's disease spectrum disorder // *Dement Neurocogn Disord*. – 2017 Jun. – Vol. 16 (2). – Pp. 40–47. – <https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.2.40>
25. Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Roshchina I.F., Ponomareva E.V. Citikolin v lechenii kognitivnoy nedostatochnosti u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s boleznju Al'cgejmerna: vlijanie ApoE genotipa // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2021. – № 121 (10), vyp. 2. – S. 30–36. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
26. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch Neurol*. – 1999. – Vol. 56. – Pp. 303–308. – <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
27. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // *Am J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 139 (9). – Pp. 1136–1139. – <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
28. Folstein M.F., Folstein S.E. and Mchugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J Psychiat Res*. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198. – [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
29. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., B dirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // *J Am Geriatr Soc*. – 2005. – Vol. 53 (4). – Pp. 695–699. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
30. Nejrpsihologičeskaja diagnostika. Klassičeskie stimuľnye materialy / Avt.-sost. E.Ju. Balashova, M.S. Kovjazina. – M.: Genезis, 2022. – 84 s.
31. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. *The Boston Naming Test*. – 2nd ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – 120 p.
32. Wechsler D. *Manual for the Wechsler adult intelligence scale*. – NY: Psychological Corp., 1955. – 230 p.
33. Shulman K.I., Shedletsky R. and Silver I.L. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 1986. – Vol. 1. – Pp. 135–140.
34. Rubinshtejn S.Ja. Jeksperimental'nye metodiki patopsihologii i opyt primenenija ih v klinike. Praktičeskoe rukovodstvo. Stimul'nyj material: v 2 kn. – M.: Psihoterapija, 2010. – 224 s.
35. Benton A.L. A Visual retention test for clinical use // *Archives of Neurology and Psychiatry* // 1945. – Vol. 54 (3). – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008>
36. Belaus A., Fernández L.A., Farías-Sarquis Ya., Adrián M., Bueno M. Mattis dementia rating scale // *Rev Chil Neuropsicol*. – 2015. – Vol. 10 (1). – Pp. 8–13. – <https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.03>
37. Rajgorodskij D.Ja. Praktičeskaja psihodiagnostika. Metodiki i testy. – Samara: Bahrah-M, 2011.
38. Roshchina I.F., Sjunjakov T.S., Osipova N.G., Kurmyshev M.V., Savilov V.B., Andrushchenko A.V. Ocenka jeffektivnosti nejrokoгnitivnoj reabilitacii pacientov s m'jagkim koгnitivnym snizheniem v uslovijah ogranichenij vo vremja pandemii COVID-19 // *Psihiatrija*. – 2022. – №. 20 (4). – S. 36–43. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-36-43>
39. Strizhickaja O.Ju. Koгnitivnyj rezerv kak psihologičeskij i psihofiziologičeskij resurs v period starenija // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 16: Psihologija. Pedagogika*. – 2016. – № 2. – S. 79–87. – <https://doi.org/10.21638/11701/spbu16.2016.209>
40. Fisher P., Jungwirth S., Zehetmayer S. et al. Conversion of subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease // *Neurology*. – 2007 Jan 23. – Vol. 68 (4). – Pp. 88–291. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d>
41. Farias S.T., Mungas D., Reed B.R. et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community based cohorts // *Arch Neurol*. – 2009 Sep. – Vol. 66 (9). – Pp. 1151–1157. – <https://doi.org/10.1001/archneur.2009.106>
42. Tschanz J.T., Welsh-Bohmer K.A., Lyketsos C.G. et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67 (2). – Pp. 229–234. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000224748.48011.84>
43. Ravaglia G., Forti P., Montesi F., Lucicesare A., Pisacane N., Rietti E., Dalmonte E., Bianchin M., Mecocci P. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in elderly Italian population // *J Am Geriatr Soc*. – 2008 Jan. – Vol. 56 (1). – Pp. 51–58. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x>
44. Lurija A.R. *Osnovy nejrpsihologii*. – SPb.: Piter, 2023. – 384 s.

Опыт клинического применения препарата Миореол® в лечении деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера

Я.Б. Федорова, И.В. Колыхалов, С.И. Гаврилова, Е.В. Пономарева, Н.Д. Селезнева

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность проводимого исследования обусловлена существующей острой необходимостью поиска новых вариантов лечения болезни Альцгеймера (БА) для снижения когнитивного дефицита и нейропсихиатрических симптомов.

Цель настоящей работы — проведение анализа эффективности и безопасности лечения препаратом Миореол® у больных с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией, обусловленной БА в рамках неинтервенционной наблюдательной программы.

Материалы и методы. Работа выполнена на группе из 30 пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой БА в возрасте от 61 до 90 лет (медиана возраста 73,5 [68,00; 78,00]). Состояние 19 пациентов соответствовало стадии умеренной деменции, 11 — стадии умеренно-тяжелой деменции. Терапевтическая доза препарата Миореол® составляла 10 мг донепезила + 20 мг мемантина, препарат принимался внутрь, 1 раз в день в одно и то же время, независимо от приема пищи. Продолжительность курса терапии составила 24 недели. Оценка эффектов препарата проводилась по шкалам MMSE, ADAS-Cog, NPI и CGI до начала терапии и к окончанию 12-й и 24-й недели лечения.

Результаты. Применение препарата Миореол® в условиях шестимесячной терапии пациентов БА с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией показало положительный эффект (шкала CGI-C) у 54,2 % от общего числа больных БА. Отметим, что улучшение состояния отмечалось у 80 % пациентов с умеренной стадией деменции при БА. В процессе терапии препаратом Миореол® значительно улучшились как показатели когнитивного функционирования, так и редуцировались психотические и поведенческие симптомы. При этом у большинства пациентов с умеренно-тяжелой БА когнитивное функционирование и выраженность поведенческих и психотических симптомов значительно не изменялись по сравнению с исходным состоянием.

Заключение. Фиксированная комбинированная терапия препаратом Миореол® (донепезил 10 мг / мемантин 20 мг) является эффективной и хорошо переносится пациентами с умеренной и умеренно-тяжелой БА. Применение этой терапии более эффективно на стадии умеренной деменции при БА. Использование препарата Миореол® с фиксированными дозами донепезила и мемантина более удобно по сравнению с двукратным приемом в течение дня двух отдельных препаратов, что способствует повышению приверженности к терапии таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера, ингибитор холинэстеразы, донепезил, комбинация фиксированных доз, мемантин, Миореол®

КОНТАКТЫ: Федорова Яна Борисовна, yfedorova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3150-6229

Колыхалов Игорь Владимирович, ikolykhalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2358-1579

Гаврилова Светлана Ивановна, sigavrilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6683-0240

Пономарева Елена Валерьевна, elena-pon@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2835-5706

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Федорова Я.Б., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Пономарева Е.В., Селезнева Н.Д. Опыт клинического применения препарата Миореол® в лечении деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3. — С. 29–36. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.75.89.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Исследование проведено и статья подготовлена при спонсорской поддержке компании «НоваМедика». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Clinical Experience of Mioreol® Use in the Treatment of Dementia Caused by Alzheimer's Disease

Ya.B. Fedorova, I.V. Kolykhalov, S.I. Gavrilova, E.V. Ponomareva, N.D. Selezneva

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

SUMMARY

The relevance of the study is the urgent need to find new treatment options for Alzheimer's disease (AD) to reduce cognitive deficits and neuro-psychiatric symptoms.

The aim of this study was to analyze the efficacy and safety of Mioreol® in patients with moderate to moderate-severe dementia due to AD in a non-interventional observational programme.

Materials and methods. The study was conducted in 30 patients with moderate and moderate-severe AD aged from 61 to 90 years (median age 73.5 [68.00; 78.00]). Nineteen patients had moderate dementia and 11 had moderate – severe dementia. The therapeutic dose of Mioreol® was 10 mg donepezil + 20 mg memantine, taken orally once a day at the same time, independent of meals. The duration of study was 24 weeks. The effects of the drug were assessed using the MMSE, ADAS-Cog, NPI and CGI scales at baseline and by the end of 12 and 24 weeks of treatment.

Results. The use of Mioreol® in a six-month therapy of AD patients with moderate and moderate-severe dementia showed a positive effect (CGI-C scale) in 54.2 % of the total number of AD patients; to note, an improvement was observed in 80 % of patients with moderate stage of dementia caused by AD. During the Mioreol® therapy cognitive function, psychotic and behavioral symptoms significantly improved. In majority of patients with moderate-severe AD, cognitive was observed in, severity of behavioral and psychotic symptoms did not change significantly compared to baseline.

Conclusion. Fixed-dose combination therapy with Mioreol® (donepezil 10 mg/memantine 20 mg) is effective and well tolerated in patients with moderate and moderate-severe AD. The use in patients with moderate stage of dementia caused by AD is more effective. The use of Mioreol® with fixed doses of donepezil and memantine is more convenient than taking two separate drugs twice a day, which improves adherence to therapy for these patients.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitor, donepezil, fixed-dose combination, memantine, Mioreol®

CONTACTS: Fedorova Yana Borisovna, yfedorova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3150-6229

Kolykhalov Igor Vladimirovich, ikolykhalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2358-1579

Gavrilova Svetlana Ivanovna, sigavrilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6683-0240

Ponomareva Elena Valerievna, elena-pon@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2835-5706

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

CITATION: Fedorova Y.B., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I., Ponomareva E.V., Selezneva N.D. Clinical Experience of Mioreol® Use in the Treatment of Dementia Caused by Alzheimer's Disease // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2024. – No. 3. – Pp. 29–36. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.75.89.003 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: The study was conducted and the article was prepared under the sponsorship of "NovaMedica". Conflict of interest did not influence the results of the study.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание, поражающее пожилых людей во всем мире. Из-за многофакторной природы заболевания предыдущие попытки найти эффективные методы лечения столкнулись с трудностями. Большинство терапевтических средств, разрабатывавшихся за последние 15 лет, были недостаточно эффективными, таким образом, БА является одной из наименее обеспеченных терапевтических областей для медикаментозного лечения. Несмотря на серьезную проблему общественного здравоохранения, которую представляет БА, на сегодняшний день доступны восемь препаратов для лечения БА. Два из этих препаратов обладают модифицирующим действием на БА и замедляют когнитивное и функциональное снижение, а шесть препаратов применяются для симптоматического лечения деменции при БА [1].

В большинстве проведенных на сегодняшний день исследований сравнивали активное вещество и плацебо с использованием или без использования базовых средств стандартной терапии, таких как ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) или мемантин [2]. Дальнейшая разработка терапевтических стратегий для лечения БА требует времени и значительных

финансовых инвестиций. В настоящее время необходимая медикаментозная помощь фокусируется на уже имеющихся терапевтических возможностях, например, на лечении пациентов с БА комбинацией различных препаратов. Стандартные лекарства для лечения БА по-прежнему имеют большое значение в клинической практике.

В течение последних двух десятилетий в немногочисленных исследованиях проводилась оценка эффективности комбинированной медикаментозной терапии как в плане улучшения когнитивного функционирования, так и в плане замедления прогрессирования деменции у пациентов с БА. Так, в исследовании М. Фарлоу (M. Farlow) и соавторов [3] комбинированная терапия, состоящая из соединения 20 мг мемантина и 10 мг донепезила, у пациентов с БА на стадии умеренной и тяжелой деменции показала положительные результаты в коррекции когнитивных, в частности, речевых и поведенческих симптомов, по сравнению с комбинацией каждого из этих препаратов и плацебо.

В настоящее время комбинация фиксированных доз донепезила и мемантина является стандартом лечения БА на стадии умеренной и умеренно-тяжелой деменции. Несколько систематических обзоров и метаанализов продемонстрировали, что комбинированная терапия способствует

значительному улучшению когнитивного функционирования пациентов по сравнению с монотерапией ИХЭ. В итоге дебатов члены комиссии Европейской федерации неврологических обществ по деменции пришли к заключению, что комбинированная терапия БА более эффективна в отношении снижения проявлений поведенческих расстройств, чем для улучшения повседневного функционирования и когнитивных функций, но, тем не менее, эксперты сочли возможным рекомендовать комбинированную терапию к использованию у пациентов с БА [4–8].

В 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*англ. Food and Drug Administration, FDA*) одобрило комбинацию фиксированных доз мемантина и донепезила для лечения умеренной и тяжелой стадии БА у пациентов, получавших ранее мемантин и донепезил, а в июле 2016 г. расширило показания с одобрением возможности перевода пациентов, применявших ранее монотерапию донепезилом, на препарат с комбинацией фиксированных доз донепезила и мемантина [9, 10].

Появление в Российской Федерации собственной лекарственной формы комбинации фиксированных доз мемантина и донепезила для лечения пациентов с умеренной и тяжелой БА в виде препарата Миореол® позволит значимо сократить бремя медицинских, общественных и экономических затрат. Пока не будут полностью изучены безопасность и эффективность новых лекарственных средств, в клинической практике стоит полагаться на уже существующие варианты медикаментозного лечения, преимущественно симптоматического [11].

Ввиду сложной мультифакториальной и все еще не окончательно изученной этиопатогенетической картины заболевания, а также отсутствия доступных препаратов для эффективного лечения актуальным является проведение исследования для поиска новых вариантов лечения БА, таких как применение комбинированной терапии для снижения когнитивного дефицита и нейропсихиатрических симптомов.

Целью настоящей работы было проведение анализа эффективности и безопасности лечения препаратом Миореол® у больных с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией, обусловленной БА. Данное исследование проводилось в рамках неинтервенционной наблюдательной программы.

Материалы и методы

Исследование выполнялось сотрудниками группы по изучению когнитивных расстройств и деменции отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ в рамках клинического протокола «Неинтервенционная наблюдательная программа по оценке клинического опыта применения фиксированной комбинации донепезила и мемантина — препарата Миореол® — у пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной и умеренно-тяжелой степени тяжести». Согласно протоколу исследования, была разработана индивидуальная регистрационная карта пациента и форма информированного согласия на участие в исследовании.

Состояние всех участников данного исследования строго соответствовало разработанным в протоколе критериям включения/невключения.

Пациенты должны были удовлетворять следующим критериям включения:

- подписание письменного информированного согласия для участия в наблюдательной неинтервенционной программе, возможность и желание находиться под наблюдением в течение предусмотренного времени;
- возраст старше 50 лет; диагноз болезни Альцгеймера, установленный в соответствии с критериями МКБ-10;
- 4–5 стадия по шкале Global Deterioration Scale (GDS); Mini-Mental State Examination (MMSE) в диапазоне от 10 до 19 баллов на момент скринингового визита;
- наличие нейровизуализационных признаков, соответствующих диагнозу БА по данным магнитно-резонансной или компьютерной томографии;
- пациенты, получающие монотерапию мемантином или донепезилом и нуждающиеся, по мнению врача, в переходе на комбинированную терапию;
- пациенты уже получающие комбинированную терапию в виде монопрепаратов мемантина и донепезила, которым врач решил назначить фиксированную комбинацию препарата Миореол® для повышения приверженности лечению.

Не могли участвовать пациенты, имеющие следующие критерии не включения:

- иные формы деменции, кроме БА;
- наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению ИХЭ и/или мемантина;
- гиперчувствительность к компонентам препарата Миореол®, а также к производным пиперидина;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд — Пью); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина 5–29 мл/мин);
- тяжелая сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по классификации NYHA);
- инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения за последние 6 месяцев; беременность и период грудного вскармливания;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- на момент включения у участников программы не должно быть признаков обострений тяжелых заболеваний, которые могут повлиять на результаты программы, по мнению врача.

Все пациенты и ухаживающие лица подписали информированное согласие на участие в наблюдательной программе. Выполнение наблюдательной программы соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренному варианту 1975–2013 гг. Заключение экспертов Локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ с одобрением было получено 21.11.2022, протокол № 914.

Для оценки когнитивных функций применялись краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и шкала оценки когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (Alzheimer’s Disease Assessment Scale, ADAS-cog). Выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции оценивалась по нейропсихиатрическому опроснику (Neuropsychiatric Inventory, NPI). Оценка динамики изменения состояния больных

осуществлялась по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, Clinical Global Impression of Change, CGI-C). Оценка по психометрическим тестам проводилась на каждом визите: до начала терапии, на 12-й и 24-й неделях терапии.

Пациента приглашали принять участие в исследовании, если по своему состоянию, а также по мнению

врача со-исследователя, он нуждался в изменении текущего лечения на фиксированную комбинированную терапию препаратом Миореол® (донепезил 10 мг / мемантин 20 мг). Исследуемый препарат (ИП) Миореол® назначали в дозе 10 мг донепезила + 20 мг мемантина внутрь 1 раз в день в одно и то же время утром и независимо от приема пищи.

Перевод на терапевтические дозы осуществлялся в зависимости от предшествующей терапии. Все пациенты получали терапию согласно указанной в инструкции схеме приема. При переводе с предшествующей терапии донепезилом 10 мг рекомендуемая начальная доза составляет донепезил 10 мг + мемантин 5 мг (одна таблетка препарата Миореол® 10 мг + 5 мг). Схема титрования препарата Миореол® представлена в табл. 1.

С предшествующей терапии мемантином 20 мг требовалось проведение этапа титрования донепезила. В этом случае в течение 1-го месяца пациент принимал мемантин 20 мг и донепезил 5 мг. При хорошей переносимости такой комбинации пациент через месяц переводился на миореол (10 мг донепезила + 20 мг мемантина).

Перевод с комбинированной терапии донепезилом 10 мг и мемантином 20 мг осуществлялся сразу на миореол в дозе 10 мг донепезила + 20 мг мемантина.

Пациенты / участники исследования

В исследование было включено 30 пациентов, состояние которых полностью соответствовало разработанным для данной программы критериям включения/исключения. Все пациенты подписали информированное согласие. Среди участников исследования было 23 женщины и 7 мужчин в возрасте от 61 до 90 лет (медиана возраста 73,5 [68, 00; 78,00]). Состояние 19 пациентов соответствовало стадии умеренной деменции (группа 1), 11 — стадии умеренно-тяжелой деменции (группа 2). Пациенты получали ИП в течение 24 недель по рекомендованной схеме приема. Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 3, до начала терапии препаратом Миореол® в общей группе по 40 % больных получали монотерапию мемантином и комбинированную

Таблица 1. Титрование миореола

Table 1. Mioreol titration

Этап терапии	Дни терапии	Режим дозирования
Инициация	1–7	Одна таблетка препарата Миореол® 10 мг + 5 мг
Титрация	8–14	Одна таблетка препарата Миореол® 10 мг + 10 мг
	15–21	Одна таблетка препарата Миореол® 10 мг + 15 мг
Поддерживающая терапия	21 и далее	Одна таблетка препарата Миореол® 10 мг + 20 мг

Таблица 2. Клиническая характеристика участников исследования к началу наблюдательной программы

Table 2. Clinical characteristics of study participants at the start of the observational program

Показатель	Значение
Число больных	30
Женщины	23 (76,7 %)
Мужчины	7 (23,3 %)
Медиана возраста $Me [Q_1; Q_3]$	73,5 [68,00; 78,00]
Стадия деменции (по шкале GDS)	
– умеренная (4 балла)	19 (63,3 %)
– умеренно-тяжелая (5 баллов)	11 (36,7 %)
БА (N = 30)	
БА с ранним началом	11 (36,7 %)
БА с поздним началом	13 (43,3 %)
БА атипичная, смешанная	6 (20,0 %)
Медиана суммарной оценки по шкале MMSE, $Me [Q_1; Q_3]$	16,0 [14; 18]

Таблица 3. Распределение пациентов с БА, включенных в наблюдательную программу при переходе с предшествующей терапии на миореол

Table 3. Distribution of patients with AD included in the observational program when switching from previous therapy to mioreol

Терапия до включения в программу	1-я группа, стадия умеренной деменции (N = 19)	2-я группа, стадия умеренно-тяжелой деменции (N = 11)	Общая группа пациентов (N = 30)
Предшествующая терапия мемантином 20 мг + титрование донепезила	10 (52,6 %)	2 (18,2 %)	12 (40 %)
Предшествующая терапия донепезилом 10 мг + титрование мемантина	4 (21,1 %)	2 (18,2 %)	6 (20 %)
Терапия донепезилом 10 мг и мемантином 20 мг	5 (26,3 %)	7 (63,6 %)	12 (40 %)

терапию донепезилом и мемантином, и лишь 20 % пациентов принимали донепезил. Однако при анализе групп больных, разделенных по тяжести деменции, в 1-й группе более половины пациентов до начала наблюдательной программы принимали мемантин, а донепезил и комбинированную терапию получали соответственно 21,1 и 26,3 %. Во 2-й группе подавляющее большинство больных (63,6 %) принимали комбинированную терапию, а монотерапия донепезилом и мемантином назначалась поровну у 18,2 % участников.

Статистическая обработка данных

Анализ полученных в ходе исследования данных проводили методом компьютерной обработки с использованием статистической программы Statistica Electronic Manual 10.0, разработанный компанией StatSoft®. Для описания выборочного распределения количественных признаков использовалась медиана (Me), верхний (Q_1) и нижний квартили (Q_3) (интерквартильный размах). Группы сравнивали с использованием непараметрических критериев: U-критерия Манна — Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп.

Результаты

Из 30 участников исследования полностью окончили курс терапии 29 пациентов, одна пациентка отозвала согласие на участие в исследовании после возникновения нежелательного явления (НЯ), при котором отмечалась головная боль, тошнота и повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст.

Для оценки влияния комбинированной терапии у пациентов с БА на разных этапах деменции, общая группа пациентов была разделена на 2 группы, соответствующие разным стадиям заболевания: в 1-ю группу вошли 19 пациентов с умеренной БА, а во 2-ю группу 10 пациентов с умеренно-тяжелой БА.

Положительный эффект (шкала CGI-C) через 6 месяцев терапии был отмечен у 54,2 % общего числа

больных БА. У 17,2 % пациентов изменений состояния не наблюдалось, а у 27,6 % больных состояние ухудшилось (см. рисунок).

На момент окончания исследования 79 % пациентов с умеренной деменцией (группа 1) отмечали улучшение по шкале CGI-C, при этом у 21,1 % выявляли умеренное улучшение. Лишь у 30 % больных с умеренно-тяжелой деменцией отмечена положительная терапевтическая динамика, а у 50 % — отрицательная (см. рисунок).

Анализ когнитивных функций пациентов, проведенный по шкалам MMSE и ADAS-cog, показал, что в общей группе пациентов БА по шкале MMSE медиана суммарного показателя значительно повысилась на 2 балла, по шкале ADAS-cog положительная статистически значимая динамика когнитивных нарушений отмечалась как к 12-й, так и к 24-й неделям приема миореола (табл. 4).

Сравнительный анализ результатов когнитивного тестирования по шкале MMSE в разных группах больных показал, что ни на стадии умеренной деменции (1-я группа), ни на стадии умеренно-тяжелой деменции (2-я группа) медиана суммарной групповой оценки значительно не изменилась. Анализ суммарной оценки по шкале ADAS-Cog продемонстрировал в 1-й группе значимое снижение когнитивных нарушений уже начиная с 12-й недели терапии, которое продолжилось и к 24-й неделе, в то же время во 2-й группе с более тяжелыми когнитивными нарушениями отмечалось незначимое ухудшение когнитивных функций (см. табл. 3).

Динамическая оценка некогнитивных симптомов (поведенческих и психотических) деменции оценивалась по шкале NPI. До начала терапии препаратом Миореол® некогнитивные расстройства отмечались у 93 % участников исследования в разной степени тяжести. У пациентов 1-й группы проявления некогнитивных психических нарушений были менее выраженными, чем у пациентов 2-й группы. На фоне терапии препаратом Миореол® проявления психотической и поведенческой симптоматики у пациентов с умеренной стадией БА значительно снизились,

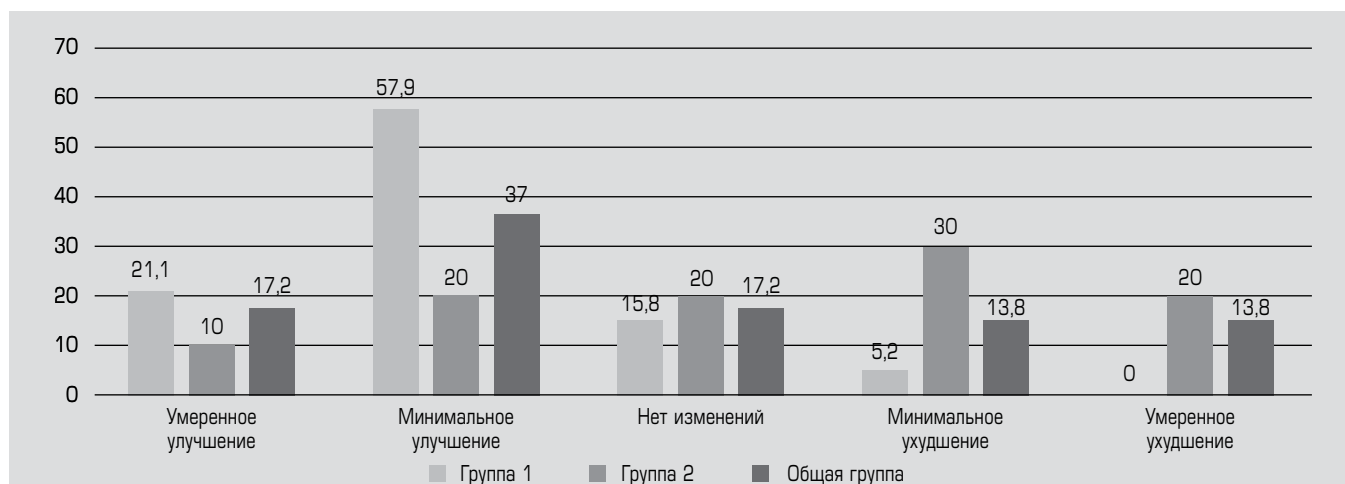


Рисунок. Эффективность терапии препаратом Миореол® по общему клиническому впечатлению (шкала CGI-C) через 6 месяцев после начала терапии в 1-й и 2-й группах больных БА

Figure. The effectiveness of Mioreol® therapy according to the general clinical impression (CGI-C scale) 6 months after the start of therapy in groups 1 and 2 of patients with AD

Таблица 4. Динамика показателей когнитивного функционирования по шкалам MMSE и ADAS-cog на терапии миореолом
Table 4. Dynamics of indicators of cognitive functioning by MMSE and ADAS-Cog scales during mioreol therapy

Шкала	До начала терапии, 0-й день Me [Q ₁ ; Q ₃]	Визит 2, 12 недель терапии Me [Q ₁ ; Q ₃]	Визит 3, 24 недели терапии Me [Q ₁ ; Q ₃]
MMSE N = 30/29	16,0 [14,0; 18,0]	–	18,0* [14,0; 20,0] p = 0,037
MMSE у пациентов на стадии умеренной деменции N = 19	18 [16,0; 18,0]	–	19 [17,0; 20,0]
MMSE у пациентов на стадии умеренно-тяжелой деменции N = 11/10	14 [12,0; 15,0]	–	13 [12,0; 15,0]
ADAS-cog N = 30/29	35,30 [30,30; 40,70]	30,30* [23,00; 40,70] p = 0,0042	28,0* [22,0; 40,0] p = 0,04042
ADAS-cog у пациентов на стадии умеренной деменции N = 19	32 [27,0; 37,7]	25 [21,7; 34,0]	24 [19,0; 32,3]
ADAS-cog у пациентов на стадии умеренно-тяжелой деменции N = 11/10	40,7 [36,6; 51,0]	43,15 [39,0; 50,0]	43,65 [37,0; 62,0]

* Различия статистически значимы.

Таблица 5. Динамика некогнитивных симптомов по шкале NPI при терапии миореолом
Table 5. Dynamics by non-cognitive symptoms on the NPI scale during mioreol therapy

Шкалы	До начала терапии, 0-й день Me [Q ₁ ; Q ₃]	Визит 2, 12 недель терапии Me [Q ₁ ; Q ₃]	Визит 3, 24 недели терапии Me [Q ₁ ; Q ₃]
NPI	9,0 [4,0; 13,0]	7,0 [2,0; 15,0] p = 0,28	4,0 [14,0; 20,0] p = 0,016
NPI у пациентов на стадии умеренной деменции	9,0 [3,0; 15,0]	4,0 [0,0; 13,0] p = 0,35	3,0 [0,0; 8,0] p = 0,0009
NPI у пациентов на стадии умеренно-тяжелой деменции	10,0 [7,0; 13,0]	10,0 [7,0; 16,0] p = 0,60	11,0 [6,0; 18,0] p = 0,63

в отличие от пациентов с умеренно-тяжелой деменцией, у которых выраженность симптомов осталась на прежнем уровне. Динамика некогнитивных симптомов в течение терапии препаратом Миореол® представлена в табл. 5.

В период терапии миореолом у одного пациента зафиксировано НЯ, отмечались головная боль и тошнота вследствие повышения АД до 180/100 мм рт. ст. Нежелательное явление наблюдалось при титровании дозы миорела с повышением дозы мемантина от 15 до 20 мг. Пациент, страдающий артериальной гипертензией с 2015 г., регулярно принимал сопутствующую терапию бисопрололом 2,5 мг в течение года до начала участия в исследовании. Степень тяжести НЯ оценена как легкая. Связь с приемом препарата расценена как вероятная. Медикаментозное лечение для купирования НЯ проводилось с использованием дополнительного приема гипотензивного средства. Нежелательное явление полностью разрешилось без последствий. Однако пациент отозвал свое согласие

на участие в исследовании, в связи с чем был исключен из числа участников исследования. Серьезных НЯ не зарегистрировано.

Обсуждение

Терапевтическое действие комбинированного препарата Миореол® эффективно и безопасно для пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой БА. Это соответствует ранее полученным результатам, показавшим, что комбинация мемантина и донепезила при БА имеет преимущество по сравнению с монотерапией и этим преимуществом является более выраженное улучшение когнитивных функций и более высокие общие оценки пациентов по психометрическим шкалам [12].

Сравнительный анализ эффективности лечения препаратом Миореол® двух групп пациентов, сформированных по степени тяжести деменции (с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией), показал,

что состояние около 80 % пациентов с умеренной БА (1-я группа) улучшилось (оценка по шкале общего клинического впечатления CGI-C). Значимо улучшились также показатели когнитивного функционирования и редуцировались психотические и поведенческие симптомы. При этом у большинства пациентов с умеренно-тяжелой БА (2-я группа) когнитивное функционирование и выраженность поведенческих и психотических симптомов значимо не изменялись по сравнению с исходным состоянием.

Результаты проведенного исследования показали, что применение фиксированной комбинации мемантина и донепезила замедляет прогрессирование когнитивного дефицита и редуцирует поведенческие симптомы при умеренной БА значительно лучше, чем при умеренно-тяжелой БА. Это свидетельствует о более высоком терапевтическом ответе у пациентов на более ранней стадии БА, что согласуется с рекомендациями экспертов. Раннее начало терапии может увеличить шансы на положительный ответ при лечении противодементными препаратами [13]. Кроме того, лучший ответ на терапию миореолом можно объяснить тем, что большинство пациентов из 1-й группы (73,7 %) до начала исследования находились на монотерапии (мемантин или донепезил) и дополнительное назначение второго препарата повышало эффективность терапии, во 2-й группе, наоборот, большинство пациентов (63,3 %) до включения в исследование длительно получали комбинированную терапию и перевод на фиксированную комбинацию приводил только к некой стабилизации состояния.

Большинство ранее проведенных исследований оценивало эффективность и безопасность комбинированной терапии донепезилом и мемантином по сравнению с плацебо в общей группе больных как с умеренной, так и с тяжелой деменцией, обусловленной БА. Результаты исследований демонстрировали положительный терапевтический эффект комбинированной терапии в коррекции когнитивных и поведенческих симптомов у пациентов с БА. В проведенном нами исследовании были оценены эффективность и безопасность комбинированной терапии как в общей группе больных, так и в двух группах пациентов — на стадии умеренной и умеренно-тяжелой деменции для сравнения качества терапевтического ответа на разных стадиях деменции.

По данным Дж.Л. Вольфа (J.L. Wolff) с соавторами [14], до 65 % людей в возрасте 65 имеют два и более хронических заболевания, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, остеоартрит или ишемическая кардиопатология. Участвующие в исследовании пациенты пожилого возраста страдали сопутствующими соматическими заболеваниями в стадии компенсации и регулярно принимали сопутствующую терапию. Прием препарата Миореол® в целом хорошо переносился всеми участвующими в исследовании пациентами с сопутствующими соматическими заболеваниями. Нежелательное явление легкой степени тяжести, зарегистрированное лишь у одного больного с длительным течением сопутствующего хронического заболевания, было расценено как не связанное с приемом ИП. Повышение АД у пациента, страдающего артериальной

гипертензией, могло быть обусловлено различными факторами, например, метеозависимостью, эмоциональными колебаниями и особенностями течения деменции при БА. Нежелательное явление полностью разрешилось без каких-либо неблагоприятных последствий для больного. Однако оценить дальнейшее влияние терапии миореолом на переносимость не представилось возможным из-за отзыва согласия пациентом.

Настоящее исследование имело ряд ограничений, таких как небольшое количество участников ($N = 30$), отсутствие контрольной группы и слепой оценки, отсутствие лабораторных обследований на каждом визите с оценкой фармакокинетики и фармакодинамики ИП, а также отсутствие независимых исследователей, которые должны оценивать состояние участников в динамике по специальным тестам и шкалам. Данные ограничения прежде всего связаны с условиями исследования, которое являлось наблюдательным и неинтервенционным.

Применение фиксированной комбинации препаратов донепезила и мемантина в одной таблетке, которую пациент применяет однократно в течение дня под наблюдением близких, улучшает приверженность лечению и за счет этого снижает нагрузку на ухаживающих лиц. Результаты, касающиеся тенденций в использовании традиционных препаратов для лечения БА, показывают, что в Европе применение ИХЭ уменьшается по мере нарастания тяжести деменции, а использование комбинации ИХЭ и мемантина, наоборот, увеличивается в первые годы и возрастает до самых высоких показателей через 4 года после постановки диагноза [15].

Стоимость лекарств составляет значительную часть общих затрат на здравоохранение при деменции. Большинство экономических оценок показывают, что фармакологическое лечение БА является разумным с точки зрения клинических эффектов и затрат. По сравнению с использованием монотерапии ИХЭ добавление мемантина экономически более эффективно, поскольку снижает затраты за счет сокращения времени, проведенного в домах престарелых [16].

Заключение

Фиксированная комбинированная терапия препаратом Миореол® (донепезил 10 мг + мемантин 20 мг) является эффективной и хорошо переносится пациентами с умеренной и умеренно-тяжелой БА. Следует отметить, что применение препарата Миореол® более эффективно на стадии умеренной деменции при БА; почти 80 % пациентов отмечают улучшение на проводимой терапии. Использование препарата Миореол® с фиксированными дозами донепезила и мемантина более удобно по сравнению с двукратным приемом в течение дня двух отдельных препаратов, что способствует повышению приверженности к терапии таких пациентов. Для пациентов с БА на стадии умеренной и умеренно-тяжелой деменции целесообразно использовать комбинированную терапию, снижающую выраженность нейропсихиатрических симптомов и темпы прогрессирования нейродегенеративного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2024 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement.* – 2024. – Vol. 20 (5). – Pp. 3708–3821. – <https://doi.org/10.1002/alz.13809>
2. Cummings J., Zhou Y., Lee G., Zhong K., Fonseca J., Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024 // *Alzheimers Dement (N Y).* – 2024. – Vol. 10 (2). – e12465. – <https://doi.org/10.1002/trc2.12465>
3. Farlow M., Anand R., Messina J. Jr., Hartman R., Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease // *EurNeurol.* – 2000. – Vol. 44 (4). – Pp. 236–241. – <https://doi.org/10.1159/00008243>
4. Gauthier S., Molinuevo J.L. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* – 2013. – Vol. 9 (3). – Pp. 326–331. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.11.005>
5. Atri A., Molinuevo J.L., Lemming O., Wirth Y., Pulte I., Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy // *AlzheimersResTher.* – 2013. – Vol. 5 (1). – Art. 6. – <https://doi.org/10.1186/alzrt160>
6. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 18 (5). – ppy115. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/ppy115>
7. Farrimond L.E., Roberts E., McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review // *BMJ Open.* – 2012. – Vol. 2 (3). – e000917. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000917>
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE) Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. NICE Technology Appraisal Guidance 217 (Review of NICE Technology Appraisal Guidance 111) // National Institute for Clinical Excellence. – 2011. – Available at: <http://publications.nice.org.uk/donepezil-galantamine-rivastigmine-and-memantine-for-the-treatment-of-alzheimers-disease-ta217/guidance> (accessed March 23, 2024).
9. Namzaric (memantine hydrochloride extended-release/donepezil hydrochloride) capsules. US Food and Drug Administration. – 2014. – Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206439Orig1s000TOC.cfm (accessed May 17, 2024).
10. Deardorff W.J., Grossberg G.T. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease // *Drug Des Devel Ther.* – 2016. – Vol. 10. – Pp. 3267–3279. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86463>
11. Колыхалов И.В., Мхитарян Э.А., Федорова Я.Б., Пономарева Е.В., Селезнева Н.Д., Чердак М.А., Дудченко Н.Г., Сейфединова А.Б., Исаев Р.И., Гаврилова С.И., Ткачева О.Н. Российский опыт применения комбинации фиксированных доз донепезила и мемантина в терапии болезни Альцгеймера в рамках наблюдательной неинтервенционной многоцентровой программы // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2023. – № 12 (123). – С. 69–75. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312312169>
12. Tang B.C., Wang Y.T., Ren J. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications // *Ibrain.* – 2023. – Vol. 9 (3). – Pp. 340–348. – <https://doi.org/10.1002/ibra.12098>
13. Nagata T., Shinagawa S., Nakajima S., Noda Y., Mimura M. Pharmacotherapeutic combinations for the treatment of Alzheimer's disease // *Expert OpinPharmacother.* – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 727–737. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2042514>
14. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, Expenditures, and Complications of Multiple Chronic Conditions in the Elderly // *Arch Intern Med.* – 2002 – Vol. 162 (20). – Pp. 2269–2276. – <https://doi.org/10.1001/archinte.162.20.2269>
15. Calvó-Perxas L., Turró-Garriga O., Vilalta-Franch J., Lozano-Gallego M., de Eugenio R., Márquez F., Carmona O., Gich J., Manzano A., Viñas M., Roig A.M., Garre-Olmo J. Registry of Dementias of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Trends in the Prescription and Long-Term Utilization of Antidementia Drugs Among Patients with Alzheimer's Disease in Spain: A Cohort Study Using the Registry of Dementias of Girona // *Drugs Aging.* – 2017. – Vol. 34 (4). – Pp. 303–310. – <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0446-x>
16. Touchon J., Lachaine J., Beauchemin C., Granghaud A., Rive B., Bineau S. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France // *Eur J Health Econ.* – 2014. – Vol. 15 (8). – Pp. 791–800. – <https://doi.org/10.1007/s10198-013-0523-y>

REFERENCES

1. 2024 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement.* – 2024. – Vol. 20 (5). – Pp. 3708–3821. – <https://doi.org/10.1002/alz.13809>
2. Cummings J., Zhou Y., Lee G., Zhong K., Fonseca J., Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024 // *Alzheimers Dement (N Y).* – 2024. – Vol. 10 (2). – e12465. – <https://doi.org/10.1002/trc2.12465>
3. Farlow M., Anand R., Messina J. Jr., Hartman R., Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease // *EurNeurol.* – 2000. – Vol. 44 (4). – Pp. 236–241. – <https://doi.org/10.1159/00008243>
4. Gauthier S., Molinuevo J.L. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* – 2013. – Vol. 9 (3). – Pp. 326–331. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.11.005>
5. Atri A., Molinuevo J.L., Lemming O., Wirth Y., Pulte I., Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy // *AlzheimersResTher.* – 2013. – Vol. 5 (1). – Art. 6. – <https://doi.org/10.1186/alzrt160>
6. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 18 (5). – ppy115. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/ppy115>
7. Farrimond L.E., Roberts E., McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review // *BMJ Open.* – 2012. – Vol. 2 (3). – e000917. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000917>
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE) Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. NICE Technology Appraisal Guidance 217 (Review of NICE Technology Appraisal Guidance 111) // National Institute for Clinical Excellence. – 2011. – Available at: <http://publications.nice.org.uk/donepezil-galantamine-rivastigmine-and-memantine-for-the-treatment-of-alzheimers-disease-ta217/guidance> (accessed March 23, 2024).
9. Namzaric (memantine hydrochloride extended-release/donepezil hydrochloride) capsules. US Food and Drug Administration. – 2014. – Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206439Orig1s000TOC.cfm (accessed May 17, 2024).
10. Deardorff W.J., Grossberg G.T. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease // *Drug Des Devel Ther.* – 2016. – Vol. 10. – Pp. 3267–3279. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86463>
11. Kolyhalov I.V., Mhitarjan J.E., Fedorova J.B., Ponomareva E.V., Selezneva N.D., Cherdak M.A., Dudchenko N.G., Seifedinova A.B., Isaev R.I., Gavrilo S.I., Tkacheva O.N. Rossijskij opyt primeneniya kombinacii fiksirovannykh doz donepezila i memantina v terapii bolezni Al'cgejmera v ramkah nabljudatel'noj neintervencionnoj mnogocentrovoy programmy // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2023 – № 12 (123). – S. 69–75. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312312169>
12. Tang B.C., Wang Y.T., Ren J. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications // *Ibrain.* – 2023. – Vol. 9 (3). – Pp. 340–348. – <https://doi.org/10.1002/ibra.12098>
13. Nagata T., Shinagawa S., Nakajima S., Noda Y., Mimura M. Pharmacotherapeutic combinations for the treatment of Alzheimer's disease // *Expert OpinPharmacother.* – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 727–737. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2042514>
14. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, Expenditures, and Complications of Multiple Chronic Conditions in the Elderly // *Arch Intern Med.* – 2002 – Vol. 162 (20). – Pp. 2269–2276. – <https://doi.org/10.1001/archinte.162.20.2269>
15. Calvó-Perxas L., Turró-Garriga O., Vilalta-Franch J., Lozano-Gallego M., de Eugenio R., Márquez F., Carmona O., Gich J., Manzano A., Viñas M., Roig A.M., Garre-Olmo J. Registry of Dementias of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Trends in the Prescription and Long-Term Utilization of Antidementia Drugs Among Patients with Alzheimer's Disease in Spain: A Cohort Study Using the Registry of Dementias of Girona // *Drugs Aging.* – 2017. – Vol. 34 (4). – Pp. 303–310. – <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0446-x>
16. Touchon J., Lachaine J., Beauchemin C., Granghaud A., Rive B., Bineau S. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France // *Eur J Health Econ.* – 2014. – Vol. 15 (8). – Pp. 791–800. – <https://doi.org/10.1007/s10198-013-0523-y>

Поддерживающая терапия с помощью ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с депрессивным эпизодом: обзор литературных данных

А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В клинической практике для поддержания клинического эффекта и профилактики рецидивов у пациентов с рекуррентной депрессией повсеместно используется медикаментозная терапия, однако ее возможности у пациентов с фармакорезистентными эпизодами ограничены. В обзоре рассмотрены имеющиеся данные об эффективности применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) в качестве поддерживающей терапии. В частности, обобщены такие важнейшие методологические аспекты, как выбор когорт пациентов, длительность поддерживающей терапии и временной паттерн поддерживающих сессий, параметры протокола (мишень, частота, тип стимуляции и др.), возможности сочетания с медикаментозной терапией. В большинстве опубликованных исследований продемонстрирована эффективность поддерживающей терапии рТМС, но высокая гетерогенность протоколов стимуляции, а также малое число рандомизированных клинических исследований не позволяют рекомендовать какой-то конкретный алгоритм для применения в широкой клинической практике. Тем не менее поддерживающая терапия рТМС может не иметь альтернативы для определенных групп пациентов, что обуславливает необходимость проведения крупных рандомизированных контролируемых исследований для определения оптимальных для применения в клинической практике характеристик протокола стимуляции и ее длительности с оценкой не только клинической, но и экономической эффективности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, фармакорезистентная депрессия, поддерживающая терапия

КОНТАКТЫ: Пойдашева Александра Георгиевна, poydasheva@neurology.ru, ORCID: 0000-0003-1841-1177
Бакулин Илья Сергеевич, bakulin@neurology.ru, ORCID: 0000-0003-0716-3737
Супонева Наталья Александровна, suponeva@neurology.ru, ORCID: 0000-0003-3956-6362
Пирадов Михаил Александрович, piradov@neurology.ru, ORCID: 0000-0002-6338-0392

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Поддерживающая терапия с помощью ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с депрессивным эпизодом: обзор литературных данных // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3 — С. 37–49. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.55.38.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Maintenance Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Patients with Depression: a Review

A.G. Poydasheva, I.S. Bakulin, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

SUMMARY

In clinical practice, pharmacotherapy is widely used to maintain clinical effect and prevent relapses in patients with major depression, but it is limited in patients with drug-resistant depressive episodes. This review examines the available evidence on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a maintenance treatment for depression. In particular, such important methodological aspects as the selection of patient cohorts, duration of maintenance treatment and temporal pattern of maintenance sessions, protocol parameters (target, frequency, type of coil, etc.), and possibilities of combination with drug therapy are summarized. Most published studies have demonstrated the efficacy of rTMS maintenance treatment, but the high heterogeneity of stimulation protocols, as well as the small number of randomized clinical trials do not allow us to recommend any specific algorithm for use in widespread clinical practice. Nevertheless, rTMS maintenance treatment may be the only option for certain groups of patients, therefore, it necessary to conduct large randomized clinical trials to determine the optimal characteristics of the stimulation protocol for use in clinical practice, its duration, and to assess not only clinical but also cost-efficacy.

KEYWORDS: repetitive transcranial magnetic stimulation, drug-resistant depression, maintenance therapy

CONTACTS: Poydasheva Alexandra Georgievna, poydasheva@neurology.ru, ORCID: 0000-0003-1841-1177
Bakulin Ilya Sergeevich, bakulin@neurology.ru, ORCID: 0000-0003-0716-3737
Suponeva Natalia Alexandrovna, suponeva@neurology.ru, ORCID: 0000-0003-3956-6362
Piradov Michael Alexandrovich, piradov@neurology.ru, ORCID: 0000-0002-6338-0392

CITATION: Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Suponeva N.A., Piradov M.A. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with depression: a review // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 3 — Pp. 37–49. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.55.38.004 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Рекуррентное депрессивное расстройство является одним из наиболее частых психических нарушений, распространенность которого в течение жизни колеблется в разных странах от 2 до 21 % [1]. Несмотря на большое разнообразие существующей медикаментозной терапии, проблема лекарственной резистентности остается крайне актуальной. По данным исследования STAR*D, от одной до двух третей пациентов не отвечают на четыре последовательных курса терапии антидепрессантами [2, 3]. При этом среди пациентов с терапевтически резистентным эпизодом около 70 % не отвечают на терапию в течение одного года, но несмотря на низкую частоту ремиссии до 60 % пациентов в течение года остается на неизменной терапии [4]. Применение ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) в качестве альтернативного немедикаментозного метода терапии активно изучается с конца 1990-х годов [5]. В крупных мультицентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) получены убедительные доказательства эффективности различных протоколов рТМС для купирующей терапии фармакорезистентного депрессивного эпизода (см., например, [6–9]). Согласно клиническим рекомендациям Российского общества психиатров, «всем пациентам с терапевтической резистентностью, у которых терапия первого, второго и третьего этапов оказалась неэффективной, рекомендован метод электростимуляции мозга (транскраниальная магнитная стимуляция, ТМС) либо в качестве монотерапии, либо для аугментации эффекта антидепрессантов (уровень достоверности доказательств 1, уровень убедительности рекомендации А) [10].

Актуальной проблемой, однако, является не только достижение значимого эффекта для купирования депрессивного эпизода, но и поддержание этого эффекта. Частота развития рецидивов при прекращении медикаментозной терапии в течение ближайших шести месяцев после эффективного лечения единичного депрессивного эпизода составляет более 50 % [11], что обуславливает необходимость вторичной профилактической (поддерживающей) терапии. Долговременные эффекты однократного курса рТМС также недостаточны: согласно данным метаанализа, включавшего рандомизированные клинические исследования с периодом наблюдения от 2 до 16 недель, ни в одном из которых не применялись протоколы поддерживающей терапии, отмечался лишь слабый антидепрессивный эффект однократного стандартного курса рТМС в конце периода наблюдения, который зависел от инициальной тяжести эпизода, длительности периода наблюдения и приема фармакологической терапии [12]. Повсеместно в клинической практике задача поддержания эффекта и профилактики рецидива решается с помощью фармакологической терапии или комбинации психотерапии и медикаментозной терапии: наиболее часто применяются антидепрессанты (СИОЗС — селективные ингибиторы обрат-

ного захвата серотонина) и нормотимические препараты (антиконвульсанты и препараты лития) [10, 11, 13–15]. Вместе с тем возможности применения рТМС для вторичной профилактической терапии изучены в значительно меньшей степени [16, 17]. В то же время использование рТМС в качестве поддерживающей терапии изучается и для других заболеваний, имеющих хроническое течение, например, для тиннитуса [18], фибромиалгии [19] и хронических болевых синдромов [20, 21], а для центральной нейропатической боли показан кумулятивный эффект поддерживающих сессий при длительности клинического исследования 1 год [22].

Цель данной публикации — обзор имеющихся данных о применении рТМС в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. Поиск доступной литературы, описывающей применение рТМС для поддержания эффекта, на английском языке проводился в базе данных PubMed по запросам, включавшим фразы *maintenance, continuation, rescue, monthly, extended, clustered, TMS, major depression, MDD* за период с 2000 по 2023 г. Поиск публикаций на русском языке осуществлялся в библиографической базе РИНЦ, запрос содержал термины *ТМС, поддерживающая терапия, депрессия*.

Результаты

Всего по данным запросам за период с 2004 по 2023 г. найдено 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, при этом в двух случаях поддерживающая терапия с помощью рТМС применялась после купирующей терапии рТМС [7, 23] и в одном случае — после купирующей терапии антидепрессантами [24]. Соответственно, в первых двух исследованиях участвовали пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом, тогда как в работе Н.Н. Wang и соавт. (2017) — пациенты без резистентности к медикаментозной терапии. В двух из описанных работ поддерживающая терапия проводилась пациентам, достигшим полной или частичной ремиссии на фоне фармакотерапии [24] или значимого ответа на купирующую терапию рТМС [23]. Отдельно обращает на себя внимание работа Y. Levkovitz и соавт. (2015), где в исследовании включались пациенты вне зависимости от эффекта купирующей терапии. Помимо рандомизированных найдено 9 открытых исследований [25–33] и 4 публикации, описывающие отдельное клиническое наблюдение или серию клинических наблюдений [34–37] (см. таблицу).

Важно отметить крайне высокую гетерогенность исследований в данной области. Отдельные разделы обзора будут касаться таких важнейших методологических аспектов, как когорты включенных пациентов, длительность поддерживающей терапии и временной паттерн поддерживающих сессий, параметры протокола (мишень, частота, тип стимуляции и др.), возможности сочетания с медикаментозной терапией.

Таблица. Характеристика исследований по применению ритмической и глубинной ТМС в качестве поддерживающей терапии депрессии

Table. Characteristics of studies on the use of repetitive TMS and deep TMS as maintenance therapy for depression

№ п/п	Источник	Дизайн исследования	Пациенты	Метод купирующей терапии	Протокол стимуляции	Результаты
Рандомизированные контролируемые исследования						
1	Benadhira, 2017 [23]	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (n = 35)	Пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках БДР или БАР, неизменная фармакотерапия 6 недель до начала и в течение исследования	рТМС	I фаза (купирующая): 20 сессий по будним дням, II фаза (поддерживающая): включены и рандомизированы респондеры: 2 недели — 3 сессии/нед., 2 недели — 2 сессии/нед., 2 месяца — 1 сессия/нед., 8 месяцев — 1 сессия / 2 нед. Мишень: лДЛПФК (нейронавигация) Частота стимуляции: 10 Гц. Интенсивность: 110 % МП	Из 35 респондеров после завершения I фазы 17 рандомизированы в активную (n = 10) и контрольную (n = 7) группы. Значимые отличия между активной группой и контролем только между 1-м и 4-м месяцами; высокая доля выбывания из исследования после 6 месяцев
2	Wang, 2017 [24]	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (n = 281)	Пациенты с умеренным или тяжелым депрессивным эпизодом, достигшие полной/частичной ремиссии на фоне 6 месяцев приема антидепрессантов	Фармакотерапия (6 месяцев)	Рандомизация на 3 группы: 1) только рТМС; 2) только фармакотерапия; 3) комбинация рТМС и фармакотерапии. Первые 3 месяца — 10 сессий рТМС за 5 дней ежемесячно, далее — 5 сессий рТМС за 3 дня ежемесячно. Мишень: лДЛПФК (5 см) Частота стимуляции: 10 Гц. Интенсивность: 120 % МП	В группах рТМС + рТМС + фармакотерапия риск развития рецидива и время до развития рецидива значимо ниже, чем в группе только фармакотерапии (отношения рисков 0,297 (p = 0,000) и 0,466 (p = 0,003) соответственно. Значимой разницы между группами только рТМС и рТМС + фармакотерапия не показано
3	Levkovitz, 2015 [7]	Рандомизированное контролируемое исследование (n = 181)	Пациенты с депрессивным эпизодом в рамках БДР (первичным или повторным), у которых не достигнут эффект при применении от 1 до 4 фармакологических препаратов или отмечалась плохая переносимость как минимум двух препаратов	гТМС	Пациенты рандомизировались на основную и контрольную группы до начала I фазы. В контрольной группе проводилась имитация стимуляции. I фаза (купирующая): 20 сессий гТМС за 4 недели; II фаза (поддерживающая): сессии 2 раза в неделю в течение 12 недель Мишень: лДЛПФК (6 см). Частота стимуляции: 18 Гц. Интенсивность: 120 % МП	После 5 недель лечения: в основной группе доля респондеров — 38,4 %, в группе имитации стимуляции — 21,4 % (p = 0,0138); доля пациентов в ремиссии в основной группе — 32,6 %, в группе имитации стимуляции — 14,6 % (p = 0,0051). После 16 недель лечения: в основной группе доля респондеров 44,3 %, в группе имитации стимуляции — 25,6% (p = 0,0086); доля пациентов в ремиссии в основной группе — 31,8 %, в группе имитации стимуляции — 22,2% (p = 0,1492)

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ОБЗОРЫ

№ п/п	Источник	Дизайн исследования	Пациенты	Метод купирующей терапии	Протокол стимуляции	Результаты
Открытые проспективные исследования						
1	Pridmore, 2018 [25]	Проспективное исследование (n = 39)	Пациенты с БДР, ответившие минимум на 2 курса купирующей рТМС (лДЛПФК, 110 % МП, 10 Гц, 20 сеансов), с рецидивом в течение трех месяцев после второго (последнего) успешного курса	рТМС	5 сессий в течение трех дней 1 раз в месяц в течение не менее 20 недель. Мишень: лДЛПФК. Частота стимуляции: 10 Гц. Интенсивность стимуляции: 110 % МП	79 % пациентов оставались в состоянии ремиссии после периода поддержания ТМС
2	Pridmore, 2018 [26]	Проспективное исследование (n = 14)	Пациенты с БДР, ответившие минимум на 2 курса купирующей рТМС (лДЛПФК, 110 % МП, 10 Гц, 20 сеансов), с рецидивом в течение трех месяцев после второго (последнего) успешного курса	рТМС	5 сессий в течение 3 дней 1 раз в месяц в течение не менее 12 мес. Мишень: лДЛПФК. Частота стимуляции: 10 Гц. Интенсивность стимуляции: 110 % МП	12/14 пациентов (85 %) находились в состоянии ремиссии все время наблюдения. Частота рецидивов: 15 %
3	Philip, 2016 [28]	Рандомизированное открытое исследование (n = 49)	Пациенты с умеренным или тяжелым депрессивным эпизодом (HAM-D ≥ 20) с резистентностью к не менее чем одному, но не более чем к четырем курсам антидепрессантов в адекватных дозах	рТМС	I фаза (скрининговая): перед началом рТМС – 7 дней; II фаза (купирующая): 30 сессий рТМС за 6 недель; III фаза (поддерживающая): включены и рандомизированы респондеры (HAM-D < 15, редукция ≥ 25 %): 1 сессия/месяц или наблюдение (обе группы без фармакотерапии). Мишень: лДЛПФК (5,5 см). Частота стимуляции: 10 Гц. Интенсивность: 120 % МП	Не показано значимых отличий в доле пациентов с рецидивом или времени его наступления между группой поддерживающей рТМС-терапии и обсервационной группой
4	Rapinesi, 2015 [30]	Рандомизированное открытое исследование (n = 24)	Пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках БАР I типа (8), БАР II типа (7), БДР (9); продолжительность заболевания не менее 5 лет; отсутствие эффекта трех антидепрессантов не менее чем двух разных классов, принимаемых в течение не менее 2 месяцев каждый в адекватных дозах	гТМС	I фаза (купирующая): 20 сессий гТМС за 4 недели; II фаза (поддерживающая): пациенты рандомизированы на группу поддерживающей гТМС (2 стимуляции в неделю в первый месяц, далее 1 стимуляция в неделю в течение еще двух месяцев) и поддерживающей фармакотерапии. Мишень: лДЛПФК и лДМПФК (5,5 см). Частота стимуляции: 18 Гц. Интенсивность стимуляции: 120 % МП	Значимо более низкий балл по HDRS в группе поддерживающей гТМС по сравнению с фармакотерапией при оценке через 6 месяцев после завершения I фазы. При оценке через 12 месяцев значимых отличий не выявлено. Внутри группы фармакотерапии значимое ухудшение симптомов как через 6, так и через 12 месяцев. Внутри группы поддерживающей гТМС нет значимой динамики через 6 и 12 месяцев.

Продолжение таблицы

№ п/п	Источник	Дизайн исследования	Пациенты	Метод купирующей терапии	Протокол стимуляции	Результаты
5	Fitzgerald, 2013 [32]	Рандомизированное открытое исследование (n = 35)	Пациенты с депрессивным эпизодом в рамках БДР или БАР, ответившие минимум на 2 курса купирующей рТМС с рецидивом в течение 3 месяцев после второго (последнего) успешного курса	рТМС	5 сессий в течение 3 дней 1 раз в месяц 14 пациентов Мишень: лДЛПФК. Частота стимуляции: 10 Гц. Интенсивность стимуляции 110 % МП 12 пациентов Мишень: пДЛПФК. Частота стимуляции: 1 Гц (у 5 пациентов — прайминг с частотой 6 Гц). Интенсивность стимуляции 110 % МП 9 пациентов Мишень: билатерально ДЛПФК. Частота стимуляции: у 6 пациентов — 1 Гц билатерально, у 3 пациентов — 10 Гц слева и 1 Гц справа. Интенсивность стимуляции: 110 % МП	У 25 пациентов развился повторный эпизод (средняя длительность лечения 10,5 месяцев), 6 пациентов оставались в ремиссии (длительность лечения 12 месяцев), 4 пациента выбыли из исследования до его окончания без развития повторного эпизода
6	Haesebaert, 2018 [29]	Открытое исследование (n = 66, 25 — рТМС, 22 — венлафаксин, 19 — комбинированная терапия)	Пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках БДР, которые после курса купирующей терапии рТМС, венлафаксином или их комбинации имели значимый ответ или ремиссию	рТМС/ венлафаксин/ комбинация	1 месяц — 2 сессии/нед., 2 месяца — 1 сессия/нед., 9 месяцев — 1 сессия / 2 нед. Мишень: пДЛПФК (6 см). Частота стимуляции: 1 Гц. Интенсивность стимуляции: 120 % МП	Частота ремиссии — группа рТМС 18,7 % (n = 3), группа венлафаксина: 35,3 % (n = 6), группа комбинированной терапии: 33,3 % (n = 4). Количество пациентов, оставшихся в ремиссии в конце 12-месячного наблюдения, частота развития рецидивов значительно не различались между группами
7	Harel, 2014 [31]	Открытое исследование (n = 29)	Пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках БДР	гТМС	I фаза (купирующая): 20 сессий гТМС за 4 недели; II фаза (поддерживающая): 8 недель — 2 сессии/нед., 10 недель — 1 сессия/нед. Мишень: лДЛПФК (6 см). Частота стимуляции: 20 Гц. Интенсивность стимуляции: 120 % МП	Оценка Каплана — Мейера для вероятности значимого ответа на терапию после купирующей терапии — 46,15 % (SEM 9,78 %), после поддерживающей фазы — 81,12 % (SEM 9,32 %). Оценка Каплана — Мейера для вероятности наступления ремиссии после купирующей терапии — 26,92 % (SEM 8,70 %), после поддерживающей фазы — 71,45 % (SEM 10,99 %). Ответ на купирующую терапию свидетельствует об ответе на поддерживающую терапию

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ОБЗОРЫ

№ п/п	Источник	Дизайн исследования	Пациенты	Метод купирующей терапии	Протокол стимуляции	Результаты
8	Richieri, 2013 [33]	Открытое исследование (n = 59; 37 – рТМС, 22 – без терапии)	Пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках БДР или БАР, ответившие на курс купирующей рТМС (длительность до 6 недель)	рТМС	1 неделя – 3 сессии/нед., 2 недели – 2 сессии/нед., 2 недели – 1 сессия/нед., 2 месяца – 1 сессия/2 нед., 2 месяца – 1 сессия/мес. Мишень: лДЛПФК. Частота стимуляции: 10 Гц. Интенсивность стимуляции 120 % МП или Мишень: пДЛПФК. Частота стимуляции: 1 Гц. Интенсивность стимуляции 120 % МП	В группе поддерживающей терапии доля пациентов, у которых развился рецидив, была значительно меньше, чем в группе наблюдения (37,8 % vs 81,8 %) (p = 0,004)
9	Yip, 2017 [27]	Открытое исследование	Пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках БДР, не ответившие на 4-недельный курс купирующей терапии	гТМС	12 недель – 2 сессии/нед. Мишень: лДЛПФК. Частота стимуляции: 18 Гц. Интенсивность стимуляции: 120 % МП	72,7 % участников достигли критериев значимого ответа на терапию хотя бы при одной оценке, 60,6 % пациентов – в течение первых четырех недель. 39,4 % пациентов соответствовали критериям значимого ответа на терапию на протяжении всего исследования. 63,6 % пациентов соответствовали критериям ремиссии хотя бы при одной оценке на протяжении исследования
Клинические случаи						
1	O'Reardon, 2005 [37]	Серия клинических случаев (n = 10)	Пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках БДР	рТМС	1–2 сессии/нед., от 6 мес. до 6 лет. Мишень: лДЛПФК. Частота стимуляции: 10 Гц. Интенсивность стимуляции: 100 % МП	У 70% пациентов отмечался умеренный эффект. Трое из них не принимали антидепрессанты
2	Chatterjee, 2012 [34]	Клинический случай (n = 1)	Пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках БДР	рТМС	Три эпизода: 1 – 5 ежедневных сессий; 2 и 3 – 20 сессий в будние дни. рТМС инициировалась при наступлении очередного обострения. Мишень: лДЛПФК. Частота стимуляции: 20 Гц. Интенсивность стимуляции: 100 % МП	Во всех трех эпизодах достигнута ремиссия
3	Langguth, 2006 [36]	Клинический случай (n = 1)	Пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках БДР	рТМС	52 недели – 5 ежедневных сессий 1 р/мес. Мишень: лДЛПФК. Частота стимуляции: 20 Гц. Интенсивность стимуляции: 90 % МП	Оценка по шкале HAM-D после ТМС от 0 до 3 каждую неделю лечения в течение 12 месяцев

Окончание таблицы

№ п/п	Источник	Дизайн исследования	Пациенты	Метод купирующей терапии	Протокол стимуляции	Результаты
4	Bersani, 2012 [35]	Клинический случай (n = 1)	Пациенты с депрессивным эпизодом в рамках БАР I типа	гТМС	Купирующая терапия – 20 сессий гТМС за 4 недели; поддерживающая терапия: 1 сессия / 2 недели на протяжении 3 мес. Мишень: лДЛПФК (6 см). Частота стимуляции: 18 Гц. Интенсивность стимуляции: 120 % МП	После завершения купирующей терапии у пациента отмечена ремиссия. На протяжении поддерживающей терапии и в течение 3 мес. после ее завершения ни рецидива депрессивного эпизода, ни инверсии фазы не возникало

Примечания: БАР – биполярное аффективное расстройство; МП – моторный порог покоя; рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; гТМС – глубинная транскраниальная магнитная стимуляция (с использованием Н-койла); лДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора левого полушария; пДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора правого полушария; БДР – большое депрессивное расстройство (англ. *major depressive disorder*); HAMD – шкала Гамильтона для оценки депрессии (англ. *Hamilton rating scale for depression*); SEM – стандартная ошибка среднего (англ. *standart error of the mean*).

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ОБЗОРЫ

Когорты пациентов

Одним из первых и основных вопросов является выбор когорты пациентов, которым показано назначение рТМС для профилактики рецидива. В абсолютном большинстве работ в исследование включались пациенты с депрессивным эпизодом в рамках рекуррентной депрессии. Интересным является вопрос вида вмешательства, применявшегося в качестве «купирующей» терапии, и наличия ответа на это вмешательство. В большинстве работ в исследования были включены пациенты с фармакорезистентным депрессивным эпизодом, у которых в качестве купирующей терапии применялась рТМС, причем включались только пациенты, имевшие клинически значимый эффект от купирующей терапии (см., например, [23] и др.). Выбор этой когорты представляется наиболее обоснованным и логичным по аналогии с поддерживающей фармакотерапией, когда пациенты остаются в поддерживающую фазу на тех же препаратах, которые были эффективны для купирования эпизода. Вместе с тем в крупном РКИ Y. Levkovitz и соавт. (2015) пациенты включались во 2-ю фазу исследования вне зависимости от эффекта 1-й фазы, где проводилось 20 последовательных сессий купирующей рТМС [7]. В данном исследовании пациенты рандомизировались в основную и контрольную группу до начала 1-й фазы, т. е. и купирующую, и поддерживающую терапию для каждого пациента проводили с применением или реальной стимуляции, или имитации стимуляции. Для клинической оценки динамики симптомов депрессии использовали шкалу HDRS-21 (21-item Hamilton Depression Rating Scale – шкала оценки депрессии Гамильтона), оценку проводили на сроках через 5 недель после начала исследования (после окончания купирующей фазы) и через 16 недель (после

окончания поддерживающей фазы). Клинически значимым считалось уменьшение балла по HDRS-21 на 50 % от исходного, при этом снижение суммарного балла ниже 10 у пациентов соответствовало ремиссии. После 5 недель лечения в основной группе доля респондеров составила 38,4 %, в группе имитации стимуляции – 21,4 % ($p = 0,0138$); доля пациентов в ремиссии 32,6 и 14,6 % соответственно ($p = 0,0051$). После 16 недель лечения: в основной группе доля респондеров составила 44,3 %, в группе имитации стимуляции – 25,6 % ($p = 0,0086$); доля пациентов в ремиссии в основной группе – 31,8 %, в группе имитации стимуляции – 22,2 % ($p = 0,1492$). Таким образом, в группе реальной стимуляции после поддерживающей фазы клинический эффект на групповом уровне не просто сохранялся, но и увеличивался. Еще одной особенностью этого исследования стало применение глубинной ТМС (гТМС) с использованием специальных Н-койлов, что будет обсуждаться отдельно в следующем разделе.

Еще более любопытными представляются результаты работы A.G. Yip и соавт. (2017), в которой эффект поддерживающих сессий продемонстрирован у пациентов, не ответивших на стандартный купирующий курс рТМС. В рамках поддерживающей терапии на протяжении 4 недель проводили 2 сессии рТМС в неделю. При этом клинически значимый ответ удалось зарегистрировать у 61 % пациентов, что ставит вопрос о возможности отложенного ответа на терапию. Полученные результаты позволяют предполагать возможность пролонгации курса рТМС после окончания купирующей терапии даже в случае ее недостаточной эффективности [27].

Вместе с тем эффективность поддерживающих сессий рТМС исследовалась не только у фармакорезистентных пациентов после проведения купирующей рТМС-терапии, но и после проведения

купирующей фармакологической терапии. В крупном РКИ Н.Н. Wang и соавт. (2017) ($n = 281$) показано, что и у пациентов с нерезистентным депрессивным эпизодом назначение рТМС в качестве монотерапии или в комбинации с антидепрессантами значимо снижает риск развития рецидива по сравнению с изолированным применением только медикаментозной поддерживающей терапии. Период наблюдения в описываемом исследовании был одним из самых длинных среди всех исследований поддерживающей терапии и составлял 12 месяцев [24]. При этом использовался кластерный паттерн проведения рТМС, который будет подробно обсуждаться в соответствующем разделе.

Помимо рекуррентной депрессии в работах С. Rapinesi и соавт. (2015), R. Venadhira и соавт. (2017) и P. Fitzgerald и соавт. (2013) эффекты поддерживающих сессий исследовались в смешанных группах, включавших и пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) [23, 30, 32]. Кроме того, S. Versan и соавт. (2012) описали клинический случай применения поддерживающей терапии у пациента с БАР [35]. Особый интерес эта когорта пациентов представляет в контексте возможности индукции инверсии фазы. В двух из трех публикаций отмечено отсутствие инверсии фазы на протяжении всего периода поддерживающей терапии (3 и 12 месяцев соответственно) [30, 35], тогда как в двух других работах вопросы инверсии фазы отдельно не обсуждаются [23, 32]. Таким образом, к настоящему моменту больше данных о безопасности длительного применения поддерживающих сессий у пациентов с биполярным расстройством. Говоря об эффективности, можно утверждать, что во всех указанных публикациях получены положительные результаты. В работе P. Fitzgerald и соавт. (2013) отмечено, что доля пациентов с БАР, у которых на фоне поддерживающей терапии рТМС развился рецидив, выше, чем доля пациентов с депрессией, однако эти различия статистически незначимы ($p = 0,23$) [32]. В двух других исследованиях сопоставления эффектов у пациентов с депрессивным синдромом в рамках БАР или рекуррентной депрессии не проводилось, вероятно, ввиду малого размера выборки [23, 30].

Время начала поддерживающей ТМС-терапии

Другим важным вопросом является срок, когда следует начинать поддерживающую терапию рТМС. Промежуток между окончанием купирующей терапии и началом поддерживающей в разных исследованиях колеблется от 1 недели до 1 месяца. При этом поддерживающие сессии рТМС начинаются в момент, когда эффект от инициального курса еще сохраняется. Такой подход используется в абсолютном большинстве исследований (см., например, [23, 31] и др.). Однако ряд исследователей предполагает, что при подобном подходе есть риск тахифилаксии, т. е. снижения эффекта от повторных сессий рТМС [38]. Кроме того, не в пользу слишком раннего начала поддерживающей терапии (ранее 1 мес.) говорят результаты недавнего

проспективного исследования С. Arici и соавт. (2022), свидетельствующие о крайне низком риске рецидива в течение первого месяца после завершения купирующей терапии, а также наличие феномена позднего ответа, когда ответ на рТМС продолжает нарастать в течение некоторого промежутка времени после завершения купирующей терапии [39]. Наконец, экономическая составляющая подобного подхода вызывает вопросы, поскольку у части пациентов, имевших клинически значимый ответ на инициальный курс рТМС, и без поддерживающих сессий в течение определенного периода рецидив не развивается [40]. Определенный гибридный дизайн предложен в исследовании N. Philip и соавт. (2016), когда поддерживающие сессии проводятся с периодичностью 1 раз в месяц, однако при наступлении рецидива пациенту вновь начинают «спасательный» (англ. *rescue*) курс, аналогичный купирующей терапии [28]. Подобный дизайн, вероятно, наиболее приближен к реальной клинической практике.

Временной паттерн и длительность поддерживающей ТМС терапии

Вопрос выбора оптимального паттерна поддерживающей терапии активно исследуется: с одной стороны, учитывая затраты и трудности логистики, поддерживающие сессии не должны быть слишком частыми, с другой — выбранный паттерн должен обеспечивать поддержание эффекта. Еще более релевантный вопрос — существует ли определенная критическая частота, при проведении сессий рТМС ниже которой эффект поддерживающей терапии нивелируется.

В зависимости от паттерна поддерживающей терапии все исследования можно подразделить на работы с постоянной частотой сессий рТМС на протяжении всей терапии (см., например, [7, 25, 28, 32] и др.) и работы с постепенным уменьшением частоты сессий рТМС (см., например, [23, 29, 31, 33]). Например, в РКИ R. Venadhira и соавт. (2017) применялся следующий паттерн убывания частоты сессий: первые 2 недели проводилось 3 сессии рТМС в неделю, последующие две недели — 2 сессии рТМС в неделю, далее в течение двух месяцев частота составляла одну сессию в неделю, после чего на протяжении 8 месяцев проводилась 1 сессия в 2 недели [23]. Интересно, что в этом исследовании значимые различия между активной и контрольной группами отмечались только во временные интервалы между первым и четвертым месяцами проведения поддерживающей терапии, тогда как в более поздние сроки различия между группами были незначимы, более того, после 6 месяцев авторы отмечают высокую долю выбывания пациентов из активной группы, что, вероятно, связано как с недостаточным эффектом, так и с логистическими трудностями. Однако дизайн данного исследования не позволяет ответить на вопрос, является ли уменьшение эффекта поддерживающих сессий следствием снижения их частоты.

В качестве альтернативы убыванию частоты сессий в ряде исследований используются дизайны с применением рТМС с определенной постоянной частотой. Сама эта частота может различаться. Так, в уже упомянутом РКИ У. Levkovitz и соавт. (2015), продемонстрировавшим значимый эффект поддерживающей терапии, сессии рТМС проводились с частотой 2 раза в неделю [7]. В исследовании N. Philip и соавт. (2016) частота поддерживающих сессий была ниже: проводилась одна сессия в 4 недели. В это исследование были включены пациенты, ответившие на курс купирующей рТМС, а длительность поддерживающей фазы составляла 1 год [28]. В рамках исследования не показано значимых различий в доле пациентов с рецидивом или времени его наступления между группой поддерживающей рТМС-терапии и наблюдательной группой.

Помимо исследований однократных сессий, применяемых с постоянной частотой, опубликована группа исследований, в которых поддерживающая терапия применялась в виде кластера из нескольких сессий, в свою очередь, кластер наносили с заданной постоянной частотой [25, 26, 32]. В пионерском открытом исследовании P. Fitzgerald и соавт. (2013) было предложено проводить 5 сессий рТМС в течение трех последовательных дней (два дня по две сессии и один день — одну сессию) и повторять такие кластеры один раз в месяц. Смысл подобного подхода состоял в том, чтобы проводить поддерживающие сессии в нерабочее время (вечер пятницы, суббота и воскресенье), не нарушая таким образом трудовую деятельность пациентов. При этом в данное исследование включали пациентов, прошедших как минимум два курса купирующей рТМС-терапии, а эффект поддерживающих сессий (время наступления рецидива) сравнивали с таким же периодом после первого курса купирующей терапии без поддерживающих сессий [32]. В результате у 30 из 35 включенных пациентов период без рецидива при проведении поддерживающих сессий превышал таковой после инициального курса купирующей терапии. Однако если рассматривать абсолютные показатели, то только 6 пациентов из 35 оставались в ремиссии на протяжении 12 месяцев исследования, тогда как у 25 пациентов развился повторный депрессивный эпизод (средняя длительность лечения 10,5 мес.), еще 4 пациента выбыли из исследования до его окончания (ранее 12 мес.) без развития повторного эпизода. В серии более поздних работ группы ученых Университета Тасмании с применением такого же подхода продемонстрированы более обнадеживающие результаты: при проведении поддерживающих сессий в течение 20 недель 31 из 39 пациентов оставался в ремиссии, а при продолжении поддерживающей терапии в течение 12 месяцев частота развития повторных депрессивных эпизодов составила 15 % [25, 26]. Стоит отметить, что все вышеописанные работы не имели контрольной группы, что ограничивает возможности интерпретации полученных в них результатов.

Таким образом, учитывая убывание эффекта поддерживающих сессий в работах с градуальным уменьшением их частоты и отрицательные результаты, полученные в исследовании N. Philip и соавт. (2016),

вероятно, можно утверждать, что применения однократных сессий один раз в месяц недостаточно для поддержания устойчивого эффекта. Более действенным подходом является или проведение однократных сессий рТМС чаще, чем 1 раз в месяц, или проведение кластеров из нескольких сессий рТМС ежемесячно.

Дискутабельным является и вопрос длительности поддерживающих сессий. В абсолютном большинстве проведенных исследований сроки окончания поддерживающей терапии и наблюдения составляют от 3 до 12 месяцев (см. [7, 23, 24] и др.). Такие сроки обусловлены в первую очередь экономическими или логистическими, а не научными или медицинскими соображениями. Вместе с тем в рамках описания отдельных клинических случаев максимальная длительность терапии составила 6 лет, на протяжении которых пациент оставался в клинической ремиссии [37]. Определенный интерес представляют результаты исследования С. Rapinesi и соавт. (2015), в котором продемонстрировано наличие отсроченного эффекта поддерживающей терапии рТМС. В рамках исследования в основной группе поддерживающие сессии проводили в течение трех месяцев (первый месяц — 2 раза в неделю, далее — 1 раз в неделю), в контрольной группе для поддержания эффекта использовали медикаментозную терапию. Авторы продемонстрировали, что в активной группе значимо более низкий балл при оценке по HDRS по сравнению с фармакотерапией наблюдался через 6 месяцев после завершения купирующей фазы и, соответственно, через 3 месяца после завершения поддерживающей фазы. Более того, при анализе динамики аффективной симптоматики внутри групп показано, что в активной группе тяжесть симптоматики значимо не нарастает ни через 6, ни через 12 месяцев после завершения купирующей терапии, тогда как в контрольной группе, напротив, в обеих временных точках отмечено значимое ухудшение [30]. Результаты этого исследования позволяют предполагать, что даже небольшой по длительности курс поддерживающей терапии может оказывать длительный по времени эффект. Однако для определения оптимального срока окончания поддерживающей ТМС-терапии необходимы дополнительные исследования.

Параметры протокола ТМС

Выбор оптимальных параметров протокола поддерживающей терапии, таких как мишень, частота и интенсивности стимуляции, также является значимой задачей. В абсолютном большинстве исследований для поддерживающих сессий используется тот же протокол, который был эффективен для купирующей терапии, при этом наиболее часто используется высокочастотная рТМС лДЛПФК (см. [23, 25, 26] и др.), что соответствует имеющимся представлениям о наиболее высокой эффективности данного протокола. Вместе с тем и в рамках высокочастотных протоколов есть вариации в применявшейся частоте стимуляции. Наиболее часто при использовании восьмеркообразного койла применялась частота 10 Гц, при этом в работах получены как положительные (см. [23–26, 32, 37]), так и отрицательные [28] результаты. В двух описаниях клинических случаев [34, 36] и небольшом

открытом исследовании E. Harel и соавт. (2014) [31], в котором использовали стимуляцию лДЛПФК с частотой 20 Гц, показана эффективность поддерживающей терапии. Наконец, в ряде опубликованных работ для стимуляции применяли Н-койл и использовали показавший наибольшую эффективность для этого типа койла протокол с частотой стимуляции 18 Гц [7, 27, 30, 31, 35]. Во всех исследованиях с применением Н-койла показано преимущество проведения поддерживающей терапии рТМС над наблюдательными группами. Помимо стимуляции лДЛПФК в ряде работ использовался альтернативный протокол — низкочастотная стимуляция пДЛПФК [29, 32, 33]. В работе F. Haesebaert и соавт. (2018) были включены 66 пациентов, которые ответили на купирующую терапию рТМС, венлафаксином или их комбинацией. Соответственно, в качестве поддерживающей терапии пациенты получали то же лечение, которое было эффективно в купирующую фазу. В этом исследовании у всех пациентов, у которых проводилась рТМС, использовался монопротокол: низкочастотная рТМС пДЛПФК, в контрольных группах пациенты получали медикаментозную терапию или ее сочетание с рТМС. Применялся паттерн рТМС с постепенно убывающей частотой сессий, длительность проведения терапии составляла 1 год. Количество пациентов, остававшихся в ремиссии в конце 12-месячного наблюдения, и частота развития рецидивов значимо не различались между группами, т. е. эффективность низкочастотной рТМС в предотвращении рецидивов была не ниже, чем у медикаментозной терапии [29]. В два других исследования включались смешанные группы пациентов. В работе R. Richieri и соавт. (2013) проводилась низкочастотная рТМС пДЛПФК ($n = 23$) и высокочастотная рТМС лДЛПФК ($n = 14$). Показано отсутствие значимых различий в эффективности стимуляции в зависимости от использованного протокола ($p = 0,366$) [33]. В работе P. Fitzgerald и соавт. (2013) проводилась высокочастотная рТМС лДЛПФК ($n = 14$), низкочастотная рТМС пДЛПФК ($n = 12$) и билатеральный протокол стимуляции ($n = 9$) и также не продемонстрировано значимых отличий в эффективности между протоколами [32]. Таким образом, к настоящему моменту недостаточно данных для определения четкого преимущества какого-либо одного протокола стимуляции, поэтому логичным представляется использование для поддерживающих сессий ТМС протоколов, эффективных на стадии купирующей терапии.

Сочетание с фармакотерапией

Возможности аугментации эффекта поддерживающей терапии рТМС при ее сочетании с медикаментозной терапией исследованы слабо: группы сочетанной терапии включены в два исследования [24, 29]. В небольшое открытое исследование F. Haesebaert и соавт. (2018) суммарно было включено 66 пациентов: 25 — в группу только рТМС, 22 — только медикаментозной терапии и 19 — сочетание рТМС и медикаментозной терапии. Причем для всех пациентов применялся один препарат — венлафаксин в дозировках 150 или 225 мг. Использованные дозировки соответствовали эффективным в фазе купирующей

терапии. При необходимости в случае возникновения генерализованной тревоги пациентам могли назначать гидроксизин или циаемеазин. Если пациентам требовалась смена препаратов ввиду ухудшения депрессивной симптоматики, они считались не ответившими на экспериментальную терапию. При использовании статистической модели оценки вероятности наступления события (анализ выживаемости) в применении к событию рецидива показали, что в течение одного года наблюдения отсутствие рецидива наблюдалось у 80,0 % пациентов в группе рТМС, у 59,1 % пациентов в группе венлафаксина и у 78,9 % пациентов в группе с комбинацией. Между тремя группами не выявлено значимых различий в функциях выживания по критерию логарифмических рангов ($\chi^2 = 3,2848$; $p = 0,19$) [29]. В более крупное РКИ H. Wang и соавт. (2017), дизайн и результаты которого уже рассматривались в одном из предыдущих разделов, был включен суммарно 281 пациент: 91 — в группу только рТМС, 108 — только медикаментозной терапии, 82 — сочетание рТМС и медикаментозной терапии. В рамках медикаментозной терапии применялись пароксетин, венлафаксин, эсциталопрам, флуоксетин и сертралин, а также препараты для лечения нарушения сна (бензодиазепины и Z-гипнотики). Аналогично предыдущему исследованию пациенты оставались на тех препаратах, которые они получали в купирующей фазе. Однако несмотря на то, что как применение комбинации рТМС и медикаментозной терапии, так и применение изолированно поддерживающих сессий рТМС значимо уменьшает риск рецидива по сравнению с изолированной медикаментозной терапией (отношение рисков 0,297 ($p = 0,000$) и 0,466 ($p = 0,003$) соответственно), значимых различий эффективности между двумя этими протоколами не показано (отношение рисков рТМС + фармакотерапия к рТМС 0,637 ($p = 0,198$) [24]. Таким образом, ни в одном из исследований не получено данных, свидетельствующих о возможных преимуществах комбинации рТМС и медикаментозной поддерживающей терапии, поэтому применение подобного подхода на настоящий момент представляется необоснованным.

Ограничения и перспективы

Важно отметить, что данная область представлена небольшим количеством исследований, в основном включивших малое количество пациентов и имеющих крайне гетерогенный дизайн, что может отражать очевидные методологические сложности, сопряженные с организацией подобных исследований. Во-первых, это относится к адекватному качественному ослеплению. Если в исследованиях эффекта курса купирующей терапии рТМС, как правило, включаются пациенты, которым ранее никогда в жизни стимуляция не проводилась, что обеспечивает достаточный уровень ослепления при условии имитации слуховых и сенсорных ощущений, то пациенты, которые уже получили такой курс рТМС, с легкостью могут заметить различия между активной стимуляцией и ее имитацией даже при использовании специальных индукторов для имитации стимуляции. Поэтому в большинстве исследований группа пациентов, получающих реальную рТМС,

сравнивается не с группой имитации рТМС, а с наблюдательной группой, не получающей рТМС ни в каком виде, что ведет к смещенным результатам. Во-вторых, как и в других исследованиях с длительным периодом наблюдений, велика вероятность смещения, связанного с неравномерным выбыванием из исследования пациентов, у которых не наступает улучшение. Наконец, исследователи сталкиваются с трудностями логистики пациентов, которым на протяжении длительного времени приходится приезжать в ТМС-центры для проведения таких сессий и клинической оценки эффекта.

Несмотря на гетерогенность имеющихся данных, в 2023 г. опубликован метаанализ, целью которого стало описание динамики клинической симптоматики после купирующей терапии рТМС [41]. В метаанализ включено 24 исследования, в том числе 7 исследований, в рамках которых проводились поддерживающие сессии рТМС, и 17 исследований, где для поддержания эффекта применялась медикаментозная терапия. При анализе эффективности собственно поддерживающей терапии продемонстрировано, что у пациентов, получавших поддерживающие сессии рТМС, аффективная симптоматика оставалась стабильной на протяжении первых пяти месяцев после купирующей терапии: стандартизированная средняя разница [95%-ный доверительный интервал (ДИ)]: 1-й месяц, $-0,05$ [от $-0,16$ до $0,05$]; 4-й месяц, $-0,06$ [от $-0,36$ до $0,23$]; 5-й месяц, $0,00$ [от $-0,55$ до $0,55$]), с относительно узкими 95%-ный ДИ и гетерогенностью от низкой до умеренной. При этом наиболее низкая оценка депрессивной симптоматики отмечалась через 3 месяца от купирующей терапии ($-0,10$ [от $-0,30$ до $0,10$]), после чего она имела тенденцию к увеличению. У пациентов, не получавших поддерживающие сессии, тенденция к постепенному нарастанию выраженности симптоматики отмечалась начиная с первого месяца. Однако при сопоставлении траекторий клинической симптоматики у пациентов, получавших и не получавших поддерживающие сессии рТМС, несмотря на разные тенденции, представленные точечными оценками двух групп, их 95%-ный ДИ в целом накладывались, а следовательно, значимой разницы в прогнозе развития симптомов депрессии в группах с/без поддерживающей рТМС терапии показано не было [41].

Существующие сложности интерпретации полученных в небольших исследованиях результатов могло бы решить проведение крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований с достаточно длительным периодом наблюдения. Yamazaki и соавт. (2023) опубликовали протокол многоцентрового открытого исследования с параллельным дизайном, в которое планируется включение 300 пациентов с рекуррентной депрессией, которые имели клинически значимый ответ или достигли ремиссии после курса купирующей рТМС. Распределение в группы рТМС + фармакотерапия или только фармакотерапии будет проводиться в зависимости от предпочтений пациентов. Длительность поддерживающей терапии будет составлять 12 месяцев, временной паттерн рТМС: 1 раз в неделю в течение полугодия, затем 1 раз в 2 недели в течение последующего полугодия. Несмотря на ряд методологических ограничений заявленного протокола, результаты, полученные на крупной когорте, помо-

гут определить клиническую значимость использования рТМС в качестве поддерживающей терапии [42].

Кроме того, в 2020 г. опубликован протокол многоцентрового РКИ, в которое запланировано включение более 300 пациентов и в рамках которого поддерживающие сессии рТМС будут проводиться в течение года, а период наблюдения составит 2 года [40]. Интересной особенностью дизайна этого исследования является наличие двух групп, которым проводится купирующая терапия рТМС. В одной группе в фазе поддерживающей терапии будут проводиться поддерживающие сессии рТМС + стандартная терапия (англ. TAU — treatment as usual), в другой — только стандартная терапия до момента развития рецидива, в случае которого будет проводиться повторный купирующий (rescue) курс рТМС. Наконец, в контрольной группе в купирующей фазе проводится имитация рТМС + стандартная терапия, в поддерживающей фазе 50 % — имитация поддерживающих сессий рТМС + стандартная терапия, в 50 % — имитация повторного курса купирующей рТМС терапии + стандартная терапия. Таким образом, в данном исследовании есть две наблюдательные группы: одна — после курса купирующей терапии рТМС, другая — после купирующего курса стандартной терапии в сочетании с имитацией рТМС, так будет решена проблема «ослепления», обсуждаемая ранее. Помимо собственно оценки эффекта одной из основных целей данного исследования является анализ соотношения эффективности и затрат того или иного подхода к профилактике рецидива у пациентов с депрессивным эпизодом. Результаты этого исследования помогут определить наиболее целесообразную для клинической практики тактику.

Заключение

Вопросы использования рТМС для поддержания эффекта и профилактики рецидивов депрессивных эпизодов активно изучаются в последние годы. Согласно имеющимся представлениям, наиболее рационально использование для поддерживающих сессий протоколов, которые оказывали значимый эффект при купирующей терапии (в частности, в большинстве исследований применялась высокочастотная рТМС ЛДЛПФК), начало поддерживающей терапии через 1 месяц после окончания купирующего курса, проведение однократных сессий рТМС чаще, чем 1 раз в месяц (возможно, с убывающей частотой), или проведение кластеров из нескольких сессий рТМС ежемесячно, длительность терапии не менее трех месяцев. Однако большая гетерогенность протоколов стимуляции, а также малое число РКИ не позволяют рекомендовать какой-то конкретный алгоритм для применения в широкой клинической практике. Тем не менее для определенной категории пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом такая терапия может не иметь альтернативы, что обуславливает необходимость проведения крупных РКИ для определения оптимальных для применения в клинической практике характеристик протокола стимуляции, ее длительности, в том числе с учетом возможных комбинаций рТМС, фармако- и психотерапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Gutiérrez-Rojas L., Porras-Segovia A., Dunne H. et al. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review // *Braz J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 42 (6). – Pp. 657–672. – <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650>
- Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163 (11). – Pp. 1905–1917. – <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Pigott H.E., Kim T., Xu C. et al. What are the treatment remission, response and extent of improvement rates after up to four trials of antidepressant therapies in real-world depressed patients? A reanalysis of the STAR*D study's patient-level data with fidelity to the original research protocol // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13 (7). – e063095. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063095>
- Heerlein K., Perugi G., Otte C. et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Treatment patterns and clinical outcomes // *J Affect Disord*. – 2021. – Vol. 290. – Pp. 334–344. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.073>
- George M.S., Wassermann E.M., Kimbrell T.A. et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial // *Am J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154 (12). – Pp. 1752–1756. – <https://doi.org/10.1176/ajp.154.12.1752>
- Blumberger D.M., Vila-Rodriguez F., Thorpe K.E. et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391 (10131). – Pp. 1683–1692. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30295-2)
- Levkovitz Y., Isserles M., Padberg F. et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: A prospective multicenter randomized controlled trial // *World Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14 (1). – Pp. 64–73. – <https://doi.org/10.1002/wps.20199>
- George M.S., Lisanby S.H., Avery D. et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial // *Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67 (5). – Pp. 507–516. – <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>
- O'Reardon J.P., Solvason H.B., Janicak P.G. et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial // *Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62 (11). – Pp. 1208–1216. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
- Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство / Российское общество психиатров. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301_2 (дата обращения 08.05.2024).
- Kishi T., Ikuta T., Sakuma K. et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: A systematic review and network meta-analysis // *Mol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28 (1). – Pp. 402–409. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01824-z>
- Kedzior K.K., Reitz S.K., Azorina V., Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: A systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials // *Depress Anxiety*. – 2015. – Vol. 32 (3). – Pp. 193–203. – <https://doi.org/10.1002/da.22339>
- Костюкова Е.Г., Алфимов П.В., Шафаренко А.А., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость двухлетней противорецидивной терапии карбамазепином, карбонатом лития, флуоксетином и пароксетином у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 31–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.38.56.004>
- Furukawa T.A., Shinohara K., Sahker E. et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: A systematic review and network meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2021. – Vol. 620 (3). – Pp. 387–396. – <https://doi.org/10.1002/wps.20906>
- Костюкова Е.Г. Современные подходы к противорецидивной терапии рекуррентной депрессии // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – Pp. 47–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.32.95.005>
- Chang J., Chu Y., Ren Y. et al. Maintenance treatment of transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment-resistant depression patients responding to acute TMS treatment // *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. – 2020. – Vol. 12 (5). – Pp. 128–133.
- Rachid F. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: A review // *Psychiatry Res*. – 2018. – Vol. 262. – Pp. 363–372. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.009>
- Mennemeier M., Munn T., Allensworth M. et al. Laterality, frequency and replication of rTMS treatment for chronic tinnitus: Pilot studies and a review of maintenance treatment // *Hear Res*. – 2013. – Vol. 295 (1–2). – Pp. 30–37. – <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.03.010>
- Mhalla A., Baudic S., de Andrade D.C. et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia // *Pain*. – 2011. – Vol. 152 (7). – Pp. 1478–1485. – <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.034>
- Lefaucheur J.P., Nguyen J.P. A practical algorithm for using rTMS to treat patients with chronic pain // *Neurophysiol Clin*. – 2019. – Vol. 49 (4). – Pp. 301–307. – <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.07.014>
- Gutiérrez-Rojas L., Porras-Segovia A., Dunne H. et al. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review // *Braz J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 42 (6). – Pp. 657–672. – <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650>
- Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163 (11). – Pp. 1905–1917. – <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Pigott H.E., Kim T., Xu C. et al. What are the treatment remission, response and extent of improvement rates after up to four trials of antidepressant therapies in real-world depressed patients? A reanalysis of the STAR*D study's patient-level data with fidelity to the original research protocol // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13 (7). – e063095. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063095>
- Heerlein K., Perugi G., Otte C. et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Treatment patterns and clinical outcomes // *J Affect Disord*. – 2021. – Vol. 290. – Pp. 334–344. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.073>
- George M.S., Wassermann E.M., Kimbrell T.A. et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial // *Am J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154 (12). – Pp. 1752–1756. – <https://doi.org/10.1176/ajp.154.12.1752>
- Blumberger D.M., Vila-Rodriguez F., Thorpe K.E. et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391 (10131). – Pp. 1683–1692. – [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30295-2)
- Levkovitz Y., Isserles M., Padberg F. et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: A prospective multicenter randomized controlled trial // *World Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14 (1). – Pp. 64–73. – <https://doi.org/10.1002/wps.20199>
- George M.S., Lisanby S.H., Avery D. et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial // *Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67 (5). – Pp. 507–516. – <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>
- O'Reardon J.P., Solvason H.B., Janicak P.G. et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial // *Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62 (11). – Pp. 1208–1216. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
- Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство / Российское общество психиатров. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301_2 (дата обращения 08.05.2024).
- Kishi T., Ikuta T., Sakuma K. et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: A systematic review and network meta-analysis // *Mol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28 (1). – Pp. 402–409. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01824-z>
- Kedzior K.K., Reitz S.K., Azorina V., Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: A systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials // *Depress Anxiety*. – 2015. – Vol. 32 (3). – Pp. 193–203. – <https://doi.org/10.1002/da.22339>
- Kostjukova E.G., Alfimov P.V., Shafarenko A.A., Mosolov S.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' i perenosimost' dvuhletnej protivorecidivnoj terapii karbamazepinom, karbonatom litija, fluoksetinom i paroksetinom u pacientov s rekurrentnym depressivnym rasstrojstvom // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2023. – № 1. – С. 31–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.38.56.004>
- Furukawa T.A., Shinohara K., Sahker E. et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: A systematic review and network meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2021. – Vol. 620 (3). – Pp. 387–396. – <https://doi.org/10.1002/wps.20906>
- Kostjukova E.G. Sovremennye podhody k protivorecidivnoj terapii rekurrentnoj depressii // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2021. – No. 3. – Pp. 47–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.32.95.005>
- Chang J., Chu Y., Ren Y. et al. Maintenance treatment of transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment-resistant depression patients responding to acute TMS treatment // *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. – 2020. – Vol. 12 (5). – Pp. 128–133.
- Rachid F. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: A review // *Psychiatry Res*. – 2018. – Vol. 262. – Pp. 363–372. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.009>
- Mennemeier M., Munn T., Allensworth M. et al. Laterality, frequency and replication of rTMS treatment for chronic tinnitus: Pilot studies and a review of maintenance treatment // *Hear Res*. – 2013. – Vol. 295 (1–2). – Pp. 30–37. – <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.03.010>
- Mhalla A., Baudic S., de Andrade D.C. et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia // *Pain*. – 2011. – Vol. 152 (7). – Pp. 1478–1485. – <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.034>
- Lefaucheur J.P., Nguyen J.P. A practical algorithm for using rTMS to treat patients with chronic pain // *Neurophysiol Clin*. – 2019. – Vol. 49 (4). – Pp. 301–307. – <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.07.014>

21. Attal N., Poindessous-Jazat F., De Chauvigny E. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain: A randomized multicentre sham-controlled trial // *Brain*. – 2021. – Vol. 144 (11). – Pp. 3328–3339. – <https://doi.org/10.1093/brain/awab208>
22. Quesada C., Pommier B., Fauchon C. et al. Robot-Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in central neuropathic pain // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2018. – Vol. 99 (11). – Pp. 2203–2215. – <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.04.013>
23. Benadhira R., Thomas F., Bouaziz N. et al. A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD) // *Psychiatry Res*. – 2017 – Vol. 258. – Pp. 226–233. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.029>
24. Wang H.N., Wang X.X., Zhang R.G. et al. Clustered repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/recurrence: a randomized controlled trial // *Transl Psychiatry*. – 2017. – Vol. 7 (12). – Art. 1292. – <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0001-x>
25. Pridmore S., Erger S., Rybak M. et al. Early relapse (ER) transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment resistant major depression // *Brain Stimul*. – 2018. – Vol. 11 (5). – Pp. 1098–1102. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.013>
26. Pridmore S., May T. Relapse prevention (RP) TMS // *Brain Stimul*. – 2018. – Vol. 11 (6). – Pp. 1391–1392. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.08.004>
27. Yip A.G., George M.S., Tendler A. et al. 61 % of unmedicated treatment resistant depression patients who did not respond to acute TMS treatment responded after four weeks of twice weekly deep TMS in the Brainsway pivotal trial // *Brain Stimul*. – 2017. – Vol. 10 (4). – Pp. 847–849. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.02.013>
28. Philip N.S., Dunner D.L., Dowd S.M. et al. Can Medication Free, Treatment-Resistant, Depressed Patients Who Initially Respond to TMS Be Maintained Off Medications? A Prospective, 12-Month Multisite Randomized Pilot Study // *Brain Stimul*. – 2016. – Vol. 9 (2). – Pp. 251–257. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.11.007>
29. Haesebaert F., Moirand R., Schott-Pethelaz A.M. et al. Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2018. – Vol. 19 (1). – Pp. 74–78. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1255353>
30. Rapinesi C., Bersani F.S., Kotzalidis G.D. et al. Maintenance Deep transcranial magnetic stimulation sessions are associated with reduced depressive relapses in patients with unipolar or bipolar depression // *Front Neurol*. – 2015. – Vol. 6. – Art. 16. – <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00016>
31. Harel E.V., Rabany L., Deutsch L. et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: An 18-week continuation safety and feasibility study // *World J Biol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 15 (4). – Pp. 298–306. – <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.639802>
32. Fitzgerald P.B., Grace N., Hoy K.E. et al. An open label trial of clustered maintenance rTMS for patients with refractory depression // *Brain Stimul*. – 2013. – Vol. 6 (3). – Pp. 292–297. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.05.003>
33. Richieri R., Guedj E., Michel P. et al. Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: a propensity-adjusted analysis // *J Affect Disord*. – 2013. – Vol. 151 (1). – Pp. 129–135. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.062>
34. Chatterjee B., Kumar N., Jha S. Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in maintenance treatment of resistant depression // *Indian J Psychol Med*. – 2012. – Vol. 34 (3). – Pp. 286–289. – <https://doi.org/10.4103/0253-7176.106039>
35. Bersani F.S., Girardi N., Sanna L. et al. Deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant bipolar depression: A case report of acute and maintenance efficacy // *Neurocase*. – 2013. – Vol. 19 (5). – Pp. 451–457. – <https://doi.org/10.1080/13554794.2012.690429>
36. Langguth B., Landgrebe M., Zowe M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for maintenance treatment of depression: A case report // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67 (5). – Pp. 835–836. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0521b>
37. O'Reardon J.P., Blumner K.H., Peshk A.D. et al. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66 (12). – Pp. 835–836. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n1205>
38. Wilson S., Croarkin P.E., Aaronson S.T. et al. Systematic review of preservation TMS that includes continuation, maintenance, relapse-prevention, and rescue TMS // *J Affect Disord*. – 2022. – Vol. 296. – Pp. 79–88. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.040>
39. Arici C., Benatti B., Cafaro R. et al. A 6-month follow-up study on response and relapse rates following an acute trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression // *CNS Spectr*. – 2022. – Vol. 27 (1). – Pp. 93–98. – <https://doi.org/10.1017/S1092852920001807>
40. Bulteau S., Laurin A., Volteau C. et al. Cost-utility analysis of curative and maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant unipolar depression: a randomized controlled trial protocol // *Trials*. – 2020. – Vol. 21 (1). – Art. 312. – <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04255-9>
41. Brian Chen Y.C., Chou P.H., Tu Y.K. et al. Trajectory of changes in depressive symptoms after acute repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis of follow-up effects // *Asian J Psychiatr*. – 2023. – Vol. 88. – Art. 103717. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2023.103717>
42. Yamazaki R., Matsuda Y., Oba M. et al. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy for treatment-resistant depression: A study protocol of a multisite, prospective, non-randomized longitudinal study // *BMC Psychiatry*. – 2023. – Vol. 23 (1). – Art. 437. – <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04944-0>
21. Attal N., Poindessous-Jazat F., De Chauvigny E. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain: A randomized multicentre sham-controlled trial // *Brain*. – 2021. – Vol. 144 (11). – Pp. 3328–3339. – <https://doi.org/10.1093/brain/awab208>
22. Quesada C., Pommier B., Fauchon C. et al. Robot-Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in central neuropathic pain // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2018. – Vol. 99 (11). – Pp. 2203–2215. – <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.04.013>
23. Benadhira R., Thomas F., Bouaziz N. et al. A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD) // *Psychiatry Res*. – 2017 – Vol. 258. – Pp. 226–233. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.029>
24. Wang H.N., Wang X.X., Zhang R.G. et al. Clustered repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/recurrence: a randomized controlled trial // *Transl Psychiatry*. – 2017. – Vol. 7 (12). – Art. 1292. – <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0001-x>
25. Pridmore S., Erger S., Rybak M. et al. Early relapse (ER) transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment resistant major depression // *Brain Stimul*. – 2018. – Vol. 11 (5). – Pp. 1098–1102. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.013>
26. Pridmore S., May T. Relapse prevention (RP) TMS // *Brain Stimul*. – 2018. – Vol. 11 (6). – Pp. 1391–1392. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.08.004>
27. Yip A.G., George M.S., Tendler A. et al. 61 % of unmedicated treatment resistant depression patients who did not respond to acute TMS treatment responded after four weeks of twice weekly deep TMS in the Brainsway pivotal trial // *Brain Stimul*. – 2017. – Vol. 10 (4). – Pp. 847–849. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.02.013>
28. Philip N.S., Dunner D.L., Dowd S.M. et al. Can Medication Free, Treatment-Resistant, Depressed Patients Who Initially Respond to TMS Be Maintained Off Medications? A Prospective, 12-Month Multisite Randomized Pilot Study // *Brain Stimul*. – 2016. – Vol. 9 (2). – Pp. 251–257. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.11.007>
29. Haesebaert F., Moirand R., Schott-Pethelaz A.M. et al. Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2018. – Vol. 19 (1). – Pp. 74–78. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1255353>
30. Rapinesi C., Bersani F.S., Kotzalidis G.D. et al. Maintenance Deep transcranial magnetic stimulation sessions are associated with reduced depressive relapses in patients with unipolar or bipolar depression // *Front Neurol*. – 2015. – Vol. 6. – Art. 16. – <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00016>
31. Harel E.V., Rabany L., Deutsch L. et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: An 18-week continuation safety and feasibility study // *World J Biol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 15 (4). – Pp. 298–306. – <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.639802>
32. Fitzgerald P.B., Grace N., Hoy K.E. et al. An open label trial of clustered maintenance rTMS for patients with refractory depression // *Brain Stimul*. – 2013. – Vol. 6 (3). – Pp. 292–297. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.05.003>
33. Richieri R., Guedj E., Michel P. et al. Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: a propensity-adjusted analysis // *J Affect Disord*. – 2013. – Vol. 151 (1). – Pp. 129–135. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.062>
34. Chatterjee B., Kumar N., Jha S. Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in maintenance treatment of resistant depression // *Indian J Psychol Med*. – 2012. – Vol. 34 (3). – Pp. 286–289. – <https://doi.org/10.4103/0253-7176.106039>
35. Bersani F.S., Girardi N., Sanna L. et al. Deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant bipolar depression: A case report of acute and maintenance efficacy // *Neurocase*. – 2013. – Vol. 19 (5). – Pp. 451–457. – <https://doi.org/10.1080/13554794.2012.690429>
36. Langguth B., Landgrebe M., Zowe M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for maintenance treatment of depression: A case report // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67 (5). – Pp. 835–836. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0521b>
37. O'Reardon J.P., Blumner K.H., Peshk A.D. et al. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66 (12). – Pp. 835–836. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n1205>
38. Wilson S., Croarkin P.E., Aaronson S.T. et al. Systematic review of preservation TMS that includes continuation, maintenance, relapse-prevention, and rescue TMS // *J Affect Disord*. – 2022. – Vol. 296. – Pp. 79–88. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.040>
39. Arici C., Benatti B., Cafaro R. et al. A 6-month follow-up study on response and relapse rates following an acute trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression // *CNS Spectr*. – 2022. – Vol. 27 (1). – Pp. 93–98. – <https://doi.org/10.1017/S1092852920001807>
40. Bulteau S., Laurin A., Volteau C. et al. Cost-utility analysis of curative and maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant unipolar depression: a randomized controlled trial protocol // *Trials*. – 2020. – Vol. 21 (1). – Art. 312. – <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04255-9>
41. Brian Chen Y.C., Chou P.H., Tu Y.K. et al. Trajectory of changes in depressive symptoms after acute repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis of follow-up effects // *Asian J Psychiatr*. – 2023. – Vol. 88. – Art. 103717. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2023.103717>
42. Yamazaki R., Matsuda Y., Oba M. et al. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy for treatment-resistant depression: A study protocol of a multisite, prospective, non-randomized longitudinal study // *BMC Psychiatry*. – 2023. – Vol. 23 (1). – Art. 437. – <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04944-0>

Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии

А.В. Кидяева^{1, 2}, Р.Ф. Насырова^{1, 2, 3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Тула, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Метаболический синдром является одной из наиболее значимых нежелательных реакций, ассоциированных с применением антипсихотиков в связи с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе удлинения интервала QT, которое может привести к фатальным желудочковым аритмиям и внезапной сердечной смерти.

Цель — проанализировать современные данные о возможности профилактики и коррекции кардиометаболических нежелательных реакций у пациентов с психическими расстройствами с помощью антипсихотика третьего поколения — карипразина.

Методы. Поиск полнотекстовых статей, опубликованных с 25.07.2019 по 25.07.2024, проведен в базах публикаций PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar.

Результаты. Проанализированы и обобщены результаты исследований, посвященные влиянию карипразина на компоненты метаболического синдрома и изменение интервала QT у пациентов с психическими расстройствами. Согласно результатам исследований, карипразин не вызывает клинически значимых изменений липидного профиля, уровня глюкозы, массы тела и не удлиняет интервал QT.

Заключение. Карипразин обладает благоприятным кардиометаболическим профилем и может применяться у пациентов при наличии до начала или развитии в процессе антипсихотической терапии компонентов метаболического синдрома и удлинении интервала QT.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карипразин, метаболический синдром, прибавка массы тела, удлинение интервала QT, нежелательная реакция, психическое расстройство

КОНТАКТЫ: Кидяева Алла Викторовна, alla.kid@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8999-9296

Насырова Регина Фаритовна, regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3. — С. 51–57. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.75.87.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Role of Cariprazine in the Prevention and Correction of Antipsychotic-Induced Cardiometabolic Disorders

A.V. Kidyayeva^{1, 2}, R. F. Nasyrova^{1, 2, 3}

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

²St. Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicholas, Saint Petersburg, Russia

³Tula State University, Tula, Russia

SUMMARY

Background. Metabolic syndrome is one of the most significant adverse drug reactions associated with the use of antipsychotics due to the high risk of developing cardiovascular diseases, including prolongation of the QT interval, which can lead to fatal ventricular arrhythmias and sudden cardiac death.

Objective — to analyze current data on the possibility of preventing and correcting cardiometabolic adverse effects in patients with mental disorders using the third-generation antipsychotic drug cariprazine.

Methods. A search for full-text articles published from 25th July 2019 to 25th July 2024 was conducted in PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar databases.

Results. In this review, the pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of cariprazine, which determine its favorable cardiometabolic profile, are examined in detail. The results of studies on the effect of cariprazine on the components of the metabolic syndrome and changes in the QT interval in patients with mental disorders are analyzed and summarized. According to the results of the studies, cariprazine does not cause clinically significant changes in the lipid profile, glucose levels, body weight, and does not prolong the QT interval.

Conclusion. Cariprazine has a favorable cardiometabolic profile and can be used in patients with metabolic syndrome components and prolongation of the QT interval before or during antipsychotic therapy.

KEYWORDS: cariprazine, metabolic syndrome, weight gain, QT prolongation, adverse drug reaction, mental disorder

CONTACTS: Kidyayeva Alla Viktorovna, alla.kid@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8999-9296

Nasyrova Regina Faritovna, regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

CITATION: Kidyayeva A.V., Nasyrova R. F. The Role of Cariprazine in the Prevention and Correction of Antipsychotic-Induced Cardiometabolic Disorders // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 3. — Pp. 51–57. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.75.87.005 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Продолжительность жизни пациентов с хроническими психическими расстройствами ниже, чем в общей популяции, более чем на 20 лет [1]. Метаболический синдром часто встречается у таких пациентов и повышает риск их преждевременной смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. В общей популяции на каждый килограмм увеличения массы тела риск ССЗ возрастает на 3,1 %; на каждый 1 кг/м² увеличения индекса массы тела (ИМТ) риск возникновения сердечной недостаточности возрастает на 5–7 %, а риск заболевания сахарным диабетом — на 8,4 %; рост уровня триглицеридов в крови на 1 ммоль/л соответствует увеличению риска возникновения ССЗ на 32–76 % [4]. Кардиотоксичность антипсихотиков (АП) недооценивается, при этом частота указанной выше группы нежелательных реакций (НР) изменяется в диапазоне от 11,0 до более чем 20,0 % [5]. Частота внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов, принимающих АП-терапию, в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [6].

Накопленный опыт профилактики НР, вызванных приемом АП, свидетельствует о том, что большинство из них можно предотвратить или существенно снизить их частоту и выраженность симптомов [7]. Поскольку между АП существуют заметные различия в отношении рисков возникновения кардиометаболических нарушений [8], предупреждение фатальных исходов зависит от адекватно подобранной терапии.

Цель — проанализировать современные данные о возможности профилактики и коррекции кардиометаболических НР у пациентов с психическими расстройствами с помощью АП третьего поколения — карипразина.

Материалы и методы

Поиск статей, опубликованных с 25.07.2019 по 25.07.2024, проведен в базах PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar по ключевым словам *карипразин, метаболический синдром, прибавка массы тела, удлинение интервала QT*. Первоначально было найдено 339 публикаций, 302 из них были исключены из анализа в связи с несоответствием цели обзора (оценка терапевтической и экономической эффективности, других НР и пр.). Были проанализированы 37 публикаций, наиболее точно удовлетворявших цели настоящей статьи (17 нарративных, 14 систематических обзоров (в том числе 8 метаанализов), 3 ретроспективных, 1 проспективное исследование и 2 отчета о серии клинических случаев).

Результаты

Карипразин относится к третьему поколению АП, он был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (англ. Food and Drug Administration, FDA) в 2015 г., а Европейским агентством по лекарственным средствам — в 2017 г. [9]. В настоящее время в России карипразин разрешен к применению для лечения шизофрении, маниакальных и смешанных эпизодов

при биполярном расстройстве I типа и биполярной депрессии у взрослых пациентов [10]. FDA также разрешило использовать карипразин в качестве дополнения к антидепрессивной терапии при рекуррентной депрессии у взрослых пациентов [11].

Метаболический синдром. Международная федерация диабета определяет метаболический синдром как наличие центрального ожирения, определяемого по окружности талии (ОТ) ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин или ИМТ > 30 кг/м², в сочетании с любыми двумя из четырех факторов: систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст., уровень триглицеридов в крови $\geq 1,7$ ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л (у мужчин) или $< 1,29$ ммоль/л (у женщин), уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или диагностированный инсулиннезависимый сахарный диабет [12].

Карипразин выделяется среди большинства АП своим благоприятным метаболическим профилем. Слабый антагонизм карипразина к серотониновым рецепторам подтипа 5-HT_{2C} и гистаминовым рецепторам подтипа H₁ снижает риск метаболических нарушений при его приеме [13]. В проанализированных нами исследованиях при терапии карипразином не было выявлено клинически значимых изменений липидного профиля пациентов с психическими расстройствами [14, 15].

T. Pillinger и соавт. (2020) [4] проанализировали 100 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 25 952 пациента, из них 57,5 % участников были мужчинами, 42,5 % — женщинами. 21 124 пациента получали АП, 4 828 — плацебо. Средний возраст составил 35,03 года (стандартное отклонение 6,05). Продолжительность лечения — 2–13 недель. Медианная продолжительность лечения — 6 недель (межквартильный размах 6–8). В 36 исследованиях оценивали изменения концентрации общего холестерина при приеме 14 различных АП (11 762 пациента) по сравнению с плацебо (2 998 пациентов). Авторы не обнаружили доказательств изменения уровня общего холестерина в крови при приеме карипразина. Ранжирование АП на основе степени изменения концентрации общего холестерина определило карипразин как лучший АП по этому показателю. В 24 исследованиях сравнивали изменения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови при приеме 9 различных АП (7 439 пациентов) с плацебо (2 419 пациентов). Было обнаружено снижение концентрации ЛПНП при приеме карипразина. В 22 исследованиях сравнивали изменения уровня ЛПВП при приеме 10 различных АП (7 073 пациента) с плацебо (2 189 пациентов). Авторы не выявили изменения концентрации ЛПВП при приеме карипразина. В 34 исследованиях сравнивали изменения уровня триглицеридов при приеме 15 различных АП (10 965 пациентов) с плацебо (3 021 пациент). Убедительных доказательств изменения концентрации триглицеридов в крови при приеме карипразина не обнаружено [4].

Метаанализ A. Barabássy и соавт. (2021) [16] включал 4 краткосрочных рандомизированных 6-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых

исследования и 4 долгосрочных 48-недельных исследования, в которых принимал участие 2 731 пациент (в группе карипразина — 2 048; в контрольной группе — 683) в возрасте от 18 до 65 лет. 1 114 пациентов приняли участие в краткосрочных исследованиях (6 недель), а 1 122 пациента участвовали в долгосрочных открытых или двойных слепых исследованиях (≥ 26 недель). Согласно результатам этого метаанализа, при приеме карипразина показатели общего холестерина и триглицеридов снизились по сравнению с исходным уровнем. Повышение общего холестерина ($> 6,2$ ммоль/л) чаще наблюдалось у пациентов, получавших плацебо (9,3 %), чем у пациентов, принимавших карипразин (8,4 %). Повышение уровня триглицеридов ($> 2,2$ ммоль/л) было одинаковым для контрольной (9,7 %) и исследовательской (9,4 %) групп [16].

P.S. Masand и соавт. (2024) [17] проанализировали медицинские карты из базы данных Optum Humeda 2 301 пациента, принимавшего карипразин в период с 01.10.2014 по 31.12.2020. В исследовании оценивали изменения метаболических показателей пациентов в течение 12 месяцев до и через 3, 6 и 12 месяцев после начала приема карипразина. Средняя продолжительность наблюдения составила 133,7 дня. У большинства пациентов не зафиксировано увеличение уровня общего холестерина (≥ 240 мг/дл; 522 [90,2 %]) и уровня триглицеридов натощак (≥ 200 мг/дл; 143 [88,8 %]). Снижение концентрации общего холестерина наблюдалось у 44 (61,1 %) пациентов, триглицеридов — у 38 (57,6 %) пациентов [17].

Было показано, что лечение карипразином не приводит к гипергликемии [15]. Уровень глюкозы натощак оставался схожим с уровнем в контрольной группе при терапии карипразином пациентов как с шизофренией [14], так и с биполярной депрессией [18]. В исследовании P.S. Masand и соавт. (2024) у 2 301 пациента во время лечения карипразином уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) снизился в течение года (0,2 %/год) [17]. Согласно результатам метаанализа T. Pillinger и соавт. (2020), включающего 37 исследований, в которых сравнивали уровень глюкозы натощак при приеме 16 различных АП (10 681 пациент) с уровнем глюкозы при приеме плацебо (3 032 пациента), не обнаружены убедительные доказательства изменения концентрации глюкозы в крови при приеме карипразина [4].

В метаанализе A. Varabássy и соавт. (2021) [16] частота возникновения НР, связанных с гипергликемией, была низкой и схожей во всех группах лечения. Повышение уровня глюкозы натощак от средней до высокой границы нормы (от $< 5,6$ до > 7 ммоль/л) наблюдалось несколько чаще у пациентов, получавших карипразин (3,4 %), чем у пациентов контрольной группы (2,0 %), но дальнейшего повышения обнаружено не было [16].

Клинические исследования показали, что карипразин вызывает минимальные изменения массы тела, ИМТ и ОТ, в том числе при длительном лечении сроком до 48 недель [14, 19–22]. В метаанализе M. Nuhn и соавт. (2019), включавшем 116 рандомизированных клинических исследований, не выявлено

существенного изменения массы тела при приеме карипразина по сравнению с приемом плацебо [23]. Также не обнаружено убедительных доказательств увеличения массы тела при приеме карипразина по результатам метаанализа T. Pillinger и соавт. (2020), включавшем 83 исследования изменения массы тела при терапии 18 различными АП (18 750 пациентов) и плацебо (4 210 пациентов) [4].

J. Greger и соавт. (2021) был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, получавших лечение карипразином в течение как минимум 6 недель в амбулаторных условиях. Метаболические показатели оценивали на исходном уровне, примерно через 6, 12 недель и до 12 месяцев. При приеме карипразина наблюдалось минимальное увеличение массы тела (1,9 кг, $p = 0,42$) через 1 год или менее после начала лечения [24]. В метаанализе A. Varabássy и соавт. (2021) среднее увеличение массы тела по сравнению с исходным значением составило в целом 1 кг [16].

Wu H и соавт. (2022) [25] проанализировали 97 исследований, в которых принимали участие 36 326 пациентов. Большинство исследований были краткосрочными со средней продолжительностью 6 недель (от 4 до 26 недель). У пациентов с обострением шизофрении при терапии карипразином по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, наблюдалась клинически незначимая (< 7 %) прибавка массы тела, которая составляла 0,62 кг ($p < 0,01$) [25]. При этом у пациентов с маниакальной фазой биполярного аффективного расстройства отсутствовала прибавка массы тела по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, как при монотерапии карипразином, так и при добавлении карипразина к литию или вальпроевой кислоте [18].

В исследовании P.S. Masand и соавт. (2024) [17] у большинства из 2 301 пациента, принимавших карипразин, не зафиксировано клинически значимого увеличения (82,8 %) или снижения (90,5 %) массы тела после начала приема АП. Изменение массы тела пациентов в течение периода наблюдения составило в целом +2,4 кг с увеличением на 0,8 кг ($n = 811$), 1,1 кг ($n = 350$) и 1,4 кг ($n = 107$) на 3, 6 и 12-м месяце соответственно [17].

Интересно исследование Е.Ю. Антохина и соавт. (2024), в котором наблюдались пациенты с депрессивным синдромом, развившемся после первого психотического эпизода и предполагавшее замену галоперидола карипразином. В исследовании приняли участие 59 пациентов, из них 31 пациент принимал карипразин. Через 6 недель терапии масса тела мужчин, принимавших карипразин, статистически значимо увеличилась в отличие от женщин, но в дальнейшем проявила тенденцию к снижению. К 12-й неделе отмечено ее снижение на 0,6 кг у мужчин и на 0,1 кг у женщин, а к 24-й неделе — на 1,4 кг у мужчин ($p < 0,05$) и на 1 кг у женщин. При терапии карипразином максимальный рост ОТ отмечен к 6-й неделе терапии у мужчин (+2 см; $p < 0,05$) и к 9-й неделе терапии у женщин (+2,7 см; $p < 0,05$), но к 24-й неделе у мужчин был отмечен регресс ОТ (–3,7 см; $p > 0,05$) [26]. Это наблюдение требует дальнейших исследований.

Кардиотоксичность. Наиболее потенциально опасной НР, ассоциированной с приемом АП, является кардиотоксичность. Ее клинические проявления зависят от изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления до удлинения интервала QT и хронической сердечной недостаточности [27–29]. Длительное воздействие АП может напрямую повреждать миокард и приводить к его необратимому ремоделированию, диагностируемому как миокардит и дилатационная кардиомиопатия [27]. Среди пациентов с хроническими психическими расстройствами наблюдаются необъяснимые случаи ВСС, частота которой, по разным источникам, изменяется от 2,8 до 52 %, и причиной которой, вероятно, являются аритмии [5]. Среди этих пациентов были более распространены дислипидемия ($p = 0,012$) и сахарный диабет ($p = 0,054$) [27]. L. Guo и соавт. (2017), исследовав 11 209 китайцев в возрасте более 35 лет в период с 2012 по 2013 г., пришли к выводу, что метаболический синдром связан с удлинением корригированного по ЧСС интервала QT (QTc) [30]. В. Park и соавт. (2018) [31] подтвердили аритмогенный потенциал метаболического синдрома, изучив связь между метаболическим синдромом и интервалом QTc у 2 157 взрослых корейцев (1 317 мужчин и 840 женщин). Среднее значение интервала QTc росло пропорционально увеличению числа компонентов метаболического синдрома ($p < 0,001$) [31]. В патогенезе этой связи рассматривается роль белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4) [32].

Предиктором развития желудочковых аритмий, приводящих к ВСС, в частности, желудочковой тахикардии типа «пируэт» (Torsade de Pointes, TdP), является удлинение интервала QTc [33], частота встречаемости которого у пациентов, принимающих АП, достигает 8 %, что в 2 раза превышает среднепопуляционную частоту [34, 35].

Определение АП-индуцированного удлинения интервала QTc продолжает обсуждаться. По одним руководствам, им считается интервал QTc ≥ 500 мс или увеличение интервала QTc на ≥ 60 мс по сравнению с исходным значением до лечения [36]. Согласно другим, настороженность должно вызывать удлинение интервала QTc на ≥ 20 мс [37] и даже на ≥ 10 мс [38] от исходного уровня. В целом АП-индуцированное удлинение интервала QTc < 5 мс, как правило, не считается проаритмическим, а удлинение на ≥ 20 мс рассматривается как определенный фактор риска возникновения TdP [39]. Каждые 10 мс удлинения интервала QTc увеличивают риск развития TdP примерно на 5–7 % [40].

В проанализированных нами исследованиях признаков кардиотоксичности карипразина не обнаружено, а изменения электрокардиографических (ЭКГ) параметров у пациентов, принимавших карипразин, были сопоставимы с группой плацебо [6, 41, 42]. Согласно метаанализу A. Varabássy и соавт. (2021) [16], у 3 (0,4 %) пациентов наблюдалось удлинение интервала QTc, рассчитанное по формуле Базетта ($QTc_B > 500$ мс) и у одного — рассчитанное по формуле Фридерика ($QTc_F > 500$ мс). Удлинение интервала QTc в целом наблюдалось у менее чем 1 % пациентов, получавших плацебо или карипразин. Риск

удлинения интервала QTc при приеме карипразина расценен как крайне низкий [16].

Также риск удлинения интервала QTc при приеме карипразина не зафиксирован в базе данных CredibleMeds® — постоянно обновляемом некоммерческом ресурсе www.CredibleMeds.org, разработанном специалистами Аризонского университета (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, AzCERT) [43]. Это позволяет использовать карипразин у пациентов с изначально удлиненным интервалом QTc (> 450 мс у женщин и > 430 мс у мужчин [44]) или в качестве альтернативного варианта терапии при клинически значимом удлинении интервала QTc, выявленном в процессе лечения другими АП пациентов с психическими расстройствами.

Обсуждение

Для устранения НР АП предлагается использовать различные стратегии. Первая заключается в продолжении приема АП, но в более низкой дозе. В этом случае для ослабления дозозависимой НР требуется 5 периодов полураспада АП, что нецелесообразно в случае АП с длительным периодом полувыведения [45], а снижение проявлений НР может быть недостаточным для предотвращения фатального исхода. Помимо этого повышается риск ухудшения психического состояния пациента в связи с недостаточной дозой АП [46].

Вторая стратегия заключается в прекращении приема АП на 1 период полувыведения и последующее возобновление его приема в половинной дозе. Однако эта стратегия будет успешна у пациента со среднестатистическими показателями метаболизма (экстенсивного метаболизатора [47]), но не у тех, у кого фармакокинетические параметры выходят за пределы нормальных значений. Эта стратегия также сопряжена с риском ухудшения психического состояния пациента [45].

Третья стратегия заключается в добавлении к АП лекарственных средств для купирования НР. В качестве дополнительной терапии гипергликемии и повышения массы тела рассматривается использование метформина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Для лечения артериальной гипертензии рекомендовано применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина. Статины предлагаются для коррекции дислипидемии. При этом результаты вмешательств по изменению образа жизни для предупреждения кардиометаболических НР оказались неутешительными [48]. Эта стратегия повышает лекарственную нагрузку и требует тщательной оценки межлекарственных взаимодействий.

Четвертая стратегия заключается в замене АП препаратом с более низким кардиометаболическим риском [48]. Поскольку эффективность АП кажется сопоставимой, за исключением, вероятно, клозапина, и различия между АП в большей степени заключаются в профилях НР [49, 50], данная стратегия выглядит наиболее приемлемой в психиатрической практике.

Результаты анализа проведенных ранее исследований демонстрируют, что карипразин имеет

благоприятный кардиометаболический профиль и хорошо переносится независимо от продолжительности лечения [16, 51, 52]. Долгосрочные исследования показали, что изменения компонентов метаболического синдрома и ЭКГ-параметров при терапии карипразином по сравнению с исходным уровнем и плацебо отсутствуют или не достигают клинической значимости [41]. В нескольких исследованиях при лечении карипразином выявлено улучшение метаболических показателей, например, снижение уровня ЛПНП [4], общего холестерина и триглицеридов [16, 17] в крови.

Для предупреждения кардиометаболических ИР при АП-терапии до начала лечения целесообразно оценить исходные параметры пациента: массу тела с расчетом ИМТ, ОТ, артериальное давление, уровень глюкозы в крови натощак, липидный профиль, ЭКГ-показатели [8, 53, 54, 55]. Подбор АП необходимо проводить с учетом вышеперечисленных факторов и в случае высокого риска либо наличия метаболического синдрома или удлинения интервала QTc назначать АП с наиболее благоприятным кардиометаболическим профилем. В процессе АП-терапии вышеперечисленные параметры следует контролировать ежемесячно в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежеквартально для профилактики,

ранней диагностики и коррекции кардиометаболических нарушений [41]. В случае появления неблагоприятных изменений в физических, лабораторных и ЭКГ-параметрах целесообразно сменить АП на более безопасный. В настоящее время среди всех АП, имеющихся в распоряжении практикующего психиатра, карипразин обладает одним из наиболее благоприятных кардиометаболических профилей.

Заключение

Подбор АП с минимальным риском изменения метаболических и ЭКГ-параметров, тщательная оценка факторов риска и регулярный мониторинг физических, лабораторных и электрокардиографических показателей пациента могут помочь остановить волну быстро растущего бремени метаболических нарушений, которые приводят к ССЗ и ВСС у пациентов с хроническими психическими расстройствами. Карипразин обладает благоприятным кардиометаболическим профилем и может применяться у пациентов при наличии до начала или развитии в процессе АП-терапии компонентов метаболического синдрома и удлинения интервала QTc для достижения оптимального баланса между эффективностью и безопасностью АП-терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Chesney E., Goodwin G.M., Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review // *World Psychiatry*. – 2014. – Vol. 2. – Pp. 153–160. – <https://doi.org/10.1002/wps.20128>
- Khasanova A. K. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2023. – Vol. 3 (2). – Pp. 38–47. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47>
- 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>
- Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis // *The Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7 (1). – Pp. 64–77. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
- Destere A., Merino D., Lavrut T. et al. Drug-induced cardiac toxicity and adverse drug reactions, a narrative review // *Therapies*. – 2023. – Vol. 79 (2). – Pp. 161–172. – <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.008>
- Lambiase P.D., de Bono J.P., Schilling R.J. et al. British heart rhythm society clinical practice guidelines on the management of patients developing QT prolongation on antipsychotic medication // *Arrhythm Electrophysiol Rev*. – 2019. – Vol. 8 (3). – Pp. 161–165. – <https://doi.org/10.15420/aer.2019.8.3.G1>
- Kaar S.J., Natesan S., McCutcheon R. et al. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 172. – Art. 107704. – <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704>
- Bernardo M., Rico-Villademoros F., Garcia-Rizo C. et al. Real-world data on the adverse metabolic effects of second-generation antipsychotics and their potential determinants in adult patients: A systematic review of population-based studies // *Advances in Therapy*. – 2021. – Vol. 38. – Pp. 2491–2512. – <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01689-84>
- Citrome L. Cariprazine for acute and maintenance treatment of adults with schizophrenia: An evidence-based review and place in therapy // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2018. – Vol. 14. – Pp. 2563–2577. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S159704>
- Государственный регистр лекарственных средств. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=888732b8-f07d-4c3c-ab9c-e4e9c65b119e (дата обращения 25.07.2024).
- Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. – Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=204370> (accessed July 25, 2024).

REFERENCES

- Chesney E., Goodwin G.M., Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review // *World Psychiatry*. – 2014. – Vol. 2. – Pp. 153–160. – <https://doi.org/10.1002/wps.20128>
- Khasanova A. K. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2023. – Vol. 3 (2). – Pp. 38–47. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47>
- Mosolov S.N., Fedorova E.Ju. Risk razvitija serdechno-sosudistyh zabolevanij pri bipoljarnom rasstrojstve. Kliniko-social'nye faktory // *Terapevticheskiy arhiv*. – 2021. – T. 93, № 12. – S. 1556–1561. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175>
- Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis // *The Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7 (1). – Pp. 64–77. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
- Destere A., Merino D., Lavrut T. et al. Drug-induced cardiac toxicity and adverse drug reactions, a narrative review // *Therapies*. – 2023. – Vol. 79 (2). – Pp. 161–172. – <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.008>
- Lambiase P.D., de Bono J.P., Schilling R.J. et al. British heart rhythm society clinical practice guidelines on the management of patients developing QT prolongation on antipsychotic medication // *Arrhythm Electrophysiol Rev*. – 2019. – Vol. 8 (3). – Pp. 161–165. – <https://doi.org/10.15420/aer.2019.8.3.G1>
- Kaar S.J., Natesan S., McCutcheon R. et al. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 172. – Art. 107704. – <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704>
- Bernardo M., Rico-Villademoros F., Garcia-Rizo C. et al. Real-world data on the adverse metabolic effects of second-generation antipsychotics and their potential determinants in adult patients: A systematic review of population-based studies // *Advances in Therapy*. – 2021. – Vol. 38. – Pp. 2491–2512. – <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01689-84>
- Citrome L. Cariprazine for acute and maintenance treatment of adults with schizophrenia: An evidence-based review and place in therapy // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2018. – Vol. 14. – Pp. 2563–2577. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S159704>
- Gosudarstvennyj registr lekarstvennyh sredstv. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=888732b8-f07d-4c3c-ab9c-e4e9c65b119e (data obrashhenija 25.07.2024).
- Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. – Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=204370> (accessed July 25, 2024).

12. Nasyrova R.F., Kidyayeva A.V., Shnyder N.A. Hematological Predictors of Antipsychotic-induced Metabolic Syndrome in a Female Patient with Schizophrenia: Case report // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2024. – Vol. 4 (2). – Pp. 39–46. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-2-39-46>
13. Selvan P., Devkare P., Shetty A. et al. A review on the pharmacology of Cariprazine and its role in the treatment of negative symptoms of schizophrenia // *Frontiers in Psychiatry*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1385925. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1385925>
14. Edinoff A., Ruoff M.T., Ghaffar Y.T. et al. Cariprazine to treat schizophrenia and bipolar disorder in adults // *Psychopharmacology Bulletin*. – 2020. – Vol. 50 (4). – Pp. 83–117.
15. Li S., Xu C., Hu S. et al. Efficacy and tolerability of FDA-approved atypical antipsychotics for the treatment of bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis // *European Psychiatry*. – 2024. – Pp. 1–26. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.25>
16. Barabásky Á., Sebe B., Acsai K. et al. Safety and tolerability of Cariprazine in patients with schizophrenia: a pooled analysis of eight phase II/III studies // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 957–970. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S316858>
17. Masand P. S., McIntyre R. S., Cutler A. J. et al. Estimating changes in weight and metabolic parameters before and after treatment with Cariprazine: A retrospective study of electronic health records // *Clinical Therapeutics*. – 2024. – Vol. 46 (1). – Pp. 50–58. – <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.10.015>
18. Croatto G., Vancampfort D., Miola A. et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: An umbrella review of the evidence from randomised controlled trials // *Molecular Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28 (1). – Pp. 369–390. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01770-w>
19. Durgam S., Litman R.E., Papadakis K. et al. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: A proof-of-concept trial // *International clinical psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 31 (2). – Pp. 61–68. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000110>
20. Nasrallah H. A., Earley W., Cutler A.J. et al. The safety and tolerability of Cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: A post hoc pooled analysis // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17. – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1459-z>
21. Kane J. M., Zukin S., Wang Y. et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Results from an international, phase III clinical trial // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 35 (4). – Pp. 367–373. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000346>
22. Kadakia A., Dembek C., Heller V. et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: A network meta-analysis // *BMC Psychiatry*. – 2021. – Vol. 21 (1). – Art. 249. – <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03220-3>
23. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394 (10202). – Pp. 939–951. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
24. Greger J., Aladeen T., Lewandowski E. et al. Comparison of the metabolic characteristics of newer second generation antipsychotics: Brexpiprazole, Lurasidone, Aripiprazole, Cariprazine, and Iloperidone with Olanzapine as a comparator // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2021. – Vol. 41 (1). – Pp. 5–12. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001318>
25. Wu H., Sifias S., Hamza T. et al. Antipsychotic-induced weight gain: Dose-response meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophrenia Bulletin*. – 2022. – Vol. 48 (3). – Pp. 643–654. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac001>
26. Антохин Е.Ю., Васильева А.В., Антохина Р.И. Клиническая эффективность, переносимость и влияние на социальное функционирование карипразина и оланзапина при терапии больных с депрессивным синдромом, перенесших первый эпизод шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 1. – С. 11–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.60.81.002>
27. Li X.Q., Tang X.R., Li L.L. Antipsychotics cardiotoxicity: What's known and what's next // *World J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 11 (10). – Pp. 736–753. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.736>
28. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А. и др. 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. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
29. Малин Д.И., Рывкин П.В., Булатова Д.Р. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов // *Современная терапия психических расстройств*. – 2023. – № 2. – С. 48–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.69.57.006>
30. Guo L., Yu S., Yang H. et al. Effects of metabolically healthy and unhealthy obesity on prolongation of corrected QT interval // *The American Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 119 (8). – Pp. 1199–1204. – <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.12.033>
31. Park B., Lee Y.J. Metabolic syndrome and its components as risk factors for prolonged corrected QT interval in apparently healthy Korean men and women // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2018. – Vol. 12 (5). – Pp. 1298–1304. – <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.07.004>
32. Wang C.P., Hsu C.C., Hung W.C. et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) level is associated with abnormal QTc interval in patients with stable angina and chronic kidney disease // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2019. – Vol. 19. – Pp. 1–11. – <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1134-z>
12. Nasyrova R.F., Kidyayeva A.V., Shnyder N.A. Hematological Predictors of Antipsychotic-induced Metabolic Syndrome in a Female Patient with Schizophrenia: Case report // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2024. – Vol. 4 (2). – Pp. 39–46. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-2-39-46>
13. Selvan P., Devkare P., Shetty A. et al. A review on the pharmacology of Cariprazine and its role in the treatment of negative symptoms of schizophrenia // *Frontiers in Psychiatry*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1385925. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1385925>
14. Edinoff A., Ruoff M.T., Ghaffar Y.T. et al. Cariprazine to treat schizophrenia and bipolar disorder in adults // *Psychopharmacology Bulletin*. – 2020. – Vol. 50 (4). – Pp. 83–117.
15. Li S., Xu C., Hu S. et al. Efficacy and tolerability of FDA-approved atypical antipsychotics for the treatment of bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis // *European Psychiatry*. – 2024. – Pp. 1–26. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.25>
16. Barabásky Á., Sebe B., Acsai K. et al. Safety and tolerability of Cariprazine in patients with schizophrenia: a pooled analysis of eight phase II/III studies // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 957–970. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S316858>
17. Masand P. S., McIntyre R. S., Cutler A. J. et al. Estimating changes in weight and metabolic parameters before and after treatment with Cariprazine: A retrospective study of electronic health records // *Clinical Therapeutics*. – 2024. – Vol. 46 (1). – Pp. 50–58. – <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.10.015>
18. Croatto G., Vancampfort D., Miola A. et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: An umbrella review of the evidence from randomised controlled trials // *Molecular Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28 (1). – Pp. 369–390. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01770-w>
19. Durgam S., Litman R.E., Papadakis K. et al. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: A proof-of-concept trial // *International clinical psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 31 (2). – Pp. 61–68. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000110>
20. Nasrallah H. A., Earley W., Cutler A.J. et al. The safety and tolerability of Cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: A post hoc pooled analysis // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17. – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1459-z>
21. Kane J. M., Zukin S., Wang Y. et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Results from an international, phase III clinical trial // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 35 (4). – Pp. 367–373. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000346>
22. Kadakia A., Dembek C., Heller V. et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: A network meta-analysis // *BMC Psychiatry*. – 2021. – Vol. 21 (1). – Art. 249. – <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03220-3>
23. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394 (10202). – Pp. 939–951. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
24. Greger J., Aladeen T., Lewandowski E. et al. Comparison of the metabolic characteristics of newer second generation antipsychotics: Brexpiprazole, Lurasidone, Aripiprazole, Cariprazine, and Iloperidone with Olanzapine as a comparator // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2021. – Vol. 41 (1). – Pp. 5–12. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001318>
25. Wu H., Sifias S., Hamza T. et al. Antipsychotic-induced weight gain: Dose-response meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophrenia Bulletin*. – 2022. – Vol. 48 (3). – Pp. 643–654. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac001>
26. Антохин Е.Ю., Васильева А.В., Антохина Р.И. Клиническая эффективность, переносимость и влияние на социальное функционирование карипразина и оланзапина при терапии больных с депрессивным синдромом, перенесших первый эпизод шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 1. – С. 11–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.60.81.002>
27. Li X.Q., Tang X.R., Li L.L. Antipsychotics cardiotoxicity: What's known and what's next // *World J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 11 (10). – Pp. 736–753. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.736>
28. Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A. i dr. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlineniya intervala QT u pacientov s shizofreniej na fone priema antipsihotikov // *Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 2. – S. 32–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
29. Malin D.I., Ryykin P.V., Bulatova D.R. Sindrom udlinennogo intervala QT pri primenenii antipsihoticheskikh i antidepressivnykh preparatov // *Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2023. – № 2. – S. 48–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.69.57.006>
30. Guo L., Yu S., Yang H. et al. Effects of metabolically healthy and unhealthy obesity on prolongation of corrected QT interval // *The American Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 119 (8). – Pp. 1199–1204. – <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.12.033>
31. Park B., Lee Y.J. Metabolic syndrome and its components as risk factors for prolonged corrected QT interval in apparently healthy Korean men and women // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2018. – Vol. 12 (5). – Pp. 1298–1304. – <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.07.004>
32. Wang C.P., Hsu C.C., Hung W.C. et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) level is associated with abnormal QTc interval in patients with stable angina and chronic kidney disease // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2019. – Vol. 19. – Pp. 1–11. – <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1134-z>

33. Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT в психиатрии и неврологии / под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петровой. – СПб.: ДЕАН, 2024. – 592 с.
34. Friedrich M.E., Winkler D., Konstantinidis A. et al. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment: Results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013 // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020. – Vol. 23 (2). – Pp. 67–75. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz046>
35. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Шустова Л.Ю. и др. 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>
36. Клинические рекомендации «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть» / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/569_1#doc_a2 (дата обращения 25.07.2024).
37. Khatib R. Sabir F.R.N., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgraduate Medical Journal.* – 2021. – Vol. 97 (1149). – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
38. Rochester M.P., Kane A.M., Linnebur S.A. et al. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: A review of the evidence // *Therapeutic Advances in Drug Safety.* – 2018. – Vol. 9 (6). – Pp. 297–308. – <https://doi.org/10.1177/2042098618772979>
39. Shnayder N.A., Kidyayeva A.V., Vaiman E.E. et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2023. – Vol. 3 (2). – Pp. 72–119. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119>
40. Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT и развитие Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами: обзор // *Безопасность и риск фармакотерапии.* – 2024. – <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410>
41. Orsolini L., De Berardis D., Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics // *Expert Opinion on Drug Safety.* – 2020. – Vol. 19 (8). – Pp. 981–998. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1795126>
42. Hope J., Keks N. A. Cariprazine: A new partial dopamine agonist with a familiar profile // *Australasian Psychiatry.* – 2022. – Vol. 30 (3). – Pp. 382–385. – <https://doi.org/10.1177/10398562211064254>
43. CredibleMeds® – Available at: <https://crediblemeds.org/druglist> (accessed July 25, 2024).
44. Zhuravlev N. M., Shnayder N.A., Vaiman E.E. et al. Interindividual variability of anticonvulsant-induced QT prolongation risk // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2022. – Vol. 2 (1). – Pp. 22–45. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-23-45>
45. Andrade C. Practical psychopharmacology: Using a knowledge of pharmacokinetics to more rapidly stabilize patients at lower drug doses // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2022. – Vol. 83 (6). – 22f14722. – <https://doi.org/10.4088/JCP.22f14722>
46. Brouillette J., Nattel S. A practical approach to avoiding cardiovascular adverse effects of psychoactive medications // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 33 (12). – Pp. 1577–1586. – <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.09.001>
47. Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Гречкина В.В., Шнайдер Н.А. и др. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике галоперидол-индуцированного удлинения интервала QT: короткий обзор // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2024. – № 1. – С. 20–30. – <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-20-30>
48. Cernea S., Dima L., Correll C.U. et al. Pharmacological management of glucose dysregulation in patients treated with second-generation antipsychotics // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80 (17). – Pp. 1763–1781. – <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01393-x>
49. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2014. – № 1. – С. 27–36.
50. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // *Новые достижения в терапии психических заболеваний.* – М.: БИНОМ, 2002. – С. 82–94.
51. DeBattista C., Schatzberg A.F. The Black book of psychotropic dosing and monitoring // *Psychopharmacology Bulletin.* – 2024. – Vol. 54 (3). – Pp. 8–59.
52. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Карипразин: нейроэндокринные и метаболические аспекты переносимости у больных с психическими расстройствами // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 3. – С. 19–27. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.49.003>
53. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, А.Ю. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
54. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Риск-менеджмент метаболических нарушений при использовании антипсихотиков // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* – 2016. – Т. 3. – С. 85–97.
55. Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые: Электронное издание / Минздрав РФ. – М., 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2 (дата обращения 30.07.2024).
33. Lekarstvenno-inducirovannyj sindrom udlinennogo intervala QT v psihiatrii i neurologii / pod red. R.F. Nasyrovoy, N.G. Neznanova, N.A. Shnajder, M.M. Petrovoj. – SPb.: DEAN, 2024. – 592 s.
34. Friedrich M.E., Winkler D., Konstantinidis A. et al. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment: Results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013 // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020. – Vol. 23 (2). – Pp. 67–75. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz046>
35. Malin D.I., Bulatova D.R., Shustova L.Ju. i dr. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlinenija intervala QT u pacientov gorodskoj psihiatricheskoj bol'nicy // *Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv.* – 2023. – № 3. – S. 50–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.60.92.006>
36. Klinicheskie rekomendacii «Zheludochkovye narushenija ritma. Zheludochkovye tahikardii i vnezapnaja serdechnaja smert'» / Ministerstvo zdravooohranenija Rossijskoj Federacii. – 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/569_1#doc_a2 (data obrashhenija 25.07.2024).
37. Khatib R. Sabir F.R.N., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgraduate Medical Journal.* – 2021. – Vol. 97 (1149). – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
38. Rochester M.P., Kane A.M., Linnebur S.A. et al. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: A review of the evidence // *Therapeutic Advances in Drug Safety.* – 2018. – Vol. 9 (6). – Pp. 297–308. – <https://doi.org/10.1177/2042098618772979>
39. Shnayder N.A., Kidyayeva A.V., Vaiman E.E. et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2023. – Vol. 3 (2). – Pp. 72–119. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119>
40. Nasyrova R.F., Kidyayeva A.V., Petrova M.M., Shnajder N.A. Antipsihotik-inducirovannoe udlinenie intervala QT i razvitiye Torsade de Pointes u pacientov s psihicheskimi rasstrojstvami: obzor // *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* – 2024. – <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410>
41. Orsolini L., De Berardis D., Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics // *Expert Opinion on Drug Safety.* – 2020. – Vol. 19 (8). – Pp. 981–998. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1795126>
42. Hope J., Keks N. A. Cariprazine: A new partial dopamine agonist with a familiar profile // *Australasian Psychiatry.* – 2022. – Vol. 30 (3). – Pp. 382–385. – <https://doi.org/10.1177/10398562211064254>
43. CredibleMeds® – Available at: <https://crediblemeds.org/druglist> (accessed July 25, 2024).
44. Zhuravlev N. M., Shnayder N.A., Vaiman E.E. et al. Interindividual variability of anticonvulsant-induced QT prolongation risk // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2022. – Vol. 2 (1). – Pp. 22–45. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-23-45>
45. Andrade C. Practical psychopharmacology: Using a knowledge of pharmacokinetics to more rapidly stabilize patients at lower drug doses // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2022. – Vol. 83 (6). – 22f14722. – <https://doi.org/10.4088/JCP.22f14722>
46. Brouillette J., Nattel S. A practical approach to avoiding cardiovascular adverse effects of psychoactive medications // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 33 (12). – Pp. 1577–1586. – <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.09.001>
47. Nasyrova R.F., Kidyayeva A.V., Grechkina V.V., Shnajder N.A. i dr. Personalizirovannyj podhod k prognozirovaniju i profilaktike galoperidol-inducirovannogo udlinenija intervala QT: korotkij obzor // *Farmakogenetika i farmakogenomika.* – 2024. – № 1. – S. 20–30. – <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-20-30>
48. Cernea S., Dima L., Correll C.U. et al. Pharmacological management of glucose dysregulation in patients treated with second-generation antipsychotics // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80 (17). – Pp. 1763–1781. – <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01393-x>
49. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoj terapii shizofrenii // *Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv.* – 2014. – № 1. – S. 27–36.
50. Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. Cravnitel'naja jeffektivnost' i perenosimost' novogo pokolenija antipsihoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenij shizofrenii (meta-analiz original'nyh issledovanij olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola) // *Novye dostizhenija v terapii psihicheskikh zabojevanij.* – M.: BINOM, 2002. – S. 82–94.
51. DeBattista C., Schatzberg A.F. The Black book of psychotropic dosing and monitoring // *Psychopharmacology Bulletin.* – 2024. – Vol. 54 (3). – Pp. 8–59.
52. Gorobec L.N., Litvinov A.V. Kariprazin: nejroendokrinnnye i metabolicheskie aspekty perenosimosti u bol'nyh s psihicheskimi rasstrojstvami // *Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv.* – 2020. – № 3. – S. 19–27. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.49.003>
53. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je. Psihofarmakoterapija shizofrenii // *Psihiatrija: nacional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, A.Ju. Aleksandrovsogo. – M.: GJeOTAR-Media, 2018. – S. 299–328.
54. Mazo G.Je., Kibitov A.O. Risk-menedzhment metabolicheskikh narushenij pri ispol'zovanii antipsihotikov // *Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behтерева.* – 2016. – Т. 3. – S. 85–97.
55. Shizofrenija. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye: Jelektronnoe izdanie / Minzdrav RF. – M., 2021. – 134 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2 (data obrashhenija 30.07.2024).

Отдаленные последствия психотерапии в подростковом возрасте: минимизация потенциальных рисков

М.Ю. Попов

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

РЕЗЮМЕ

Имеющиеся нейробиологические и экспериментальные данные указывают на то, что применение психотерапевтических средств в подростковом возрасте может изменять траектории нормального, генетически детерминированного развития мозговых структур. Цель работы — рассмотреть возможные фармакотерапевтические подходы, направленные на минимизацию риска негативного влияния психотерапии в подростковом возрасте на нейроонтогенез. Критически важная роль моноаминовых систем в развитии центральной нервной системы определяют потенциальные риски, связанные с применением препаратов моноаминергического действия. Результаты клинических исследований свидетельствуют о различиях в эффективности, переносимости и безопасности этих препаратов при их применении у пациентов подросткового и взрослого возраста, что в наибольшей степени относится к антидепрессантам, которые у пациентов младше 18 лет могут повышать суицидальный риск, а по эффективности (особенно при терапии депрессии) лишь незначительно превосходят плацебо. В соответствии с этими данными в статье обоснованы общие принципы назначения психотерапевтических средств в подростковом возрасте: ограниченное использование антидепрессантов в качестве терапии первой линии; при необходимости применения антидепрессантов — приоритетный выбор селективных ингибиторов обратного захвата серотонина; минимизация продолжительности применения антидепрессантов и антипсихотиков; допустимость длительного назначения нормотимиков (при клинической необходимости и хорошей переносимости); отказ от использования заведомо низких дозировок и необоснованно медленной титрации. Оценка соотношения риск/польза психотерапии в подростковом возрасте представляет особую сложность. С одной стороны, появляются дополнительные риски (метаболические, эндокринные, репродуктивные, «нейроонтогенетические»), связанные с приемом препаратов в период интенсивного (нейро)физиологического развития, с другой — высокая нейропластичность развивающегося мозга позволяет рассматривать подростковый возраст как уникальное «окно возможностей» с позиций потенциальной результативности терапевтических вмешательств, включая предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания. Необходимы исследования долгосрочной эффективности и безопасности психотерапевтических средств при лечении подростков с различными психическими расстройствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подростковый возраст, психотерапия, соотношение риск/польза, развитие центральной нервной системы, риски метаболических нарушений

КОНТАКТ: Попов Михаил Юрьевич, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Попов М.Ю. Отдаленные последствия психотерапии в подростковом возрасте: минимизация потенциальных рисков // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3. — С. 58–69. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.65.78.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Long-Term Consequences of Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Minimizing Potential Risks

M.Yu. Popov

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

SUMMARY

Available neurobiological and experimental data suggest that psychopharmacological drugs administered during adolescence can change the trajectories of normal, genetically determined neurodevelopment. The aim of this paper is to review pharmacotherapeutic approaches aimed at minimizing the neurodevelopmental risks associated with psychopharmacological treatment of adolescents. The critical role of monoamine systems in neurodevelopment suggests potential risks associated with the use of monoaminergic drugs. Clinical studies demonstrate differences in the efficacy, tolerability and safety of those drugs between adolescents and adults. Most of these differences relate to antidepressants, which in young patients may increase suicidality while reducing depression symptoms only slightly comparing to placebo. Accordingly, the following general principles of psychopharmacological treatment of adolescents are justified: limited use of antidepressants as first-line treatment; the choice of selective serotonin reuptake inhibitors, if antidepressants are needed; reducing the duration of treatment with antidepressants and antipsychotics; permissibility of the long-term treatment with mood stabilizers (if clinically relevant and well-tolerated); avoiding underdosing and unreasonably slow up-titration. Assessment of the risk/benefit ratio of psychopharmacological treatment in adolescents is very complex. Exposure to medications during the period of vast (neuro) physiological changes introduces additional risks (metabolic, endocrine, reproductive, neurodevelopmental). Conversely, due to high neuroplasticity of the developing brain, adolescence can be considered as a unique “window of opportunity” for effective therapeutic interventions including prevention of further progression of the disorder. Studies evaluating long-term efficacy and safety of psychopharmacological drugs in the treatment of various psychiatric disorders in adolescents are needed.

KEYWORDS: adolescence, psychopharmacological treatment, risk/benefit ratio, neurodevelopment, metabolic risks

CONTACT: Popov Mikhail Yurievich, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

CITATION: Popov M.Yu. Long-Term Consequences of Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Minimizing Potential Risks // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. — Pp. 58–69. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.65.78.006 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

FUNDING: The study was performed within the framework of the state task of V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024–2026 years (XSOZ 2024 0012).

Введение

На протяжении последних десятилетий наблюдается значительный рост частоты назначения психофармакологических препаратов, в первую очередь антидепрессантов, пациентам подросткового возраста [1–3]. Недавняя пандемия коронавирусной инфекции, усугубив проблемы в области психического здоровья во всех возрастных группах [4, 5], привела к значимому увеличению объема психофармакотерапии (ПФТ) по сравнению с «доковидным» уровнем именно у подростков [6, 7]. Эти обстоятельства привлекают дополнительное внимание к вопросам безопасности психофармакологических средств в подростковом возрасте [8–10].

В последнее время в ряду побочных эффектов ПФТ в фокусе наиболее часто оказываются метаболические нарушения [11–13]. Помимо непосредственного влияния на растущий организм подростка, метаболические нарушения сопряжены с риском отдаленных последствий, включая формирование кардиологической и эндокринной патологии [14, 15], которая, в свою очередь, вносит существенный вклад в причины сокращения ожидаемой продолжительности жизни пациентов с психическими расстройствами по сравнению с общей популяцией [16, 17].

Побочные эффекты ПФТ в отношении центральной нервной системы (ЦНС) также могут иметь как непосредственный, так и отсроченный характер. При этом отдаленные последствия для ЦНС исследованы значительно меньше, особенно в возрастном аспекте. Даже для столь хорошо, казалось бы, изученного феномена, как поздняя дискинезия, отсутствует единое мнение о том, кто в большей степени подвержен риску ее развития — взрослые пациенты или подростки [18, 19]. Практически без внимания остаются вопросы, связанные с влиянием психофармакологических средств на нормальное развитие ЦНС, что вызывает удивление с учетом все более широкого применения этих средств в подростковом возрасте — на фоне активно протекающих процессов структурного и функционального развития головного мозга.

С позиций доказательной медицины оценить риски, связанные с применением определенных классов препаратов или отдельных соединений, на сегодняшний день не представляется возможным. Вместе с тем имеющиеся нейробиологические и экспериментальные данные указывают на то, что фармакогенное воздействие способно изменять траектории нормального, генетически детерминированного развития мозговых структур [20]. И пока неблагоприятное влияние психофармакологических препаратов на нормальное развитие ЦНС не будет исключено результатами доказательных исследований (что на практике представляется трудноосуществимым), актуальной задачей остается разработка подходов к снижению потенциальных рисков (без ущерба для эффективности лечения).

Цель настоящей работы — рассмотреть возможные фармакотерапевтические подходы, направленные на минимизацию риска негативного влияния ПФТ в подростковом возрасте на нейроонтогенез.

В соответствии с целью в статье проанализированы клинические данные об эффективности, переносимости и безопасности основных классов психофармакологических средств у подростков по сравнению со взрослыми, представлены и обоснованы возможные подходы к снижению риска отдаленных последствий ПФТ, сформулированы общие принципы применения психофармакологических препаратов в подростковом возрасте.

Методы

Поиск релевантных литературных источников проводился в двух электронных базах данных: MEDLINE (доступ через PubMed) и eLibrary. Для формулировки поисковых запросов вначале был выделен ряд основных понятий: *подростковый возраст, ПФТ, эффективность и безопасность лечения, отдаленные последствия, развитие нервной системы*. Далее эти понятия были расширены за счет синонимов, что позволило сформировать перечень ключевых слов (поисковых терминов). Для объединения поисковых терминов при формулировке поисковых запросов были использованы логические операторы.

После скрининга идентифицированных литературных источников (просмотр названий и аннотаций) были отобраны публикации, содержащие данные об эффективности, переносимости и безопасности ПФТ в подростковом возрасте, при этом предпочтение отдавалось метаанализам, а при их отсутствии — рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ). Кроме того, при подготовке настоящей работы были использованы ссылки на результаты релевантных экспериментальных исследований, а также другие данные, связанные с темой настоящей работы. В общей сложности в работе использовано 83 литературных источника, из них 16 метаанализов, 16 клинических исследований, 10 экспериментальных исследований, 31 обзор и 10 прочих публикаций. Результаты анализа литературных данных представлены в формате нарративного обзора.

Эффективность, переносимость и безопасность ПФТ у подростков

В связи с выраженностью физиологических (в том числе нейрофизиологических) различий между подростками и взрослыми возникает вопрос, насколько эти различия влияют на «чувствительность» к ПФТ. Иными словами, имеются ли различия между пациентами подросткового и взрослого возраста в эффективности, переносимости и безопасности психофармакологических средств? Исследований, в которых напрямую сравниваются эффекты препаратов у подростков и взрослых, практически не проводится, поэтому для ответа на этот вопрос приходится опираться на данные, полученные отдельно в каждой из возрастных групп. Ниже приведены данные метаанализов, обобщающих результаты клинических исследований основных классов психофармакологических средств у лиц младше 18 лет, в сопоставлении с данными, полученными у взрослых пациентов.

Антидепрессанты

Результаты метаанализов указывают на меньшую эффективность антидепрессантов при эпизодах рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) у пациентов младше 18 — по сравнению по взрослыми. Так, в каждом из двух метаанализов, один из которых обобщал результаты 34 клинических исследований (5 260 пациентов, 14 антидепрессантов) [21], а второй — 71 исследования (9 510 участников, 16 антидепрессантов, 7 психотерапевтических интервенций, 5 комбинаций фармако- и психотерапии) [22], статистически значимое превосходство в эффективности над плацебо было выявлено только у одного из всех препаратов (флуоксетина) при отсутствии каких-либо преимуществ антидепрессантов по сравнению с психотерапией [22]. Трициклические соединения (амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин) уступали по эффективности плацебо, хотя и статистически незначимо [22]. По результатам другого метаанализа (26 исследований, 5 750 пациентов с РДР младше 18 лет, 10 препаратов), антидепрессанты, по заключению авторов, вызывали лишь «небольшое и незначимое» уменьшение симптомов депрессии, при этом лишь флуоксетин, сертралин, эсциталопрам и дулоксетин превосходили плацебо [23]. Полученные данные контрастируют с результатами исследований во взрослом возрасте, метаанализ которых (522 исследования, 116 477 пациентов с РДР старше 18 лет, 21 препарат) подтверждает превосходство всех антидепрессантов над плацебо по эффективности [24].

По данным еще одного метаанализа (36 исследований, 6 778 пациентов младше 18 лет), различия в эффективности между антидепрессантами и плацебо были более выражены при тревожных расстройствах, чем при депрессивных — за счет большего плацебо-эффекта при депрессии [25]. Интересно, что у пациентов младше 18 лет, в отличие от взрослых, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) оказывали при тревожных расстройствах более быстрый и более выраженный эффект, чем ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) [26].

При сравнении переносимости и безопасности антидепрессантов у подростков и взрослых наибольшие опасения вызывает усиление суицидальных мыслей и суицидального поведения у лиц молодого возраста [27]. Результаты метаанализов подтверждают обоснованность этих опасений, причем вне зависимости от нейрохимической активности препаратов: усиление суицидальности показано и для ИОЗСН [21, 22], и для СИОЗС [23]. По данным крупного метаанализа (70 исследований, 18 526 пациентов, 5 антидепрессантов), если у взрослых пациентов не отмечалось значимого увеличения риска суицидов при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо, то у детей и подростков риск суицида (так же, как и риск гетероагрессии) удваивался [28]. Также имеются данные о более высоком риске развития антидепрессант-индуцированной мании у пациентов младше 18 — по сравнению со взрослыми [29, 30]. Кроме того, показано, что при длительном приеме антидепрессантов риск формирования метаболического синдрома у подростков и молодых взрослых выше, чем у взрослых [31].

Антипсихотики

Эффективность применения антипсихотических препаратов при психических расстройствах у пациентов младше 18 лет, включая шизофрению и биполярное аффективное расстройство (БАР), подтверждена результатами нескольких метаанализов [32–35]. Данные о различиях между подростками и взрослыми пациентами в эффективности антипсихотиков отсутствуют [36]. Так, при шизофрении, по данным одного из метаанализов (537 исследований, 25 из которых включали лиц младше 18 лет, 76 382 пациента, 34 препарата), эффективность антипсихотических средств у пациентов младше 18 лет значимо не отличалась от таковой у взрослых [34]. Как и у взрослых, клозапин превосходил другие антипсихотики по эффективности, между остальными препаратами не было выявлено значимых различий [32]. При этом, как и в случае с антидепрессантами, число проведенных РКИ у пациентов младше 18 лет значительно меньше, чем у взрослых, для ряда антипсихотиков доказательства эффективности у подростков отсутствуют [35].

Переносимость антипсихотиков в подростковом возрасте в целом хуже, чем у взрослых: показано, что пациенты младше 18 лет подвержены большему риску развития побочных эффектов, в том числе экстрапирамидных, нейроэндокринных и метаболических [13, 37, 38].

Нормотимики

К этому классу препаратов принято относить соли лития и некоторые антиконвульсанты. Нормотимики давно применяются в качестве средств базовой терапии при БАР [39, 40]. Эффективность лития при БАР у пациентов младше 18 лет подтверждена результатами РКИ [41]. Эффективность антиконвульсантов (вальпроевой кислоты, карбамазепина) у подростков с БАР продемонстрирована в основном в открытых клинических исследованиях [42, 43]. Недостаточное количество РКИ крайне затрудняет сравнение эффективности и переносимости нормотимиков у пациентов подросткового возраста и взрослых. Несмотря на известную способность ряда нормотимиков вызывать увеличение массы тела, результаты метаанализа (19 исследований, 684 пациента с БАР младше 18 лет, 24 препарата) показали, что применение нормотимиков в комбинации с антипсихотиками приводило к большей прибавке веса по сравнению с терапией одним или двумя нормотимиками, но не по сравнению с антипсихотической монотерапией [44].

В целом результаты клинических исследований основных классов психофармакологических средств (антидепрессанты, антипсихотики и нормотимики) подтверждают различия в эффективности, переносимости и безопасности их применения у пациентов подросткового и взрослого возраста. В наибольшей степени это относится к антидепрессантам, которые у пациентов младше 18 лет могут повышать суицидальный риск, а по эффективности (особенно при терапии депрессивных расстройств) ненамного превосходят плацебо.

Фармакотерапевтические подходы к снижению потенциальных рисков

Адекватность любой фармакотерапии определяется прежде всего тремя критериями: выбором препарата, дозой препарата и продолжительностью лечения. В соответствии с этими критериями ниже представлены возможные подходы к назначению психофармакологических средств в подростковом возрасте, направленные на минимизацию потенциальных рисков для нейроонтогенеза и основанные на фармакодинамических эффектах трех основных классов препаратов (антидепрессанты, антипсихотики, нормотимики) с учетом нейробиологических, экспериментальных и клинических данных.

Выбор препарата

Критически важное значение моноаминовых систем для нейроонтогенеза [45, 46] указывает на риски, сопряженные с фармакогенным воздействием на моноаминергическую передачу [47]. Результаты экспериментальных исследований говорят о том, что более высокие риски могут быть связаны с применением моноаминопозитивных средств по сравнению с моноаминонегативными [20]. Исходя из этого в числе наиболее «опасных» препаратов оказываются антидепрессанты. С учетом клинических данных (недостаточная эффективность, усиление суицидальных тенденций, метаболические побочные эффекты) соотношение риск/польза свидетельствует против широкого использования антидепрессантов у подростков, особенно при депрессивных расстройствах, при которых основной альтернативой являются психосоциальные интервенции [48].

Известно, что класс антидепрессантов гетерогенен по фармакодинамическим эффектам [49, 50]. Хотя все антидепрессанты повышают функциональную активность моноаминергической передачи, имеются различия между препаратами по степени избирательности нейрхимического действия и его направленности на определенные моноаминовые системы [51]. При этом, как показывают экспериментальные данные, воздействие одной и той же направленности в разные возрастные периоды может приводить к разным последствиям: самый ранний этап постнатального онтогенеза, по-видимому, более уязвим к усилению серотонинергической передачи, а условно подростковый период — к повышению катехоламинергической (особенно дофаминергической) нейротрансмиссии [52, 53]. Показано, что фармакогенное повышение функциональной активности дофаминергической передачи у лабораторных животных условно подросткового возраста вызывает у них долгосрочные поведенческие изменения в виде усиления агрессии [52]. Соответственно, при необходимости назначения антидепрессивной терапии в подростковом возрасте предпочтительным выглядит выбор препаратов с избирательной серотонинергической активностью, т. е. СИОЗС, что согласуется с имеющимися клиническими данными [54, 55].

Следует учитывать, что представители СИОЗС не идентичны по «спектру» нейрхимической актив-

ности. В частности, флуоксетин — единственный препарат из этой группы, значимо повышающий внеклеточную концентрацию дофамина в префронтальной коре [56], т. е. обладающий дофаминопозитивной активностью, что может повышать риски отдаленных последствий. Показано, что введение флуоксетина лабораторным животным на этапе постнатального онтогенеза, условно соответствующем подростковому возрасту, вызывает у них долгосрочные поведенческие нарушения [57].

Потенциальное влияние усиления катехоламинергической передачи на нейроонтогенез косвенно подтверждается последствиями применения психостимуляторов — препаратов, усиливающих дофамин и норадренергическую нейротрансмиссию. Показана связь между приемом психостимуляторов подростками (как с терапевтической, так и рекреационной целью) и повышенной агрессивностью во взрослом возрасте [58, 59]. Психостимуляторы, широко назначаемые во многих странах для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), в Российской Федерации по этому показанию не используются. Вместе с тем данные о последствиях их приема в подростковом возрасте можно в определенной степени экстраполировать на атомоксетин, также применяемый для терапии СДВГ. Хотя, в отличие от психостимуляторов, атомоксетин селективно ингибирует обратный захват норадреналина [60], в префронтальной коре он повышает концентрацию не только норадреналина, но и дофамина [61], вероятно, за счет того, что пресинаптический захват дофамина осуществляется в этой области преимущественно транспортером норадреналина [62].

Антипсихотические препараты оказывают моноаминонегативный эффект, который, по-видимому, менее «опасен» для нейроонтогенеза. Вместе с тем имеются экспериментальные данные, указывающие на определенные риски. Так, введение антагонистов D₂-дофаминовых рецепторов лабораторным животным на этапе онтогенеза, условно соответствующем подростковому возрасту, приводило к формированию у взрослых особей нейробиологических изменений, сопровождавшихся «тревожным» поведением в лабораторных тестах [63]. Интересно, что у человека полиморфизмы гена D₂-дофаминового рецептора, определяющие более низкие уровни его экспрессии, также ассоциированы с тревогой [64].

Аналогично антидепрессантам, антипсихотики различаются между собой по фармакодинамическим эффектам, в первую очередь по «широте» связывания с различными типами нейрхимических рецепторов, а также по внутренней активности лиганд-рецепторного комплекса. Препараты, обладающие внутренней активностью (частичные агонисты), принято объединять в группу антипсихотиков третьего поколения (арипипразол, брекспипразол, карипразин).

На первый взгляд, именно с этой группой препаратов связаны наибольшие риски негативного влияния на нейроонтогенез — в силу способности частичных агонистов повышать функциональную активность дофаминергической передачи. Действительно, назначение этих препаратов, как известно, может сопровождаться гиперактивацией вплоть до экзacerbации психоза. Однако подобный «сценарий», как правило,

ведет к быстрой отмене препарата, поэтому вероятность формирования длительного и выраженного «гипердофаминергического» состояния не столь велика. В целом действие частичных агонистов представляется более «физиологичным» по сравнению со всеми остальными антипсихотиками, оказывающими полный антагонистический эффект, «не предусмотренный» природой (не существует физиологических механизмов регуляции нейротрансмиссии посредством блокады рецепторов эндогенными лигандами). Считается, что частичные агонисты способны «стабилизировать» функциональную активность синаптической передачи, приближая ее к нормальному уровню [51]. Соответственно, их влияние на физиологические процессы развития головного мозга теоретически должно быть минимальным [65]. Кроме того, к преимуществам антипсихотиков третьего поколения относится относительно низкий риск развития экстрапирамидных нарушений, гиперпролактинемии, прибавки веса и метаболического синдрома [13, 38].

Антипсихотики, обладающие относительно селективным дофаминоблокирующим действием (сульпирид, флюанксол и пр.), также могут оказывать активирующий эффект, особенно в низких дозах. В основе этого эффекта, по-видимому, лежит «парадоксальное» усиление дофаминергической передачи, опосредуемое пресинаптическими механизмами (подробнее см. ниже — в разделе о дозировании препаратов). По сравнению с частичными агонистами, препараты данной группы обладают более выраженными неврологическими и нейроэндокринными побочными эффектами [33, 66], к которым, как отмечалось, подростки более чувствительны, чем взрослые [37].

Антипсихотики с широким спектром нейрохимической активности (в частности, клозапин и оланзапин) отличаются наиболее высоким риском увеличения веса и формирования метаболического синдрома [13], что ограничивает их применение в подростковом возрасте. К тому же указанные препараты повышают концентрацию дофамина в префронтальной коре [67], что может быть связано с дополнительными рисками для нейроонтогенеза.

Неоднородность класса антипсихотиков по потенциальному влиянию на нейроонтогенез подтверждается результатами экспериментальных исследований. Показаны существенные различия в нейробиологических и поведенческих последствиях введения лабораторным животным условно подросткового возраста одного из трех атипичных антипсихотиков (оланзапин, рисперидон или арипипразол) [68, 69]. Препараты оказывали разные эффекты на уровень экспрессии дофаминового транспортера, дофаминовых рецепторов и ферментов, участвующих в обмене дофамина [68], при этом наименьшие отдаленные поведенческие последствия (которые оценивали в различных лабораторных тестах) вызывал антипсихотик третьего поколения арипипразол [69].

Нормотимики, несмотря на известную тератогенность [70], не имеют доказательств негативного влияния на нейроонтогенез при постнатальной экспозиции. В отличие от эффектов предыдущих препаратов (антидепрессантов, психостимуляторов, антипсихотиков), терапевтические эффекты нормотимиков

не связаны с воздействием на моноаминовые системы. Механизм действия лития включает модуляцию системы вторичных внутриклеточных посредников, ингибирование киназы гликогенсинтазы-3 β , влияние на нейротрофические факторы [71]. Антиконвульсанты воздействуют на ионные каналы на клеточной мембране, стабилизируя электрическую активность нейронов [51]. Отсутствие у лития и антиконвульсантов значимой синаптотропной активности исключает центральные и периферические нежелательные эффекты, связанные с непосредственным изменением тонуса тех или иных нейротрансмиттерных систем. Все это подтверждает обоснованность применения нормотимиков при различной психической патологии. Выбор конкретного нормотимика в подростковом возрасте определяется общими принципами их назначения и особенностями отдельных препаратов. В частности, использование лития ограничивается узостью «терапевтического окна», необходимостью регулярного контроля плазменной концентрации и ее лабильностью в зависимости от множества факторов, а назначение препаратов вальпроевой кислоты девушкам крайне нежелательно ввиду репродуктивной токсичности.

Доза препарата

Консолидированное мнение, транслируемое клиническими рекомендациями и руководствами, сводится к использованию минимальных дозировок и медленной титрации у пациентов младше 18 лет — в соответствии с известным принципом “*start low, go slow*” (дословно «начинай низко, двигайся медленно») [48, 72, 73]. Возведение данного принципа в абсолют вызывает ряд опасений.

Во-первых, хотя основные специфические эффекты антидепрессантов и антипсихотиков не рассматриваются как дозозависимые [74, 75], индивидуальные различия в дозировках, вызывающих терапевтический ответ, могут быть значительными. Поэтому в ряде случаев использование низких доз не способно привести к развитию ожидаемого эффекта, что может увеличивать продолжительность терапии и приводить к необоснованным сменам препаратов.

Во-вторых, в отличие от антидепрессантов и антипсихотиков, основные терапевтические эффекты психофармакологических средств других классов напрямую зависят от применяемой дозы. К числу подобных препаратов относятся снотворные и анксиолитики бензодиазепиновой структуры (не используемые в качестве средств базовой терапии психических расстройств у лиц младше 18 лет), а также нормотимики. В этой связи рациональная тактика применения последних предполагает использование эффективных (при необходимости — высоких) дозировок, ограничиваемых «сверху» лишь переносимостью (как у взрослых, так и у подростков).

В-третьих, выше отмечалось, что ряд антипсихотиков (в первую очередь препараты с относительно избирательным антидофаминовым действием, такие как сульпирид, флюанксол и пр.) в низких дозах могут вызывать усиление дофаминергической нейротрансмиссии. Дело в том, что в соответствии с механизмами

регуляции синаптической передачи, пресинаптическое окончание можно рассматривать как приоритетную мишень действия активной молекулы, регулирующую мощность выброса синаптического пула медиаторов [74, 76]. При блокаде пресинаптического ауторецептора выброс передатчика увеличивается, и если те же рецепторы локализованы постсинаптически, то от числа молекул (т. е. дозы) антагониста может зависеть направленность результирующего эффекта. Тем самым низкие дозировки антипсихотика способны усилить активность дофаминергической передачи (за счет недостаточной блокады постсинаптических рецепторов), что в подростковом возрасте, как отмечалось выше, может повышать риски негативных последствий. Более высокие дозы обеспечивают стабильную блокаду постсинаптических рецепторов (несмотря на усиленный выброс дофамина из пресинаптических окончаний), не приводя к усилению дофаминергической нейротрансмиссии. Сказанное во многом справедливо и в отношении частичных агонистов дофаминовых рецепторов, с увеличением дозы которых вероятность развития дофаминопозитивного эффекта уменьшается.

В-четвертых, в соответствии с вышеизложенным тактика медленной титрации может сопровождаться изменением направленности нейрохимических и клинических эффектов препарата по мере наращивания дозировки. К тому же излишне медленное повышение дозы увеличивает продолжительность ПФТ и отдаляет развитие терапевтического ответа. Медленного титрования требуют очень немногие препараты — в подобных случаях это указано в официальной инструкции (например, ламотриджин). Для большинства современных психофармакологических средств более обоснованным представляется либо их назначение сразу в терапевтической дозе, либо быстрое наращивание дозировки (в течение нескольких дней — для оценки индивидуальной переносимости).

Продолжительность терапии

Специфическое терапевтическое действие большинства психофармакологических препаратов развивается не сразу, а лишь через несколько недель после начала их приема [77, 78]. Латентный период в развитии терапевтического эффекта, по-видимому, определяется временем, необходимым для формирования «лекарственного гомеостаза» — устойчивого функционального состояния, являющегося следствием адаптивных нейропластических изменений в ответ на фармакогенное вмешательство [79].

Антидепрессанты и антипсихотики изменяют функциональную активность моноаминергической передачи, связываясь со своими молекулярными мишенями (рецепторами, транспортерами) [51, 74]. Однако воздействие препарата на первичную молекулярную мишень — лишь начальный этап в формировании его биологического эффекта, запускающий в постсинаптическом нейроне каскад нейрохимических реакций и инициирующий медленные клеточные ответы, вероятно, опосредуемые изменениями экспрессии генов [51]. В результате изменяется функционирование и взаимодействие нейронов в составе локальных

нейронных сетей, что приводит к функциональной реорганизации (диссоциации) межсетевых взаимодействий, которая, по-видимому, и служит основой формирования терапевтических эффектов [79]. Соответственно, для достижения и сохранения терапевтического ответа продолжительность терапии должна обеспечивать длительное поддержание «лекарственного гомеостаза». Но для минимизации рисков и предотвращения возможных отдаленных последствий необходимо, напротив, избегать устойчивых нейрохимических изменений, сопряженных с длительной ПФТ. Очевидно, что на практике ограничиться краткосрочным назначением антидепрессантов или антипсихотиков возможно далеко не всегда. Важно принимать меры, направленные на предотвращение «затягивания» терапии (избегать использования заведомо низких дозировок и неоправданно длительной титрации, регулярно оценивать необходимость продолжения лечения и т. п.).

Нормотимики требуют сопоставимого времени для развития тимостабилизирующего эффекта — от нескольких недель [80]. Вероятно, этот эффект также является результатом фармакогенно индуцированных нейропластических процессов [81]. Однако в отличие от антидепрессантов и антипсихотиков, нормотимики не изменяют функциональную активность моноаминергической передачи и, по-видимому, не оказывают диссоциативного влияния на «работу» нейронных сетей. Исходя из этого можно полагать, что степень риска отдаленных последствий для ЦНС скорее всего не связана напрямую с продолжительностью приема нормотимиков, и с этих позиций их длительное назначение в подростковом возрасте вполне допустимо (при отсутствии ограничений, связанных с другими аспектами безопасности).

Общие принципы применения психофармакологических средств в подростковом возрасте

Обозначенные фармакотерапевтические подходы можно свести к нескольким общим принципам:

- ограниченное использование антидепрессантов в качестве терапии первой линии;
- при необходимости применения антидепрессантов — приоритетный выбор СИОЗС;
- минимизация продолжительности применения антидепрессантов и антипсихотиков с регулярной оценкой необходимости дальнейшего лечения;
- допустимость длительного назначения нормотимиков (при клинической необходимости и хорошей переносимости);
- отказ от использования заведомо низких дозировок и необоснованно медленной титрации.

Обсуждение

Практика назначения психофармакологических средств подросткам во многом определяется регуляторными ограничениями: 1) значительная часть препаратов противопоказана до 18-летнего возраста; 2) инструкции по применению ряда лекарственных

средств содержат указания на особые диапазоны дозирования для пациентов младше 18 лет. При отсутствии подобных указаний «взрослые» дозировки все равно обычно корректируются в сторону снижения. В остальном принципы ПФТ экстраполируются из взрослой практики. Однако необходимо учитывать следующее:

- головной мозг подростка отличается «незрелостью» и неравномерностью развития анатомических структур и нейрохимических систем, являющихся мишенями ПФТ, что определяет различия в эффективности, переносимости и безопасности психофармакологических препаратов у пациентов подросткового и взрослого возраста;
- ПФТ в подростковом возрасте, в период интенсивного физиологического развития, сопряжена с дополнительными рисками, включая потенциальное влияние на нейроонтогенез.

В соответствии с этими положениями в настоящей работе обоснованы возможные подходы к снижению рисков негативных последствий ПФТ для нейроонтогенеза. Обобщая предложенные подходы, можно выделить две стратегии, направленные на минимизацию потенциальных рисков и повышение долгосрочной безопасности ПФТ в подростковом возрасте.

Одна из этих стратегий заключается в снижении общей экспозиции ПФТ. Как отмечалось выше, стандартной рекомендацией при лечении пациентов младше 18 лет является использование минимальных дозировок и медленной титрации — с целью улучшения переносимости и приверженности [48, 72, 73]. Казалось бы, снижение дозировки должно оказывать положительное влияние и на степень риска отдаленных последствий ПФТ благодаря уменьшению общей экспозиции (которая зависит от продолжительности лечения и от дозы). Однако для минимизации риска негативных последствий намного более важным представляется уменьшение продолжительности ПФТ, а не снижение дозы. Устойчивый «лекарственный гомеостаз», формирующийся в результате длительного приема препаратов, с одной стороны, является необходимым условием для развития терапевтических эффектов, с другой — повышает риски для нейроонтогенеза. Использование минимальных дозировок может снижать эффективность ПФТ и увеличивать ее продолжительность, повышая тем самым риск неблагоприятных последствий. Тактика необоснованно медленной титрации ведет к еще большему росту продолжительности лечения, увеличивая общую экспозицию.

Вторая стратегия состоит в дифференцированном выборе психофармакологических средств с учетом потенциального риска отдаленных последствий. Как отмечалось выше, в подростковом возрасте, критически важном периоде развития головного мозга, наибольшие риски для нейроонтогенеза, вероятно, связаны с препаратами, повышающими функциональную активность катехоламинергической нейротрансмиссии [52]. К числу подобных препаратов относится прежде всего ряд антидепрессантов: ИОЗСН, трициклические соединения (кроме кломипрамина) и с долей условности — флуоксетин.

В Российской Федерации все они противопоказаны пациентам младше 18 лет (трициклические антидепрессанты используются при детском энурезе в дозах, обеспечивающих периферическое холинолитическое действие). Тем не менее распространенная практика назначения препаратов *off-label* заставляет еще раз подчеркнуть нецелесообразность применения перечисленных антидепрессантов у подростков в качестве средств базовой терапии.

Меньшие риски для развития и дальнейшего функционирования ЦНС, вероятно, связаны с СИОЗС, не повышающими (за исключением флуоксетина) концентрацию катехоламинов в префронтальной коре. По сравнению с антидепрессантами антипсихотики, по-видимому, «безопаснее» для нейроонтогенеза, хотя теоретически характер и выраженность отдаленных последствий при применении разных препаратов и даже разных доз одного и того же препарата могут существенно различаться. Наименьшие риски в ряду основных классов психофармакологических средств, вероятно, связаны с нормотимиками ввиду отсутствия у них значимого влияния на моноаминовые системы. Подобный рейтинг «нейроонтогенетической безопасности», безусловно, должен быть подтвержден данными доказательных исследований. Ранжирование препаратов внутри каждого класса позволило бы учитывать риски негативного влияния на нейроонтогенез в числе прочих рисков (метаболических, нейроэндокринных, экстрапиримидных, репродуктивных) для более полной оценки «индивидуального» профиля безопасности препарата и выбора адекватного лекарственного пособия в конкретной клинической ситуации.

Ограничения

Во-первых, сформулированные в настоящей работе положения во многом основаны на результатах экспериментальных исследований. Очевидно, что данные, полученные на лабораторных животных, не могут быть в полной мере экстраполированы на пациентов. Особенно это касается возрастных аспектов — в силу отсутствия четкого параллелизма в постнатальном онтогенетическом развитии у лабораторных животных и человека. Следует также учитывать, что регистрируемые в эксперименте нейробиологические и поведенческие изменения отражают последствия введения препаратов «психически здоровым» животным, тогда как назначение фармакотерапии пациентам проводится в условиях сформированной психической патологии, где ПФТ может компенсировать имеющиеся дисфункции, в том числе значимые для нейроонтогенеза.

Во-вторых, при отсутствии доказательных данных о последствиях влияния ПФТ на нейроонтогенез и об их связи с определенными препаратами, классами препаратов или терапевтическими схемами, фармакотерапевтические подходы к минимизации потенциальных рисков могут быть представлены лишь в самом общем виде.

В-третьих, указанные подходы обоснованы с позиции фармакодинамических эффектов препаратов. Между тем принципы рациональной лекарственной

терапии предполагают обязательный учет не только фармакодинамических, но и фармакокинетических параметров, имеющих сопоставимую клиническую значимость. Например, длительный период полувыведения лекарственного средства или его активных метаболитов может существенно увеличивать общую экспозицию (несмотря на отмену препарата). Подробное рассмотрение параметров фармакокинетики не входило в задачи работы.

Наконец, в-четвертых, настоящая работа сфокусирована исключительно на моноаминергических механизмах потенциального влияния ПФТ на нейроонтогенез. Вместе с тем это влияние может быть опосредовано и другими механизмами (гормоны, нейротрофические факторы, нейропептиды и пр.). Показано, что половые гормоны (тестостерон и эстроген) играют важную роль в структурном и функциональном «созревании» дофаминергических проекций в подростковом возрасте [82]. Установлены «нейропротективные» свойства эстрогена, способного «смягчать» препарат-индуцированные нейробиологические и поведенческие нарушения [83], что может определять гендерные различия в эффектах ПФТ, включая ее отдаленные последствия. Вопросы, касающиеся влияния психофармакологических средств на гормональные и прочие биологические звенья (за исключением моноаминовых), значимые для нейроонтогенеза, оставлены за рамками настоящей работы.

Заключение

Отдаленные последствия фармакогенного воздействия на развивающийся мозг подростка и взрослый мозг могут существенно различаться. Несмотря на недоказанность (возможно, и недоказуемость) негативного влияния ПФТ на нейроонтогенез, име-

ющиеся нейробиологические и экспериментальные данные указывают на необходимость минимизации потенциальных рисков. Предложенные фармако-терапевтические подходы не противоречат общепринятой практике назначения психофармакологических средств подросткам, а скорее уточняют ее, акцентируя внимание на дополнительных сложностях, возникающих при оценке соотношения риск/польза ПФТ в подростковом возрасте. С одной стороны, добавляются риски (метаболические, эндокринные, репродуктивные, «нейроонтогенетические»), связанные с приемом препаратов в период интенсивного (нейро)физиологического развития. С другой стороны, в подростковом возрасте манифестируют многие тяжелые, хронические психические расстройства, и при отсутствии или недостаточной эффективности терапевтического пособия высок риск их прогрессирования. Гипотетически на ранних этапах заболевания ПФТ может выполнять «защитную» функцию, компенсируя нейрхимические/нейрофизиологические «сдвиги», определяющие прогрессирование психического расстройства. Более того, высокая нейропластичность развивающегося мозга дает основания предполагать потенциальную обратимость формирующейся патологии в ответ на своевременное и адекватное терапевтическое вмешательство, что позволяет рассматривать подростковый возраст как уникальное «окно возможностей». Очевидно, что принципы психофармакологического лечения подростков не могут быть механически заимствованы из взрослой психиатрии — их разработка требует проведения специальных исследований, направленных в том числе на оценку долгосрочной эффективности и безопасности психофармакологических средств при лечении подростков с различными психическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Zito J.M., Pennap D., Safer D.J. Antidepressant use in Medicaid-insured youth: Trends, covariates, and future research needs // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 113. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00113>
- Klau J., Bernardo C.O., Gonzalez-Chica D.A., Raven M., Jureidini J. Trends in prescription of psychotropic medications to children and adolescents in Australian primary care from 2011 to 2018 // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2022. – Vol. 56 (11). – Pp. 1477–1490. – <https://doi.org/10.1177/00048674211067720>
- Radojčić M.R., Pierce M., Hope H. et al. Trends in antipsychotic prescribing to children and adolescents in England: cohort study using 2000–19 primary care data // *Lancet Psychiatry*. – 2023. – Vol. 10 (2). – Pp. 119–128. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00404-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00404-7)
- Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2020. – № 120 (5). – С. 7–15. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
- Wu T., Jia X., Shi H. et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. – 2021. – Vol. 281. – Pp. 91–98. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>
- Amill-Rosario A., Lee H., Zhang C., dosReis S. Psychotropic prescriptions during the COVID-19 pandemic among U.S. children and adolescents receiving mental health services // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 408–414. – <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0037>
- Otter M., Kothgassner O.D., Lepuschütz L., Drahos S., Plener P.L. The impact of the COVID-19 pandemic on rates of adolescents receiving psychopharmacological medication in Austria // *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. – 2024. – Vol. 18 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.1186/s13034-023-00684-x>
- Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents // *Paediatr Drugs*. – 2013. – Vol. 15 (3). – Pp. 217–233. – <https://doi.org/10.1007/s40272-013-0024-6>
- Zito J.M., Pennap D., Safer D.J. Antidepressant use in Medicaid-insured youth: Trends, covariates, and future research needs // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 113. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00113>
- Klau J., Bernardo C.O., Gonzalez-Chica D.A., Raven M., Jureidini J. Trends in prescription of psychotropic medications to children and adolescents in Australian primary care from 2011 to 2018 // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2022. – Vol. 56 (11). – Pp. 1477–1490. – <https://doi.org/10.1177/00048674211067720>
- Radojčić M.R., Pierce M., Hope H. et al. Trends in antipsychotic prescribing to children and adolescents in England: cohort study using 2000–19 primary care data // *Lancet Psychiatry*. – 2023. – Vol. 10 (2). – Pp. 119–128. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00404-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00404-7)
- Mosolov S.N. Problemy psicheskogo zdorov'ja v uslovijah pandemii COVID-19 // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2020. – № 120 (5). – С. 7–15. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
- Wu T., Jia X., Shi H. et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. – 2021. – Vol. 281. – Pp. 91–98. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>
- Amill-Rosario A., Lee H., Zhang C., dosReis S. Psychotropic prescriptions during the COVID-19 pandemic among U.S. children and adolescents receiving mental health services // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 408–414. – <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0037>
- Otter M., Kothgassner O.D., Lepuschütz L., Drahos S., Plener P.L. The impact of the COVID-19 pandemic on rates of adolescents receiving psychopharmacological medication in Austria // *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. – 2024. – Vol. 18 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.1186/s13034-023-00684-x>
- Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents // *Paediatr Drugs*. – 2013. – Vol. 15 (3). – Pp. 217–233. – <https://doi.org/10.1007/s40272-013-0024-6>

9. Coates M., Spanos M., Parmar P., Chandrasekhar T., Sikich L. A review of methods for monitoring adverse events in pediatric psychopharmacology clinical trials // *Drug Saf.* – 2018. – Vol. 41 (5). – Pp. 465–471. – <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0633-z>
10. Masi G. Controversies in the pharmacotherapy of adolescent depression // *Curr Pharm Des.* – 2022. – Vol. 28 (24). – Pp. 1975–1984. – <https://doi.org/10.2174/1381612828666220526150153>
11. de la Torre Villalobos M., Martín-López L.M., Fernández Sanmartín M.I. et al. Cardiovascular and metabolic monitoring of children and adolescents on antipsychotic treatment: A cross-sectional descriptive study // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl. ed.)*. – 2018. – Vol. 11 (1). – Pp. 19–26. English, Spanish. – <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.05.001>
12. Bilaç Ö., Tahilloğlu A., Çakır B. et al. Is there any risk for metabolic syndrome in children and adolescents with psychiatric disorders? // *Dubai Med. J.* – 2023. – Vol. 6 (4). – Pp. 261–273. – <https://doi.org/10.1159/000533470>
13. Carnovale C., Battini V., Santoro C. et al. Umbrella review: Association between antipsychotic drugs and metabolic syndrome hallmarks in children and adolescents // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2024. – Vol. 63 (3). – Pp. 313–335. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.04.018>
14. Chung Y.S., Shao S.C., Chi M.H. et al. Comparative cardiometabolic risk of antipsychotics in children, adolescents and young adults // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* – 2021. – Vol. 30(5). – Pp. 769–783. – <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01560-1>
15. Man K.K.C., Shao S.C., Chang Y.C. et al. Cardiovascular and metabolic risk of antipsychotics in children and young adults: a multinational self-controlled case series study // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2021. – Vol. 30. – Art. e65. – <https://doi.org/10.1017/S2045796021000494>
16. Schneider F., Erhart M., Hewer W., Loeffler L.A., Jacobi F. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill // *Dtsch Arztebl Int.* – 2019. – Vol. 116 (23–24). – Pp. 405–411. – <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>
17. 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 (5). – Pp. 444–453. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0347>
18. McDermid S.A., Hood J., Bockus S., D'Alessandro E. Adolescents on neuroleptic medication: is this population at risk for tardive dyskinesia? // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (6). – Pp. 629–631. – <https://doi.org/10.1177/070674379804300613>
19. Solmi M., Pigato G., Kane J.M., Correll C.U. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia // *J Neurol Sci.* – 2018. – Vol. 389. – Pp. 21–27. – <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.012>
20. Попов М.Ю. Психофармакотерапия в подростковом возрасте: нейробиологические предпосылки отдаленных последствий // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 1. – С. 44–53. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.70.82.005>
21. Cipriani A., Zhou X., Del Giovane C. et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: A network meta-analysis // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388 (10047). – Pp. 881–890. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3)
22. Zhou X., Teng T., Zhang Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7 (7). – Pp. 581–601. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1)
23. Hetrick S.E., McKenzie J.E., Bailey A.P. et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: A network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 5 (5). – Art. CD013674. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013674.pub2>
24. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391 (10128). – Pp. 1357–1366. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
25. Locher C., Koechlin H., Zion S.R. et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (10). – Pp. 1011–1020. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2432>
26. Strawn J.R., Mills J.A., Sauley B.A., Welge J.A. The impact of antidepressant dose and class on treatment response in pediatric anxiety disorders: A meta-analysis // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2018. – Vol. 57 (4). – Pp. 235–244.e2. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.015>
27. Dudley M., Hadzi-Pavlovic D., Andrews D., Perich T. New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: how should clinicians respond to changing evidence? // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 42 (6). – Pp. 456–466. – <https://doi.org/10.1080/00048670802050538>
28. Sharma T., Guski L.S., Freund N., Gotzsche P.C. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports // *BMJ.* – 2016. – Vol. 352. – Art. i65. – <https://doi.org/10.1136/bmj.i65>
29. Allain N., Leven C., Falissard B. et al. Manic switches induced by antidepressants: an umbrella review comparing randomized controlled trials and observational studies // *Acta Psychiatr Scand.* – 2017. – Vol. 135 (2). – Pp. 106–116. – <https://doi.org/10.1111/acps.12672>
30. Dwyer J.B., Bloch M.H. Antidepressants for pediatric patients // *Curr Psychiatr.* – 2019. – Vol. 18 (9). – Pp. 26–42F.
9. Coates M., Spanos M., Parmar P., Chandrasekhar T., Sikich L. A review of methods for monitoring adverse events in pediatric psychopharmacology clinical trials // *Drug Saf.* – 2018. – Vol. 41 (5). – Pp. 465–471. – <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0633-z>
10. Masi G. Controversies in the pharmacotherapy of adolescent depression // *Curr Pharm Des.* – 2022. – Vol. 28 (24). – Pp. 1975–1984. – <https://doi.org/10.2174/1381612828666220526150153>
11. de la Torre Villalobos M., Martín-López L.M., Fernández Sanmartín M.I. et al. Cardiovascular and metabolic monitoring of children and adolescents on antipsychotic treatment: A cross-sectional descriptive study // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl. ed.)*. – 2018. – Vol. 11 (1). – Pp. 19–26. English, Spanish. – <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.05.001>
12. Bilaç Ö., Tahilloğlu A., Çakır B. et al. Is there any risk for metabolic syndrome in children and adolescents with psychiatric disorders? // *Dubai Med. J.* – 2023. – Vol. 6 (4). – Pp. 261–273. – <https://doi.org/10.1159/000533470>
13. Carnovale C., Battini V., Santoro C. et al. Umbrella review: Association between antipsychotic drugs and metabolic syndrome hallmarks in children and adolescents // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2024. – Vol. 63 (3). – Pp. 313–335. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.04.018>
14. Chung Y.S., Shao S.C., Chi M.H. et al. Comparative cardiometabolic risk of antipsychotics in children, adolescents and young adults // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* – 2021. – Vol. 30(5). – Pp. 769–783. – <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01560-1>
15. Man K.K.C., Shao S.C., Chang Y.C. et al. Cardiovascular and metabolic risk of antipsychotics in children and young adults: a multinational self-controlled case series study // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2021. – Vol. 30. – Art. e65. – <https://doi.org/10.1017/S2045796021000494>
16. Schneider F., Erhart M., Hewer W., Loeffler L.A., Jacobi F. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill // *Dtsch Arztebl Int.* – 2019. – Vol. 116 (23–24). – Pp. 405–411. – <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>
17. 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 (5). – Pp. 444–453. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0347>
18. McDermid S.A., Hood J., Bockus S., D'Alessandro E. Adolescents on neuroleptic medication: is this population at risk for tardive dyskinesia? // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (6). – Pp. 629–631. – <https://doi.org/10.1177/070674379804300613>
19. Solmi M., Pigato G., Kane J.M., Correll C.U. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia // *J Neurol Sci.* – 2018. – Vol. 389. – Pp. 21–27. – <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.012>
20. Попов М.Ю. Психофармакотерапия в подростковом возрасте: нейробиологические предпосылки отдаленных последствий // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 1. – С. 44–53. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.70.82.005>
21. Cipriani A., Zhou X., Del Giovane C. et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: A network meta-analysis // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388 (10047). – Pp. 881–890. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3)
22. Zhou X., Teng T., Zhang Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7 (7). – Pp. 581–601. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1)
23. Hetrick S.E., McKenzie J.E., Bailey A.P. et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: A network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 5 (5). – Art. CD013674. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013674.pub2>
24. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391 (10128). – Pp. 1357–1366. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
25. Locher C., Koechlin H., Zion S.R. et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (10). – Pp. 1011–1020. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2432>
26. Strawn J.R., Mills J.A., Sauley B.A., Welge J.A. The impact of antidepressant dose and class on treatment response in pediatric anxiety disorders: A meta-analysis // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2018. – Vol. 57 (4). – Pp. 235–244.e2. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.015>
27. Dudley M., Hadzi-Pavlovic D., Andrews D., Perich T. New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: how should clinicians respond to changing evidence? // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 42 (6). – Pp. 456–466. – <https://doi.org/10.1080/00048670802050538>
28. Sharma T., Guski L.S., Freund N., Gotzsche P.C. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports // *BMJ.* – 2016. – Vol. 352. – Art. i65. – <https://doi.org/10.1136/bmj.i65>
29. Allain N., Leven C., Falissard B. et al. Manic switches induced by antidepressants: an umbrella review comparing randomized controlled trials and observational studies // *Acta Psychiatr Scand.* – 2017. – Vol. 135 (2). – Pp. 106–116. – <https://doi.org/10.1111/acps.12672>
30. Dwyer J.B., Bloch M.H. Antidepressants for pediatric patients // *Curr Psychiatr.* – 2019. – Vol. 18 (9). – Pp. 26–42F.

31. Li C., Birmaher B., Rooks B. et al. High prevalence of metabolic syndrome among adolescents and young adults with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2019. – Vol. 80 (4). – Art. 18m12422. – <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12422>
32. Sarkar S., Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Indian J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 45 (5). – Pp. 439–446. – <https://doi.org/10.4103/0253-7613.117720>
33. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis // *Eur Neuro-psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 28 (6). – Pp. 659–674. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.008>
34. Leucht S., Crippa A., Sifakis S. et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (4). – Pp. 342–353. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
35. Garcia-Rodriguez L., Burton D.J., Leonards C.A., Davey C.G. Effectiveness of atypical antipsychotics for unipolar and bipolar depression in adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. – 2023. – Vol. 339. – Pp. 633–639. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.082>
36. Onishi Y., Mikami K., Kimoto K. et al. Second-generation antipsychotic drugs for children and adolescents // *J Nippon Med Sch*. – 2021. – Vol. 88 (1). – Pp. 10–16. – https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021_88-108
37. Vitiello B., Correll C., van Zwieten-Boot B. et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 19 (9). – Pp. 629–635. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.04.008>
38. Coustals N., Ménard M.L., Cohen D. Aripiprazole in children and adolescents // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 31 (1). – Pp. 4–32. – <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0014>
39. 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. – № 91 (4). – С. 78–83.
40. Rybakowski J.K. Mood stabilizers of first and second generation // *Brain Sci*. – 2023. – Vol. 13 (5). – Art. 741. – <https://doi.org/10.3390/brainsci13050741>
41. Findling R.L., Robb A., McNamara N.K. et al. Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled study // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136 (5). – Pp. 885–894. – <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0743>
42. Stepanova E., Findling R.L. Psychopharmacology of bipolar disorders in children and adolescents // *Pediatr. Clin. North Am*. – 2017. – Vol. 64 (6). – Pp. 1209–1222. – <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.002>
43. Cichoń L., Janas-Kozik M., Siwiec A., Rybakowski J.K. Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents // *Psychiatr Pol*. – 2020. – Vol. 54 (1). – Pp. 35–50. English, Polish. – <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/92740>
44. Correll C.U. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: A systematic review and pooled analysis of short-term trials // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2007. – Vol. 46 (6). – Pp. 687–700. – <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318040b25f>
45. Money K.M., Stanwood G.D. Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine // *Front Cell Neurosci*. – 2013. – Vol. 7. – Art. 260. – <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00260>
46. Kraus C., Castrén E., Kasper S., Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2017. – Vol. 77. – Pp. 317–326. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
47. Suri D., Teixeira C.M., Cagliostro M.K., Mahadevia D., Ansorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 88–112. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.231>
48. Hopkins K., Crosland P., Elliott N., Bewley S., Clinical Guidelines Update Committee B. Diagnosis and management of depression in children and young people: Summary of updated NICE guidance // *Br J Sports Med*. – 2016. – Vol. 50 (3). – Pp. 184–186. – <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-h824rep>
49. Козловский В.Л., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гетерогенность механизма действия антидепрессантов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2021. – № 55 (1). – С. 11–17. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-11-17>
50. Мосолов С.Н., Парфенов В.А., Амелин А.В. и др. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2023. – № 15 (5). – С. 54–64. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-54-64>
51. Stahl S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application*, 5th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
52. Yu Q., Teixeira C.M., Mahadevia D. et al. Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice // *Mol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19 (6). – Pp. 688–698. – <https://doi.org/10.1038/mp.2014.10>
53. Peters K.Z., Naneix F. The role of dopamine and endocannabinoid systems in prefrontal cortex development: Adolescence as a critical period // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2022. – Vol. 16. – Art. 939235. – <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.939235>
31. Li C., Birmaher B., Rooks B. et al. High prevalence of metabolic syndrome among adolescents and young adults with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2019. – Vol. 80 (4). – Art. 18m12422. – <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12422>
32. Sarkar S., Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Indian J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 45 (5). – Pp. 439–446. – <https://doi.org/10.4103/0253-7613.117720>
33. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis // *Eur Neuro-psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 28 (6). – Pp. 659–674. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.008>
34. Leucht S., Crippa A., Sifakis S. et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (4). – Pp. 342–353. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
35. Garcia-Rodriguez L., Burton D.J., Leonards C.A., Davey C.G. Effectiveness of atypical antipsychotics for unipolar and bipolar depression in adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. – 2023. – Vol. 339. – Pp. 633–639. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.082>
36. Onishi Y., Mikami K., Kimoto K. et al. Second-generation antipsychotic drugs for children and adolescents // *J Nippon Med Sch*. – 2021. – Vol. 88 (1). – Pp. 10–16. – https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021_88-108
37. Vitiello B., Correll C., van Zwieten-Boot B. et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 19 (9). – Pp. 629–635. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.04.008>
38. Coustals N., Ménard M.L., Cohen D. Aripiprazole in children and adolescents // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 31 (1). – Pp. 4–32. – <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0014>
39. Mosolov S.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' profilakticheskogo primeneniya karbonata litija, karbamazepina, val'proata natrija pri affektivnyh i shizoaffektivnyh psihozah // *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1991. – № 91 (4). – S. 78–83.
40. Rybakowski J.K. Mood stabilizers of first and second generation // *Brain Sci*. – 2023. – Vol. 13 (5). – Art. 741. – <https://doi.org/10.3390/brainsci13050741>
41. Findling R.L., Robb A., McNamara N.K. et al. Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled study // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136 (5). – Pp. 885–894. – <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0743>
42. Stepanova E., Findling R.L. Psychopharmacology of bipolar disorders in children and adolescents // *Pediatr. Clin. North Am*. – 2017. – Vol. 64 (6). – Pp. 1209–1222. – <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.002>
43. Cichoń L., Janas-Kozik M., Siwiec A., Rybakowski J.K. Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents // *Psychiatr Pol*. – 2020. – Vol. 54 (1). – Pp. 35–50. English, Polish. – <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/92740>
44. Correll C.U. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: A systematic review and pooled analysis of short-term trials // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2007. – Vol. 46 (6). – Pp. 687–700. – <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318040b25f>
45. Money K.M., Stanwood G.D. Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine // *Front Cell Neurosci*. – 2013. – Vol. 7. – Art. 260. – <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00260>
46. Kraus C., Castrén E., Kasper S., Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2017. – Vol. 77. – Pp. 317–326. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
47. Suri D., Teixeira C.M., Cagliostro M.K., Mahadevia D., Ansorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 88–112. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.231>
48. Hopkins K., Crosland P., Elliott N., Bewley S., Clinical Guidelines Update Committee B. Diagnosis and management of depression in children and young people: Summary of updated NICE guidance // *Br J Sports Med*. – 2016. – Vol. 50 (3). – Pp. 184–186. – <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-h824rep>
49. Kozlovskij V.L., Popov M.Ju., Kosterin D.N., Lepik O.V. Geterogennost' mehanizma dejstva antidepressantov // *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva*. – 2021. – № 55 (1). – S. 11–17. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-11-17>
50. Mosolov S.N., Parfenov V.A., Amelin A.V. i dr. Depressivnye rasstrojstva i ih farmakoterapija v rutinnoj klinicheskoj praktike // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2023. – № 15 (5). – S. 54–64. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-54-64>
51. Stahl S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application*, 5th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
52. Yu Q., Teixeira C.M., Mahadevia D. et al. Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice // *Mol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19 (6). – Pp. 688–698. – <https://doi.org/10.1038/mp.2014.10>
53. Peters K.Z., Naneix F. The role of dopamine and endocannabinoid systems in prefrontal cortex development: Adolescence as a critical period // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2022. – Vol. 16. – Art. 939235. – <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.939235>

54. Rao Y., Yang R., Zhao J., Cao Q. Efficacy and tolerability of antidepressant drugs in treatment of depression in children and adolescents: a network meta-analysis // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2022. – Vol. 51 (4). – Pp. 480–490. English. – <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2022-0145>
55. Walter H.J., Abright A.R., Bukstein O.G. et al. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with major and persistent depressive disorders // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2023. – Vol. 62 (5). – Pp. 479–502. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.10.001>
56. Bymaster F.P., Zhang W., Carter P.A. et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex // *Psychopharmacology (Berl).* – 2002. – Vol. 160 (4). – Pp. 353–361. – <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0986-x>
57. Iñiguez S.D., Warren B.L., Bolaños-Guzmán C.A. Short- and long-term functional consequences of fluoxetine exposure during adolescence in male rats // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67 (11). – Pp. 1057–1066. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.033>
58. Dawe S., Davis P., Lapworth K., McKetin R. Mechanisms underlying aggressive and hostile behavior in amphetamine users // *Curr Opin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 22 (3). – Pp. 269–273. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832a1dd4>
59. Salmanzadeh H., Ahmadi-Soleimani S.M., Pachenari N. et al. Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function // *Brain Res Bull.* – 2020. – Vol. 156. – Pp. 105–117. – <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>
60. Lynch T. Atomoxetine for ADHD // *Am Fam Physician.* – 2003. – Vol. 68 (9). – Pp. 1827–1828.
61. Bymaster F.P., Katner J.S., Nelson D.L. et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27 (5). – Pp. 699–711. – [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00346-9)
62. Swanson C.J., Perry K.W., Koch-Krueger S. et al. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat // *Neuropharmacology.* – 2006. – Vol. 50 (6). – Pp. 755–760. – <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.11.022>
63. Zhang Y.Q., Lin W.P., Huang L.P. et al. Dopamine D2 receptor regulates cortical synaptic pruning in rodents // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12 (1). – Art. 6444. – <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26769-9>
64. Hayden E.P., Klein D.N., Dougherty L.R. et al. The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: Associations and evidence for gene-environment correlation and gene-environment interaction // *Psychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 20 (6). – Pp. 304–310. – <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833adccb>
65. Crump C.J., Good M.E., Abuelazm H., El-Mallakh R.S. Narrative review of the advances in the pharmacotherapeutic management of juvenile-onset schizophrenia // *Expert Opin Pharmacother.* – 2023. – Vol. 24 (9). – Pp. 1039–1052. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2208269>
66. Krøigaard S.M., Clemmensen L., Tarp S., Pagsberg A.K. A Meta-analysis of antipsychotic-induced hypo- and hyperprolactinemia in children and adolescents // *J Child Adolesc Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 374–389. – <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0140>
67. Gessa G.L., Devoto P., Diana M. et al. Dissociation of haloperidol, clozapine, and olanzapine effects on electrical activity of mesocortical dopamine neurons and dopamine release in the prefrontal cortex // *Neuropsychopharmacology.* – 2000. – Vol. 22 (6). – Pp. 642–649. – [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00087-7)
68. De Santis M., Lian J., Huang X.F., Deng C. Early antipsychotic treatment in juvenile rats elicits long-term alterations to the dopamine neurotransmitter system // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (11). – Art. 1944. – <https://doi.org/10.3390/ijms17111944>
69. De Santis M., Lian J., Huang X.F., Deng C. Early antipsychotic treatment in childhood/adolescent period has long-term effects on depressive-like, anxiety-like and locomotor behaviours in adult rats // *J Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 30 (2). – Pp. 204–214. – <https://doi.org/10.1177/0269881115616383>
70. Galbally M., Roberts M., Buist A., Perinatal Psychotropic Review Group. Mood stabilizers in pregnancy: A systematic review // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 44 (11). – Pp. 967–977. – <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.506637>
71. Won E., Kim Y.K. An oldie but goodie: Lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18 (12). – Art. 2679. – <https://doi.org/10.3390/ijms18122679>
72. Abidi S., Mian I., Garcia-Ortega I. et al. Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth // *Can J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 635–647. – <https://doi.org/10.1177/0706743717720197>
73. McVoy M., Findling R.L. *Clinical Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 3rd ed. – Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Pub., 2017.
74. Leonard B.E. *Fundamentals of Psychopharmacology*. – Chichester, England: John Wiley & Sons, 1992.
75. Leucht S., Chaimani A., Krause M. et al. The response of subgroups of patients with schizophrenia to different antipsychotic drugs: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9 (11). – Pp. 884–893. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00304-2)
54. Rao Y., Yang R., Zhao J., Cao Q. Efficacy and tolerability of antidepressant drugs in treatment of depression in children and adolescents: a network meta-analysis // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2022. – Vol. 51 (4). – Pp. 480–490. English. – <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2022-0145>
55. Walter H.J., Abright A.R., Bukstein O.G. et al. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with major and persistent depressive disorders // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2023. – Vol. 62 (5). – Pp. 479–502. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.10.001>
56. Bymaster F.P., Zhang W., Carter P.A. et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex // *Psychopharmacology (Berl).* – 2002. – Vol. 160 (4). – Pp. 353–361. – <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0986-x>
57. Iñiguez S.D., Warren B.L., Bolaños-Guzmán C.A. Short- and long-term functional consequences of fluoxetine exposure during adolescence in male rats // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67 (11). – Pp. 1057–1066. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.033>
58. Dawe S., Davis P., Lapworth K., McKetin R. Mechanisms underlying aggressive and hostile behavior in amphetamine users // *Curr Opin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 22 (3). – Pp. 269–273. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832a1dd4>
59. Salmanzadeh H., Ahmadi-Soleimani S.M., Pachenari N. et al. Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function // *Brain Res Bull.* – 2020. – Vol. 156. – Pp. 105–117. – <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>
60. Lynch T. Atomoxetine for ADHD // *Am Fam Physician.* – 2003. – Vol. 68 (9). – Pp. 1827–1828.
61. Bymaster F.P., Katner J.S., Nelson D.L. et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27 (5). – Pp. 699–711. – [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00346-9)
62. Swanson C.J., Perry K.W., Koch-Krueger S. et al. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat // *Neuropharmacology.* – 2006. – Vol. 50 (6). – Pp. 755–760. – <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.11.022>
63. Zhang Y.Q., Lin W.P., Huang L.P. et al. Dopamine D2 receptor regulates cortical synaptic pruning in rodents // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12 (1). – Art. 6444. – <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26769-9>
64. Hayden E.P., Klein D.N., Dougherty L.R. et al. The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: Associations and evidence for gene-environment correlation and gene-environment interaction // *Psychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 20 (6). – Pp. 304–310. – <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833adccb>
65. Crump C.J., Good M.E., Abuelazm H., El-Mallakh R.S. Narrative review of the advances in the pharmacotherapeutic management of juvenile-onset schizophrenia // *Expert Opin Pharmacother.* – 2023. – Vol. 24 (9). – Pp. 1039–1052. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2208269>
66. Krøigaard S.M., Clemmensen L., Tarp S., Pagsberg A.K. A Meta-analysis of antipsychotic-induced hypo- and hyperprolactinemia in children and adolescents // *J Child Adolesc Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 374–389. – <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0140>
67. Gessa G.L., Devoto P., Diana M. et al. Dissociation of haloperidol, clozapine, and olanzapine effects on electrical activity of mesocortical dopamine neurons and dopamine release in the prefrontal cortex // *Neuropsychopharmacology.* – 2000. – Vol. 22 (6). – Pp. 642–649. – [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00087-7)
68. De Santis M., Lian J., Huang X.F., Deng C. Early antipsychotic treatment in juvenile rats elicits long-term alterations to the dopamine neurotransmitter system // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (11). – Art. 1944. – <https://doi.org/10.3390/ijms17111944>
69. De Santis M., Lian J., Huang X.F., Deng C. Early antipsychotic treatment in childhood/adolescent period has long-term effects on depressive-like, anxiety-like and locomotor behaviours in adult rats // *J Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 30 (2). – Pp. 204–214. – <https://doi.org/10.1177/0269881115616383>
70. Galbally M., Roberts M., Buist A., Perinatal Psychotropic Review Group. Mood stabilizers in pregnancy: A systematic review // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 44 (11). – Pp. 967–977. – <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.506637>
71. Won E., Kim Y.K. An oldie but goodie: Lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18 (12). – Art. 2679. – <https://doi.org/10.3390/ijms18122679>
72. Abidi S., Mian I., Garcia-Ortega I. et al. Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth // *Can J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 635–647. – <https://doi.org/10.1177/0706743717720197>
73. McVoy M., Findling R.L. *Clinical Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 3rd ed. – Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Pub., 2017.
74. Leonard B.E. *Fundamentals of Psychopharmacology*. – Chichester, England: John Wiley & Sons, 1992.
75. Leucht S., Chaimani A., Krause M. et al. The response of subgroups of patients with schizophrenia to different antipsychotic drugs: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9 (11). – Pp. 884–893. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00304-2)

76. Boehm S., Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors // Pharmacol Rev. – 2002. – Vol. 54 (1). – Pp. 43–99. – <https://doi.org/10.1124/pr.54.1.43>
77. Machado-Vieira R., Baumann J., Wheeler-Castillo C. et al. The timing of antidepressant effects: A comparison of diverse pharmacological and somatic treatments // Pharmaceuticals (Basel). – 2010. – Vol. 3 (1). – Vol. 19–41. – <https://doi.org/10.3390/ph3010019>
78. Sabe M., Zhao N., Crippa A., Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: Dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials // NPJ Schizophr. – 2021. – Vol. 7 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00171-2>
79. Козловский В.Л., Попов М.Ю. Биологические предпосылки формирования лекарственной резистентности в психиатрии и фармакодинамические подходы к ее преодолению // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (10). – С. 137–142. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101137>
80. Manji H.K., Chen G., Hsiao J.K. et al. Regulation of signal transduction pathways by mood-stabilizing agents: implications for the delayed onset of therapeutic efficacy // J Clin Psychiatry. – 1996. – Vol. 57, suppl. 13. – Pp. 34–46.
81. Bachmann R.F., Schloesser R.J., Gould T.D., Manji H.K. Mood stabilizers target cellular plasticity and resilience cascades: implications for the development of novel therapeutics // Mol Neurobiol. – 2005. – Vol. 32 (2). – Pp. 173–202. – <https://doi.org/10.1385/MN:32:2:173>
82. Sinclair D., Purves-Tyson T.D., Allen K.M., Weickert C.S. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain // Psychopharmacology (Berl). – 2014. – Vol. 231 (8). – Pp. 1581–1599. – <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3415-z>
83. Gogos A., Kwek P., van den Buuse M. The role of estrogen and testosterone in female rats in behavioral models of relevance to schizophrenia // Psychopharmacology (Berl). – 2012. – Vol. 219 (1). – Pp. 213–224. – <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2389-y>
76. Boehm S., Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors // Pharmacol Rev. – 2002. – Vol. 54 (1). – Pp. 43–99. – <https://doi.org/10.1124/pr.54.1.43>
77. Machado-Vieira R., Baumann J., Wheeler-Castillo C. et al. The timing of antidepressant effects: A comparison of diverse pharmacological and somatic treatments // Pharmaceuticals (Basel). – 2010. – Vol. 3 (1). – Vol. 19–41. – <https://doi.org/10.3390/ph3010019>
78. Sabe M., Zhao N., Crippa A., Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: Dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials // NPJ Schizophr. – 2021. – Vol. 7 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00171-2>
79. Kozlovskij V.L., Popov M.Ju. Biologicheskie predposylki formirovaniya lekarstvennoj rezistentnosti v psixiatrii i farmakodinamicheskie podhody k ee preodoleniju // Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – № 120 (10). – S. 137–142. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101137>
80. Manji H.K., Chen G., Hsiao J.K. et al. Regulation of signal transduction pathways by mood-stabilizing agents: implications for the delayed onset of therapeutic efficacy // J Clin Psychiatry. – 1996. – Vol. 57, suppl. 13. – Pp. 34–46.
81. Bachmann R.F., Schloesser R.J., Gould T.D., Manji H.K. Mood stabilizers target cellular plasticity and resilience cascades: implications for the development of novel therapeutics // Mol Neurobiol. – 2005. – Vol. 32 (2). – Pp. 173–202. – <https://doi.org/10.1385/MN:32:2:173>
82. Sinclair D., Purves-Tyson T.D., Allen K.M., Weickert C.S. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain // Psychopharmacology (Berl). – 2014. – Vol. 231 (8). – Pp. 1581–1599. – <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3415-z>
83. Gogos A., Kwek P., van den Buuse M. The role of estrogen and testosterone in female rats in behavioral models of relevance to schizophrenia // Psychopharmacology (Berl). – 2012. – Vol. 219 (1). – Pp. 213–224. – <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2389-y>

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ОБЗОРЫ

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			

Суицидальное и самоповреждающее поведение в результате приема антидепрессантов: факты и интерпретации

В.Д. Менделевич, П.В. Королева, М.К. Нестерина

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

РЕЗЮМЕ

В статье проанализирована связь применения антидепрессантов с повышением суицидального риска на первом этапе терапии. Представлена острая научная дискуссия, развернувшаяся на страницах журналов, приведены аргументы сторонников и противников применения антидепрессантов на данном этапе терапии. Сделан вывод о том, что проблема заключается не в отвержении факта наличия такой связи, а в том, что его интерпретация носит искаженный характер.

Поставлены следующие вопросы: 1) если антидепрессанты, еще не начав действовать, повышают риск суицидов, то почему этот суицидогенный эффект связывают с приемом лекарств? 2) почему повышение суицидального риска отмечается не только после начала приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), но и, например, трициклических антидепрессантов, начинающих действовать практически сразу? 3) почему в научной литературе приведено незначительное число данных о том, что суицидальный риск повышается при применении СИОЗС для терапии не депрессии, а, к примеру, тревожных или обсессивно-компульсивных расстройств? 4) могут ли какие-либо химические вещества (фармакологические препараты) сами по себе формировать человеческие смыслы — приводить к появлению идей о нежелании жить или, наоборот, стимулировать человека к жизни? 5) почему в один ряд негативных последствий применения СИОЗС ставят как суицидальное, так и самоповреждающее (селфхарм) поведение, базирующиеся на принципиально различных механизмах психогенеза?

Сделан вывод, что анализ обнаруженной взаимосвязи приема антидепрессантов (в первую очередь, СИОЗС) с повышенным суицидальным риском не следует трактовать как причинно-следственную, в первую очередь потому, что суицид как социальный и личностный феномен не может быть выведен из биологических (фармакологических) оснований. Отмечено, что появлению суицидальных мыслей, а затем поступков могут способствовать какие-либо неравновесные психопатологические состояния, в рамках которых человек неспособен критически мыслить и в полной мере осознавать характер своих действий. Однако даже если утрата смысла жизни провоцируется нейробиологическими факторами или психофармакологическим влиянием, суицидальное поведение следует рассматривать как волевой, осмысленный акт. Никакие лекарственные средства (например, антидепрессанты) не способны вызвать суицидальные идеи и намерения, но могут оказывать стимулирующий эффект, который может провоцировать их реализацию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: суицид, селфхарм, самоповреждающее поведение, антидепрессанты, суицидальный риск, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

КОНТАКТЫ: Менделевич Владимир Давыдович, mendevich_vl@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8476-6083
Королева Полина Васильевна, polina0139@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9132-2686
Нестерина Мария Кириллова, mari.nesterina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6901-5903

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Менделевич В.Д., Королева П.В., Нестерина М.К. Суицидальное и самоповреждающее поведение в результате приема антидепрессантов: факты и интерпретации // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3 — С. 70–76. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.87.39.007

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Suicide and Selfharm Resulting from Antidepressants: Facts and Interpretations

V.D. Mendelevich, P.V. Koroleva, M.K. Nesterina

Kazan State Medical University, Kazan, the Republic of Tatarstan, Russia

SUMMARY

The article analyzes the relationship between the use of antidepressants and an increase of suicidal risk. The heated scientific debate that has unfolded in the pages of journals is highlighted, and the arguments of both proponents and opponents are presented. It is concluded that the problem is not the rejection of the existence of such a connection, but in the distortion of its interpretation.

The following questions are raised: 1) if antidepressants increase the risk of suicide before they begin to act, then why its suicidal effect is associated with their use? 2) why does an increase in suicidal risk occur not only after starting selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), but also, for example, with tricyclic antidepressants, which have almost immediate effect? 3) why is there little evidence in the scientific literature that suicidal risk increases when SSRIs are used not to treat depression, but, for example, to treat anxiety or obsessive-compulsive disorder? 4) can any chemical substances (pharmacological drugs) themselves affect human meanings — lead to the emergence of ideas about unwillingness to live or, conversely, stimulate a person to live? 5) why are both suicidal and self-harm behavior, based on fundamentally different mechanisms of psychogenesis, included in the same list of negative consequences of SSRI use?

It is concluded that the analysis of association found between the use of antidepressants (primarily SSRIs) and an increased suicidal risk should not be interpreted as cause-and-effect, mainly because suicide as a social and personal phenomenon cannot be derived from biological (pharmacological) grounds. It should be noted that the appearance of suicidal thoughts and then actions can be facilitated by any emotional state in which a person is not able to think critically and fully understand the nature of their actions. However, even if the loss of meaning in life is provoked by neurobiological factors or psychopharmacological influences, suicidal behavior should be considered as a volitional, meaningful act. The meaning and content of thoughts cannot be determined by the brain activity, and no medication (for example, antidepressants) can cause suicidal ideas and intentions.

KEYWORDS: suicide, self-harm, antidepressants, suicidal risk, selective serotonin reuptake inhibitors

CONTACTS: Mendelevich Vladimir Davidovich, mendelevich_vl@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8476-6083
Polina Vasilyevna Koroleva, polina0139@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9132-2686
Maria Kirillova Nesterina, mari.nesterina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6901-5903

CITATION: Mendelevich V.D., Koroleva P.V., Nesterina M.K. Suicide and selfharm resulting from antidepressants: facts and interpretations // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 3 — Pp. 70–76. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.87.39.007 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Ни одна группа психофармакологических препаратов не подвергается столь активному критическому анализу, как новые антидепрессанты (АД) — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Самый ярый критик их применения, основатель Северного Кокрейновского сообщества, профессор Питер К. Гетче (Peter C. Gøtzsche) написал на эту тему несколько книг и статей с громкими названиями «Смертельная психиатрия и организованное отрицание» [1], «Ложь о том, что антидепрессанты защищают от самоубийства, смертельна» [2], в которых утверждал, что «антидепрессанты приносят больше вреда, чем пользы», и что необходимо резко снизить частоту их назначения [3, 4]. Одной из основных претензий к назначению АД считается то предположение, что они «удваивают частоту суицидов» [5].

Если позицию Гетче об однозначном вреде использования антидепрессантов можно было бы признать близкой к антипсихиатрической и проигнорировать (что, кстати, сделали члены Кокрейновского сообщества, исключив профессора из состава правления им созданной организации), то к результатам исследований других ученых следует отнестись серьезно и непредвзято. Научные данные о суицидогенности применения АД привели к тому, что в инструкции к антидепрессантам из группы СИОЗС были внесены официальные предупреждения о том, что эти препараты повышают риск самоубийства, что суицидальные мысли «могут усилиться в начале приема АД», что «существует повышенный риск суицидального поведения у взрослых в возрасте до 25 — с психическими расстройствами», поскольку лекарству требуется некоторое время,

чтобы подействовать, часто около 14 дней, но иногда и дольше [2].

В связи с вышеозначенной позицией возникает несколько дискуссионных вопросов: 1) если АД, еще не начав действовать, повышают риск суицидов, то почему этот суицидогенный эффект связывается с приемом лекарств? А может быть, именно небыстрое развертывание фармакологического эффекта приводит к усугублению депрессии, т. е. отсутствие лечения само по себе суицидогенно? 2) почему повышение суицидального риска отмечается после начала приема не только СИОЗС, но и других АД, например, трициклических (ТЦА), начинающих действовать практически сразу? [6]; 3) почему в научной литературе приведено лишь незначительное число данных о том, что суицидальный риск повышается при применении СИОЗС для терапии не депрессии, а, к примеру, тревожных или обсессивно-компульсивных расстройств? Ведь если конкретные лекарства связывают с суицидогенностью, то какое значение имеет диагноз? [7]; 4) могут ли какие-либо химические вещества (фармакологические препараты) сами по себе формировать человеческие смыслы — приводить к появлению идей о нежелании жить или, наоборот, стимулировать человека к жизни? 5) отдельно следует поставить вопрос о том, почему в один ряд негативных последствий применения СИОЗС ставится как суицидальное, так и самоповреждающее (селфхарм — *selfharm*) поведение, базирующиеся на принципиально различных механизмах психогенеза?

Критический анализ обнаруженного учеными суицидального риска *вследствие* приема АД построен, как правило, на отстаивании точки зрения

об относительности данного риска, который нельзя, с точки зрения критиков, оценивать в абсолютных значениях [8–11]. Предлагается ориентироваться на потенциальный риск только в соотношении в потенциальной пользой. Получается, что риск суицидального поведения в случае неназначения АД существенно выше по сравнению с риском от приема антиде-

прессантов [10, 12]. С точки зрения Р.А. Фридмана (R.A. Friedman) с соавторами [13], «настоящим убийцей в этой истории является невылеченная депрессия, а возможный риск от лечения антидепрессантами ничтожен по сравнению с риском, связанным с самой болезнью». Доказательства связи видятся критикам в том, что «самоубийства чаще всего происходят вскоре после начала лечения, когда еще лекарства не действуют, а не на этапах продолжения или поддерживающей терапии» [14, 15]. В качестве подтверждения правоты собственной позиции авторы приводят данные (рис. 1), из которых следует, что суицидальный риск зависит от возраста пациента и в целом не связан с использованием АД.

Систематический обзор и метаанализ [16], включивший 27 рандомизированных клинических исследований (19 с депрессивным расстройством и 8 с иными психопатологическими состояниями), подтвердил вывод о том, что «воздействие АД нового поколения связано с повышенным риском самоубийства у взрослых пациентов, находящихся на обычном лечении, с депрессией и другими состояниями». По мнению авторов обзора, у их оппонентов, не обнаруживших суицидогенного эффекта АД, наличествует конфликт интересов, что способствует систематической недооценке суицидального риска в опубликованной литературе. Обратим внимание на основные пункты сделанного заключения: во-первых, авторы прямо указывают, что суицидальный риск связан с использованием СИОЗС, а не, к примеру,

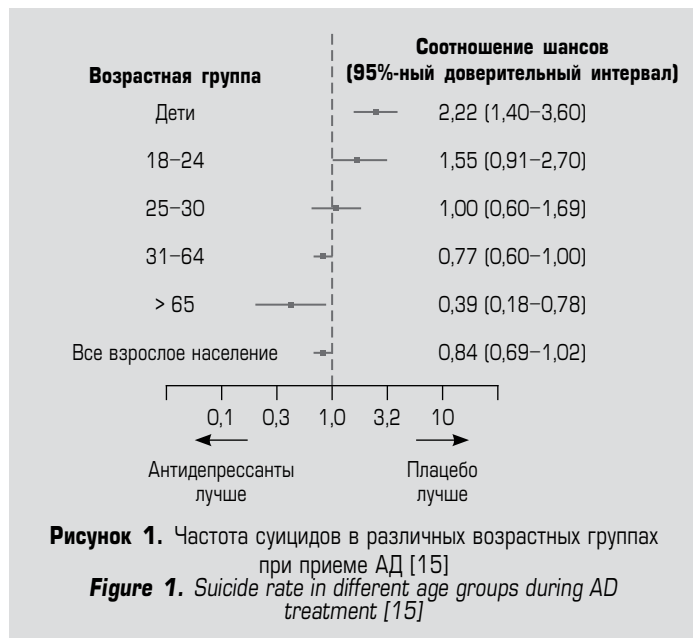


Таблица. Число суицидов и суицидальных попыток при использовании 14 различных АД (по данным FDA за 1991–2013 гг.) [11]
Table. Number of suicides and suicide attempts during 14 various AD treatment (according to FDA data between 1991 and 2013) [11]

Препарат (год исследования)	Антидепрессант			Плацебо		
	Участники	Число суицидов	Число суицидальных попыток	Участники	Число суицидов	Число суицидальных попыток
Сертралин (1991)	2,053	2	9	786	0	5
Пароксетин (1992)	2,963	5	40	554	2	6
Венлафаксин (1993)	2,181	3	н/д	451	1	н/д
Нефазодон (1994)	3,496	9	12	875	0	1
Миртазапин (1996)	2,425	8	29	494	0	3
Венлафаксин ER (1997)	705	1	н/д	285	0	н/д
Циталопрам (1998)	4,168	8	91	691	1	10
Эсциталопрам (2002)	715	0	4	592	0	0
Дулоксетин (2002)	2,314	0	7	723	0	0
Дезвенлафаксин (2008)	2,667	1	4	803	0	1
Тразодон (2010)	202	0	0	204	0	1
Вилазодон (2011)	2,177	0	3	997	0	1
Левомилаципран (2013)	2,655	0	4	1,004	0	0
Вортиоксетин (2013)	3,060	0	3	1,621	0	0
Всего	31,781	37	206	10,080	4	28
Достоверность, %	—	0,1164	0,7129	—	0,0397	0,2997

Примечание. НаССА — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты; СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; н/д — нет данных.

с тем, что у обследованных пациентов имелись психические расстройства, которые потенциально могли провоцировать суицидальное поведение. То есть зарегистрированные факты повышения суицидального риска интерпретируются не всесторонне, а избирательно — с прицелом на выявление единственной причины зарегистрированного явления. В другом анализе те же авторы [11] для описания связи между применением СИОЗС и суицидами применили термин «провоцируют», а не «вызывают», что, конечно же, следует признать принципиально различающимися феноменами. В выводе исследования А. Нишала (A. Nischal) с соавторами [17] на ту же тему используется еще один термин, акцентирующий внимание на ином аспекте проблемы — авторы пишут об «усилении» суицидальных мыслей у уязвимых пациентов при начале приема СИОЗС. Зададимся вопросом: так АД вызывают, провоцируют или усиливают суицидальные мысли?

В ряде работ авторы поставили задачу обнаружить наиболее «суицидогенные» СИОЗС, сравнить суицидальный риск при использовании СИОЗС, ТЦА и иных АД. То есть фактически была выдвинута гипотеза о том, что химическая структура лекарства может напрямую влиять на выбор суицидального поведения. Авторам не удалось прийти к общему мнению по этому вопросу. В работе М.П. Хенгартнера, М. Пледерла (M.P. Hengartner, M. Plöderl) [11] отмечается, что самое большое число суицидов обнаружено при использовании нефазодона и миртазапина (см. таблицу), а не СИОЗС, несмотря на то что ранее высказывалась противоположная точка зрения.

В других сравнительных исследованиях к наиболее суицидогенным относят миртазапин, венлафаксин и тразодон, особенно у пожилых пациентов с депрессией [18], в третьих — пароксетин [19], в четвертых указывается, что риск суицидального поведения сходен при использовании амитриптилина, пароксетина и флуоксетина [6].

Результаты сравнительных исследований [20] показали, что наиболее суицидогенными оказались (в порядке убывания): СИОЗС, ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (NaSSA). Самый низкий риск был обнаружен у трициклических антидепрессантов (рис. 2).

В связи с этим нами были проанализированы инструкции к применению АД на предмет обнаружения в них результатов сравнительных исследований по параметру суицидогенности, о которых указывал ряд авторов и FDA [2]. Оказалось, **что ни у одного из АД в официальной инструкции в Российской Федерации прямо не указано, что он способен вызывать суицидальное или самоповреждающее поведение** [21]. У ряда препаратов отсутствуют какие бы то ни было ссылки на такую возможность вообще (сертралин, миртазапин, тразодон), у других обнаружена ссылка на то, что «при депрессиях существует вероятность суицидальных попыток, которые могут сохраняться до наступления стойкой ремиссии. Отдельные случаи суицидальных мыслей и суицидаль-

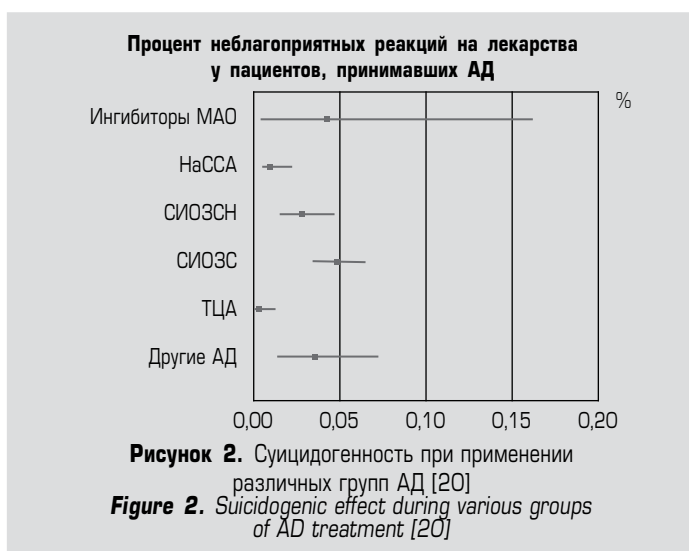


Рисунок 2. Суицидогенность при применении различных групп АД [20]
Figure 2. Suicidogenic effect during various groups of AD treatment [20]

ного поведения описаны на фоне терапии или вскоре после ее окончания» (амитриптилин, флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, венлафаксин, дулоксетин, бупропион*), а в ряде случаев в инструкциях написано, что «частота суицидальных мыслей и поведения не уточнена» (агомелатин, венлафаксин). Обратим внимание на тот факт, что результаты отдельных исследований по суицидальному риску при применении АД так и не нашли своего отражения в инструкциях к лекарственным средствам.

Отдельной важной в плане осмысления связи приема антидепрессантов с негативными последствиями считается проблема выявления не только суицидального, но самоповреждающего поведения, или «селфхарм-риска». Известно, что два этих внешне сходных феномена имеют принципиально различные механизмы психогенеза [22]. Суицидальное поведение, как правило, базируется на депрессии и ее значимых симптомах — тоске, печали, идеях самообвинения, самоуничтожения, феномене «камня в груди», тогда как самоповреждающее поведение часто связано не с депрессией, а с феноменом «душевной пустоты», деперсонализацией, раздражением и драматизацией [23, 24]. Однако результаты исследований и по этой теме разнятся. Так, по данным Р.С. Дидхема (R.C. Diddham) с соавторами [25] обнаруживается связь между началом приема СИОЗС и селфхармом, но не суицидом. В другом популяционном когортном ($N = 48\ 724$) исследовании [26] обнаружены различия в рисках самоповреждающего поведения при применении различных антидепрессантов — выявлен более высокий риск селфхарма в краткосрочной перспективе (один год) для NaSSA и ТЦА, SNRI и ТЦА и NaSSA по сравнению с СИОЗС. В другом исследовании [27] не было обнаружено никакой связи между приемом ТЦА и СИОЗС и коэффициентами риска попыток самоубийства, суицидальных мыслей или преднамеренных самоповреждений. В работе С. Коупленда (C. Coupland) с соавторами [18] частота самоубийств / попыток самоубийства и селфхарма оказалась одинаковой в периоды лечения СИОЗС,

* Не зарегистрирован в РФ.

ТЦА и другими АД. Миртазапин, венлафаксин и тразодон были связаны с самым высоким уровнем самоубийств и попыток самоубийства или «членовредительства», но количество суицидальных событий было небольшим, что приводило к неточным оценкам.

Подавляющее число публикаций, посвященных констатации факта увеличения риска суицидального поведения после начала приема СИОЗС, следует признать научным фактом. Нет оснований считать, что авторами при проведении рандомизированных исследований или метаанализов допущены какие-либо существенные методические ошибки. То есть следует признать, что суицидальный риск у лиц с психическими расстройствами после начала приема антидепрессантов возрастает. Таким образом, принципиальным становится вопрос об объяснении механизмов зарегистрированного факта увеличения суицидального риска, совпавшего по времени с началом приема АД.

Одной из наиболее обсуждаемых тем для современной психиатрии является проблема установления убедительных связей между биологическими (генетическими) факторами и социальными формами поведения. В обобщенном виде данную дискуссию можно назвать научным спором между «физиками» и «лириками», между «нейроманией» и «нейрофобией» [28]. Одни психиатры убеждены, что любые психопатологические и поведенческие расстройства следует выводить из генетики, биологических закономерностей и деятельности головного мозга, другие считают, что часть поведенческих расстройств не зависит от нейробиологических факторов, а связана с личностными особенностями [29]. То есть понятно, что бред или галлюцинации являются продуктом патологической деятельности головного мозга, но содержание бреда и галлюцинаций — сугубо социальный феномен [30]. Понятно, что копролалия при синдроме Туретта связана с локализованными тиками, но не может быть объяснена нейробиологически. Смысл и содержание речи (матерные выражения) не могут быть обусловлены деятельностью головного мозга.

В данном ракурсе интерес представляют работы, посвященные анализу формирования феноменов суицидального поведения. Растет число сведений об участии генетических факторов и биологических систем в формировании риска суицида [31–33]. Имеются данные о роли в суицидальном поведении генов BDNF, NTRK2, MAPK1, CREB1, CRHR1, TBX19, FKBP5, SKA2, CDH10, CDH12, CDH13, CDH9, DLK1, DLK2, EFEMP1, FOXN3, IL2, LSAMP, NCAM1, NGF и TBC1D1. По данным магнитно-резонансной томографии, у лиц с суицидальным поведением и самоповреждениями отмечается уменьшение серого вещества мозга в островковой извилине с двух сторон, в правой нижней лобной извилине и в других соседних структурах, ответственных за эмоции и саморегуляцию [31].

Другая точка зрения отражает позицию о том, что суицид обладает «экзистенциальным смыслом» и предстает в виде «жизни как выбора» [34]. Целостный взгляд на суицид позволяет увидеть в нем пре-

жде всего дистанцированное отношение к собственной жизни, занятие произвольной и опосредованной позиции по отношению к ней, в отличие от непроизвольного и нерелективного «бытийствования». Автор цитирует А. Камю и Ж.-П. Сартра, утверждавших, что возможность самоубийства — это то, что отличает человека от животных, ибо она связана с осознанием и с выбором (цит. по [34]). Некоторые авторы [35] отмечают значимость осознания производимых действий и представленность волевой составляющей, т. е. ориентируются не на нейробиологические или генетические основы суицидов, а на личностные.

Обнаруживается противоречие между позицией о том, что суицидальное поведение обусловлено генетическими (нейробиологическими) факторами и позицией о личностном и даже моральном выборе суицидального поведения. Если встать на вторую позицию, которая кажется нам убедительнее, то никакие психофармакологические средства, включая антидепрессанты, не способны сформировать суицидальные мысли, т. е. не могут быть с ними причинно связанными. Следовательно, дискуссия о связи применения СИОЗС с суицидальным риском может вестись исключительно с ориентацией на триггерный (провоцирующий), а не причинный механизм взаимосвязи.

Исследование С. Штюбнера (S. Stuöbner) с соавторами [20] подтверждает мнение о том, что суицидальные мысли и суицидальное поведение, вызванные приемом антидепрессантов (в первую очередь, СИОЗС), косвенно связаны с особыми клиническими признаками (беспокойством, эгодистоническими мыслями или побуждениями, импульсивностью). По мнению К. Барбуи и С.Б. Паттена (С. Barbui, S.B. Patten) [36], несмотря на то, что механизм, с помощью которого АД могут увеличивать риск суицидальных исходов, неизвестен, этому могут способствовать некоторые их побочные эффекты, включая акатизию, бессоницу и приступы паники. Следует согласиться с точкой зрения о том, что, несмотря на значимость генетической составляющей суицидального поведения, нелегко отделить его от эффекта «заражения» (имитации) уязвимых к суициду людей [37–39].

Таким образом, анализ обнаруженной взаимосвязи приема антидепрессантов (в первую очередь, СИОЗС) с повышенным суицидальным риском не следует трактовать как причинно-следственную, в первую очередь потому, что суицид как социальный и личностный феномен не может быть выведен из биологических (фармакологических) оснований. Несомненно, появлению суицидальных мыслей, а затем поступков могут способствовать какие-либо эмоциональные состояния, в рамках которых человек не способен критически мыслить и в полной мере осознавать характер своих действий. Нередко утрата смысла жизни провоцируется неравновесными психопатологическими состояниями (тревогой, депрессией), которые могут формироваться с помощью нейробиологических факторов или даже под влиянием психотропных лекарственных средств. Но и в данном контексте суицидальное поведение следует рассматривать как волевой осмысленный акт.

ЛИТЕРАТУРА

1. Göttsche P.C. Deadly psychiatry and Organised Denial. – Copenhagen: People's Press, 2015. – 372 p.
2. Göttsche P.C. The Lie That Antidepressants Protect Against Suicide Is Deadly // *Mad in America*. – 2023. – Nov 28. – Available at: <https://www.madinamerica.com/2023/11/the-lie-that-antidepressants-protect-against-suicide-is-deadly/> (accessed July 12, 2024).
3. Göttsche P.C. Why I think antidepressants cause more harm than good // *Lancet Psychiatry*. – 2014. – Vol. 1 (2). – Pp. 104–106. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70280-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70280-9)
4. Göttsche P.C. *Critical psychiatry textbook*. – Copenhagen: Institute for Scientific Freedom, 2022. – 238 p.
5. Bielefeldt A.O., Danborg P.B., Göttsche P.C. Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 2016. – Vol. 109 (10). – Pp. 381–392. – <https://doi.org/10.1177/0141076816666805>
6. Barclay L. Risk of suicidal behavior similar with Amitriptyline, Fluoxetine, and Paroxetine // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – Pp. 338–343.
7. Brent D.A. Antidepressants and Suicidality // *Psychiatr Clin North Am*. – 2016. – Vol. 39 (3). – Pp. 503–512. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.002>
8. Fornaro M., Anastasia A., Valchera A., Carano A., Orsolini L., Vellante F., Rapini G., Olivieri L., Di Natale S., Perna G., Martinotti G., Di Giannantonio M., De Berardis D. The FDA "Black Box" Warning on Antidepressant Suicide Risk in Young Adults: More Harm Than Benefits? // *Front Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 294. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00294>
9. Li K., Zhou G., Xiao Y., Gu J., Chen Q., Xie S., Wu J. Risk of suicidal behaviors and antidepressant exposure among children and adolescents: A meta-analysis of observational studies // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 880496. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.880496>
10. Courtet P., Nobile B., Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk: Harmful or useful? // Kumar U. (ed.). *Handbook of suicidal behaviour*. – Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2017. – Pp. 329–347. – https://doi.org/10.1007/978-981-10-4816-6_18
11. Hengartner M.P., Plöderl M. Newer-generation antidepressants and suicide risk in randomized controlled trials: A re-analysis of the FDA database // *Psychother Psychosom*. – 2019. – Vol. 88. – Pp. 247–248. – <https://doi.org/10.1159/000501215>
12. Castelpietra G., Gobbatj M., Valent F., De Vidi C., Balestrieri M., Isacson G. Antidepressant use in suicides: a case-control study from the Friuli Venezia Giulia Region, Italy, 2005–2014 // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 73. – Pp. 883–890. – <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2236-0>
13. Friedman R.A., Leon A.C. Expanding the Black Box – Depression, Antidepressants, and the Risk of Suicide // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356 (23). – Pp. 2343–2346. – <https://doi.org/10.1056/NEJMp078015>
14. Healy D. Did regulators fail over selective serotonin reuptake inhibitors? // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333 (7558). – Pp. 92–95.
15. Valuck R.J., Orton H.D., Libby A.M. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70 (8). – Pp. 1069–1077.
16. Hengartner M.P., Amendola S., Kaminski J.A., Kindler S., Bschor T., Plöderl M. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and other new-generation antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *J Epidemiol Community Health*. – 2021. – Vol. 8. – <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214611>
17. Nischal A., Tripathi A., Trivedi J.K. Suicide and Antidepressants: What current evidence indicates // *Mens Sana Monogr*. – 2012. – Vol. 10. – Pp. 33–44.
18. Coupland C., Morriss R., Moore M. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self-harm in people aged 20 to 64: Cohort study using a primary care database // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – h517. – <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.h517>
19. Lenzer J. Manufacturer admits increase in suicidal behaviour in patients taking paroxetine. // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332 (7551). – Art. 1175. – <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7551.1175>
20. Stuöbner S., Grohmann R., Greil W., Zhang X., Müller-Oerlinghausen B., Bleich S., Ruöther E., Moöller H.-J., Engel R., Falkai P., Toto S., Kasper S., Neyazi A. Suicidal ideation and suicidal behavior as rare adverse events of antidepressant medication: Current report from the AMSP multicenter drug safety surveillance project // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2018. – Vol. 21 (9). – Pp. 814–821. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy048>
21. Видаль. Справочник лекарственных средств. – URL: www.vidal.ru (дата обращения 12.07.2024).
22. Менделевич В.Д. Самоповреждающее (селфхарм) поведение: иерархический и сетевой анализ // *Неврологический вестник*. – 2021. – № 2. – С. 5–9. – <https://doi.org/10.17816/nb71392>
23. Gunnell D., Frankel S. Prevention of suicide: aspirations and evidence // *British Medical Journal*. – 1994. – Vol. 308. – Pp. 1227–1233.
24. Hendrick M.T. Depression's Connection to Self-Harming Behavior in Adolescents // *Education Masters*. – 2016. – P. 350.

REFERENCES

1. Göttsche P.C. *Deadly psychiatry and Organised Denial*. – Copenhagen: People's Press, 2015. – 372 p.
2. Göttsche P.C. The Lie That Antidepressants Protect Against Suicide Is Deadly // *Mad in America*. – 2023. – Nov 28. – Available at: <https://www.madinamerica.com/2023/11/the-lie-that-antidepressants-protect-against-suicide-is-deadly/> (accessed July 12, 2024).
3. Göttsche P.C. Why I think antidepressants cause more harm than good // *Lancet Psychiatry*. – 2014. – Vol. 1 (2). – Pp. 104–106. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70280-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70280-9)
4. Göttsche P.C. *Critical psychiatry textbook*. – Copenhagen: Institute for Scientific Freedom, 2022. – 238 p.
5. Bielefeldt A.O., Danborg P.B., Göttsche P.C. Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 2016. – Vol. 109 (10). – Pp. 381–392. – <https://doi.org/10.1177/0141076816666805>
6. Barclay L. Risk of suicidal behavior similar with Amitriptyline, Fluoxetine, and Paroxetine // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – Pp. 338–343.
7. Brent D.A. Antidepressants and Suicidality // *Psychiatr Clin North Am*. – 2016. – Vol. 39 (3). – Pp. 503–512. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.002>
8. Fornaro M., Anastasia A., Valchera A., Carano A., Orsolini L., Vellante F., Rapini G., Olivieri L., Di Natale S., Perna G., Martinotti G., Di Giannantonio M., De Berardis D. The FDA "Black Box" Warning on Antidepressant Suicide Risk in Young Adults: More Harm Than Benefits? // *Front Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 294. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00294>
9. Li K., Zhou G., Xiao Y., Gu J., Chen Q., Xie S., Wu J. Risk of suicidal behaviors and antidepressant exposure among children and adolescents: A meta-analysis of observational studies // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 880496. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.880496>
10. Courtet P., Nobile B., Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk: Harmful or useful? // Kumar U. (ed.). *Handbook of suicidal behaviour*. – Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2017. – Pp. 329–347. – https://doi.org/10.1007/978-981-10-4816-6_18
11. Hengartner M.P., Plöderl M. Newer-generation antidepressants and suicide risk in randomized controlled trials: A re-analysis of the FDA database // *Psychother Psychosom*. – 2019. – Vol. 88. – Pp. 247–248. – <https://doi.org/10.1159/000501215>
12. Castelpietra G., Gobbatj M., Valent F., De Vidi C., Balestrieri M., Isacson G. Antidepressant use in suicides: a case-control study from the Friuli Venezia Giulia Region, Italy, 2005–2014 // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 73. – Pp. 883–890. – <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2236-0>
13. Friedman R.A., Leon A.C. Expanding the Black Box – Depression, Antidepressants, and the Risk of Suicide // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356 (23). – Pp. 2343–2346. – <https://doi.org/10.1056/NEJMp078015>
14. Healy D. Did regulators fail over selective serotonin reuptake inhibitors? // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333 (7558). – Pp. 92–95.
15. Valuck R.J., Orton H.D., Libby A.M. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70 (8). – Pp. 1069–1077.
16. Hengartner M.P., Amendola S., Kaminski J.A., Kindler S., Bschor T., Plöderl M. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and other new-generation antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *J Epidemiol Community Health*. – 2021. – Vol. 8. – <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214611>
17. Nischal A., Tripathi A., Trivedi J.K. Suicide and Antidepressants: What current evidence indicates // *Mens Sana Monogr*. – 2012. – Vol. 10. – Pp. 33–44.
18. Coupland C., Morriss R., Moore M. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self-harm in people aged 20 to 64: Cohort study using a primary care database // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – h517. – <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.h517>
19. Lenzer J. Manufacturer admits increase in suicidal behaviour in patients taking paroxetine. // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332 (7551). – Art. 1175. – <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7551.1175>
20. Stuöbner S., Grohmann R., Greil W., Zhang X., Müller-Oerlinghausen B., Bleich S., Ruöther E., Moöller H.-J., Engel R., Falkai P., Toto S., Kasper S., Neyazi A. Suicidal ideation and suicidal behavior as rare adverse events of antidepressant medication: Current report from the AMSP multicenter drug safety surveillance project // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2018. – Vol. 21 (9). – Pp. 814–821. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy048>
21. Vidal. *Spravochnik lekarstvennyh sredstv*. – URL: www.vidal.ru (data obrashheniya 12.07.2024).
22. Mendeleevich V.D. *Samopovrezhdajushhee (selfharm) povedenie: ierarhicheskij i setevoj analiz* // *Neurologicheskij vestnik*. – 2021. – № 2. – S. 5–9. – <https://doi.org/10.17816/nb71392>
23. Gunnell D., Frankel S. Prevention of suicide: aspirations and evidence // *British Medical Journal*. – 1994. – Vol. 308. – Pp. 1227–1233.
24. Hendrick M.T. Depression's Connection to Self-Harming Behavior in Adolescents // *Education Masters*. – 2016. – P. 350.

25. Didham R.C., McConnell D.W., Blair H.J., Reith D.M. Suicide and self-harm following prescription of SSRIs and other antidepressants: confounding by indication // *Br J Clin Pharmacol.* – 2005. – Vol. 60 (5). – Pp. 519–525. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02480.x>
26. Yi Ch., Hao Luo, Kenneth K.C. Man, Wallis C.Y. Lau, Sherry K.W. Chan, Paul S.F. Yip, Ian C.K. Wong. Antidepressant use and risk of self-harm among people aged 40 years or older: A population-based cohort and self-controlled case series study // *The Lancet Regional Health-Western Pacific.* – 2022. – Vol. 27. – Art. 100557. – <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100557>
27. Wijlaars L.P.M., Nazareth I., Whitaker H.J., Evans S.J.W., Petersen I. Suicide-related events in young people following prescription of SSRIs and other antidepressants: a self-controlled case series analysis // *BMJ Open.* – 2013. – Vol. 3. – e003247. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003247>
28. Менделевич В.Д. Неиромания и нейрофобия: как в психиатрии «физики» побеждают «лириков» // *Неврологический вестник.* – 2020. – № 4. – С. 8–11. – <https://doi.org/10.17816/nb49814>
29. Менделевич В.Д. Поведенческие расстройства или девиации поведения? // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2000. – № 2 (6). – С. 166–168.
30. Менделевич В.Д. Терминологические основы феноменологической диагностики в психиатрии. – М.: Городец, 2016. – 128 с.
31. Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Розанов В.А., Мазо Г.Э. Повышают ли антидепрессанты риск суицида? // *Суицидология.* – 2019. – № 10 (4). – С. 85–98. – [https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04\(37\)-85-98](https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-85-98)
32. Розанов В.А., Мазо Г.Э., Кулемин Н.А. Полногеномные ассоциативные исследования в суицидологии: анализ последних достижений // *Генетика.* – 2020. – № 7. – С. 741–761. – <https://doi.org/10.31857/S0016675820070127>
33. Зинчук М.С., Гехт А.Б., Гуляева Н.В., Аведисова А.С., Акхигитов Р.Г., Гришкина М.Н. Биологические основы суицидального поведения // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2016. – № 8. – С. 94–101. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168194-101>
34. Леонтьев Д.А. Экзистенциальный смысл суицида: жизнь как выбор // *Московский психотерапевтический журнал.* – 2008. – № 4. – С. 58–82.
35. Меринов А.В., Шишкова И.М., Емец Н.А., Новичкова А.С., Косырева А.В. Суицид и психиатрия: суицидент скорее болен или скорее здоров. Размышления о психиатрической квалификации самоубийств, осознанности действий и истинности намерений // *Суицидология.* – 2024. – № 15 (1). – С. 105–142. – [https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01\(54\)-105-142](https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-105-142)
36. Barbui C., Patten S.B. Antidepressant dose and the risk of deliberate self-harm // *Epidemiology and Psychiatric Sciences.* – 2014. – Vol. 23. – Pp. 329–331. – <https://doi.org/10.1017/S2045796014000456>
37. Brent D.A., Oquendo M., Birmaher B. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters // *Arch Gen Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – Pp. 801–807. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.9.801>
38. Haw C., Hawton K., Niedzwiedz C., Platt S. Suicide clusters: A review of risk factors and mechanisms // *Suicide Life Threat Behav.* – 2013. – Vol. 43. – Pp. 97–108. – <https://doi.org/10.1111/j.1943-36.278X.2012.00130.x>
39. Любов Е.Б., Зотов П.Б. «Суицидальная болезнь» как психиатрический диагноз: научно-практическое обоснование // *Суицидология.* – 2022. – № 13 (4). – С. 91–112. – [https://doi.org/10.32878/suiciderus.22-13-04\(49\)-91-112](https://doi.org/10.32878/suiciderus.22-13-04(49)-91-112)
25. Didham R.C., McConnell D.W., Blair H.J., Reith D.M. Suicide and self-harm following prescription of SSRIs and other antidepressants: confounding by indication // *Br J Clin Pharmacol.* – 2005. – Vol. 60 (5). – Pp. 519–525. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02480.x>
26. Yi Ch., Hao Luo, Kenneth K.C. Man, Wallis C.Y. Lau, Sherry K.W. Chan, Paul S.F. Yip, Ian C.K. Wong. Antidepressant use and risk of self-harm among people aged 40 years or older: A population-based cohort and self-controlled case series study // *The Lancet Regional Health-Western Pacific.* – 2022. – Vol. 27. – Art. 100557. – <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100557>
27. Wijlaars L.P.M., Nazareth I., Whitaker H.J., Evans S.J.W., Petersen I. Suicide-related events in young people following prescription of SSRIs and other antidepressants: a self-controlled case series analysis // *BMJ Open.* – 2013. – Vol. 3. – e003247. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003247>
28. Mendelevich V.D. Nejrromanija i nejrofobija: kak v psihiatrii «fiziki» pobezhajut «lirikov» // *Nevrologicheskij vestnik.* – 2020. – № 4. – S. 8–11. – <https://doi.org/10.17816/nb49814>
29. Mendelevich V.D. Povedencheskie rasstrojstva ili deviacii povedenija? // *Psihiatrija i psiho-farmakoterapija.* – 2000. – № 2 (6). – S. 166–168.
30. Mendelevich V.D. Terminologicheskie osnovy fenomenologicheskoy diagnostiki v psihiatrii. – M.: Gorodec, 2016. – 128 s.
31. Kasjanov E.D., Rukavishnikov G.V., Rozanov V.A., Mazo G.Je. Povyshajut li antidepressanty risk suicida? // *Suicidologija.* – 2019. – № 10 (4). – С. 85–98. – [https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04\(37\)-85-98](https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-85-98)
32. Rozanov V.A., Mazo G.Je., Kulemin N.A. Polnogenomnye asociativnye issledovanija v suicidologii: analiz poslednih dostizhenij // *Genetika.* – 2020. – № 7. – S. 741–761. – <https://doi.org/10.31857/S0016675820070127>
33. Zinchuk M.S., Geht A.B., Guljaeva N.V., Avedisova A.S., Akhigitov R.G., Grishkina M.N. Biologicheskie osnovy suicidal'nogo povedenija // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii.* – 2016. – № 8. – S. 94–101. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168194-101>
34. Leont'ev D.A. Jekzistencial'nyj smysl suicida: zhizn' kak vybor // *Moskovskij psihoterapev-ticheskij zhurnal.* – 2008. – № 4. – S. 58–82.
35. Merinov A.V., Shishkova I.M., Emec N.A., Novichkova A.S., Kosyрева A.V. Suicid i psihiatrija: suicident skoree bolen ili skoree zdorov. Razmyshlenija o psihiatricheskoy kvalifikacii samoubijstv, osoznannosti dejstvij i istinnosti namerenij // *Suicidologija.* – 2024. – № 15 (1). – S. 105–142. – [https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01\(54\)-105-142](https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-105-142)
36. Barbui C., Patten S.B. Antidepressant dose and the risk of deliberate self-harm // *Epidemiology and Psychiatric Sciences.* – 2014. – Vol. 23. – Pp. 329–331. – <https://doi.org/10.1017/S2045796014000456>
37. Brent D.A., Oquendo M., Birmaher B. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters // *Arch Gen Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – Pp. 801–807. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.9.801>
38. Haw C., Hawton K., Niedzwiedz C., Platt S. Suicide clusters: A review of risk factors and mechanisms // *Suicide Life Threat Behav.* – 2013. – Vol. 43. – Pp. 97–108. – <https://doi.org/10.1111/j.1943-36.278X.2012.00130.x>
39. Ljubov E.B., Zotov P.B. «Suicidal'naja bolezn'» kak psihiatricheskij diagnoz: nauchno-prak-ticheskoe obosnovanie // *Suicidologija.* – 2022. – № 13 (4). – S. 91–112. – [https://doi.org/10.32878/suiciderus.22-13-04\(49\)-91-112](https://doi.org/10.32878/suiciderus.22-13-04(49)-91-112)