

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2/2025

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)
Гараян Н.Г. (Москва)
Городец Л.Н. (Москва)
Грюнзе Х. (Германия)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)
Казаковцев Б.А. (Москва)
Кибитов А.О. (Москва)
Кирилочев О.О. (Астрахань)
Краснов В.Н. (Москва)
Крок М.-А. (Франция)
Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)
Малин Д.И. (Москва)
Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)
Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)
Поюровский М. (Израиль)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)
Усов Г.М. (Омск)
Холмогорова А.Б. (Москва)
Цукарзи Э.Э. (Москва)
Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)

EDITORIAL BOARD

Avedisova A.S. (Moscow)
Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Altynbekov S.A. (Kazakhstan)
Angst J. (Switzerland)
Bardenstein L.M. (Moscow)
Bitter I. (Hungary)
Garanyan N.G. (Moscow)
Gorobets L.N. (Moscow)
Grunze H. (Germany)
Zvartau E.E. (St. Petersburg)
Ivanov M.V. (St. Petersburg)
Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Kibitov A.O. (Moscow)
Kirilochev O.O. (Astrakhan)
Krasnov V.N. (Moscow)
Crocq M.-A. (France)
Krupitsky E.M. (St. Petersburg)
Mazo G.E. (St. Petersburg)
Malin D.I. (Moscow)
Meznanov N.G. (St. Petersburg)
Petrova N.N. (St. Petersburg)
Poyurovsky M. (Israel)
Retynsky K.Y. (Ekaterinburg)
Soldatkin V.A. (Rostov-on-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 № 619

Отпечатано в ООО «Типография А1»

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

СОДЕРЖАНИЕ/CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная эффективность и переносимость клозапина немедленного высвобождения (АЗАЛЕПТИН®) и клозапина пролонгированного высвобождения (Азалептин® ретард) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии

Алифороенко А.Е., Хазанов В.А., Ларченко В.В., Быков В.В., Юдина П.Д., Демьянова А.А. 2

Риск рабдомиолиза при терапии атипичными антипсихотиками: оценка сигналов безопасности

Скрябин В.Ю., Сычев Д.А., Соколова С.И., Серова А.С., Зузенков М.В. 12

Показатели индекса реполяризации желудочков у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии

Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Петкун Д.А., Корнетов А.Н. 20

Сексуальная дисфункция у пациентов с шизофренией в процессе терапии антипсихотиками

Конюшенко К.К., Петрова Н.Н., Аврамов А.А., Ильясов С.Ю. 27

Особенности использования оригинального и воспроизведенного флувоксамина в клинической практике психиатров и неврологов для терапии депрессии (результаты опроса врачей)

Мосолов С.Н., Аведисова А.С., Немкова Е.С. 38

ORIGINAL RESEARCH

Comparative Efficacy and Tolerability of Immediate-Release Clozapine (AZALEPTIN®) and Extended Release Clozapine (Azaleptin® Retard) in Patients with Schizophrenia Resistant to Antipsychotic Therapy

Aliforenko A.E., Khazanov V.A., Larchenko V.V., Bykov V.V., Yudina P.D., Demyanova A.A. 2

Risk of Rhabdomyolysis during Therapy with Atypical Antipsychotics: Evaluation of Safety Signals

Skryabin V.Yu., Sychev D.A., Sokolova S.I., Serova A.S., Zuzenkov M.V. 12

Ventricular Repolarization Index in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic Therapy

Galkin S.A., Kornetova E.G., Petkun D.A., Kornetov A.N. 20

Sexual Dysfunction in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic Therapy

Konyushenko K.K., Petrova N.N., Avramov A.A., Ilyasov S.Yu. 27

Use of Original and Generic Fluvoxamine in Clinical Psychiatric and Neurological Practice for the Treatment of Depression (Physician Survey Results)

Mosolov S.N., Avedisova A.S., Nemkova E.S. 38

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ОБЗОРЫ

Место феназепам в современной клинической практике: эффективная и безопасная терапия тревожных расстройств и не только

Романов Д.В., Шеянов А.М. 47

Современные представления о патогенезе и терапии генерализованного тревожного расстройства

Фролова В.И., Егиазарян Д.К. 57

GENERAL THERAPEUTIC ISSUES AND REVIEWS

The Place of Phenazepam in Modern Clinical Practice: Effective and Safe Therapy for Anxiety Disorders and Beyond

Romanov D.V., Sheyanov A.M. 47

Current Understanding of the Pathogenesis and Treatment of Generalized Anxiety Disorder

Frolova V.I., Egiazaryan D.K. 57

ПРАКТИКА

Ламотриджин и фолиевая кислота при биполярном расстройстве – несовместимая комбинация? Клинические случаи

Жилыева Т.В., Богданова Т.В. 65

PRACTICE

Lamotrigine and Folic Acid in Bipolar Disorder – An Incompatible Combination? Clinical Cases

Zhilyaeva T.V., Bogdanova T.V. 65

Сравнительная эффективность и переносимость клозапина немедленного высвобождения (АЗАЛЕПТИН®) и клозапина пролонгированного высвобождения (Азалептин® ретард) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии

А.Е. Алифоренко¹, В.А. Хазанов¹, В.В. Ларченко^{1, 2}, В.В. Быков^{1, 2}, П.Д. Юдина^{1, 2}, А.А. Демьянова¹

¹ ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар»), Томск, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Терапия клозапином служит единственным эффективным методом лечения пациентов с шизофренией, резистентной к другим антипсихотическим средствам. В статье представлены результаты клинического исследования фазы III новой лекарственной формы клозапина (Азалептин® ретард).

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности терапии препаратами Азалептин® ретард и АЗАЛЕПТИН® у пациентов с шизофренией.

Материалы и методы. Клиническое исследование проведено с участием 261 пациента с терапевтически резистентной шизофренией в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $40,12 \pm 9,44$ лет). Терапевтическая доза препарата Азалептин® ретард составила 200 мг 1 раз в сутки, доза препарата АЗАЛЕПТИН® — 100 мг 2 раза в сутки. Продолжительность курса терапии составляла 26 недель. Оценка эффективности терапии проводили по шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I до начала терапии и к окончанию 4, 8, 12, 18, 22 и 26-й недели. Безопасность терапии оценивали по регистрации нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений.

Результаты. Сравнимые лекарственные препараты АЗАЛЕПТИН® и Азалептин® ретард обладают равной эффективностью: они в одинаковой степени снижают тяжесть общих психотических симптомов у пациентов с резистентной формой шизофрении (95%-ные доверительные интервалы для среднего изменения баллов по шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I не выходят за границы «не меньшей эффективности»). Разные режимы дозирования препаратов клозапина не влияют на безопасность терапии пациентов.

Выводы. Полученные данные указывают на возможность перевода пациентов, страдающих шизофренией, с терапии препаратом АЗАЛЕПТИН® на Азалептин® ретард, с учетом преимуществ однократного контролируемого приема лекарственного средства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: резистентная к терапии шизофрения, атипичные нейролептики, клозапин, АЗАЛЕПТИН®, Азалептин® ретард

КОНТАКТЫ: Алифоренко Анастасия Евгеньевна, clin_dep2@iphar.ru, ORCID: 0000-0003-1656-8429
Хазанов Вениамин Абрамович, gen_dir@iphar.ru, ORCID: 0000-0002-8833-785X
Ларченко Валентин Владимирович, clin_dep@iphar.ru, ORCID: 0000-0003-1884-3164
Быков Владимир Валерьевич, analyt_dep2@iphar.ru, ORCID: 0000-0002-5145-2184
Юдина Полина Дмитриевна, clin_dep4@iphar.ru, ORCID: 0009-0004-1899-1380
Демьянова Анна Анатольевна, clin_dep5@iphar.ru, ORCID: 0009-0004-8912-9712

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Алифоренко А.Е., Хазанов В.А., Ларченко В.В., Быков В.В., Юдина П.Д., Демьянова А.А. Сравнительная эффективность и переносимость клозапина немедленного высвобождения (АЗАЛЕПТИН®) и клозапина пролонгированного высвобождения (Азалептин® ретард) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 2–10. — DOI: 10.48612/psych/tf4x-dnzt-934b

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: клиническое исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Органика» (г. Новокузнецк, Россия).

Comparative Efficacy and Tolerability of Immediate-Release Clozapine (AZALEPTIN®) and Extended Release Clozapine (Azaleptin® Retard) in Patients with Schizophrenia Resistant to Antipsychotic Therapy

A.E. Aliforenko¹, V.A. Khazanov¹, V.V. Larchenko^{1,2}, V.V. Bykov^{1,2}, P.D. Yudina^{1,2}, A.A. Demyanova¹

¹ Innovative Pharmacology Research, LLC (IPHAR LLC), Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russia

SUMMARY

Background. Clozapine therapy is the only effective treatment for patients with schizophrenia resistant to other antipsychotics. This article presents the results of the clinical trial (phase III) of a new dosage form of clozapine (Azaleptin® retard).

Aim — to compare the efficacy and safety of therapy with Azaleptin® retard and AZALEPTIN® in patients with schizophrenia.

Materials and methods. A clinical study was conducted involving 261 patients with therapy-resistant schizophrenia aged 18 to 60 years (mean age 40.12 ± 9.44 years). The therapeutic dose of Azaleptin® retard was 200 mg once daily, the dose of AZALEPTIN® was 100 mg twice daily. The duration of the therapy course was 26 weeks. The efficacy of therapy was assessed by PANSS, CGI-S and CGI-I scales before the start of therapy and by the end of the 4th, 8th, 12th, 18th, 22nd and 26th weeks. The safety of therapy was assessed by registration of adverse events and serious adverse events.

Results. The compared drugs AZALEPTIN® and Azaleptin® retard have equal efficacy: they reduce the severity of general psychotic symptoms in patients with treatment-resistant schizophrenia to the same extent (95 % confidence intervals for the mean change in scores on the PANSS, CGI-S and CGI-I scales do not exceed the limits of "non-inferiority"). Different dosing regimens of clozapine drugs do not affect the safety of patient therapy.

Conclusion. The obtained data indicate the possibility of switching patients with schizophrenia from therapy with AZALEPTIN® to Azaleptin® retard, taking into account the advantage of a single controlled administration of the drug.

KEYWORDS: treatment-resistant schizophrenia, atypical neuroleptics, clozapine, AZALEPTIN®, Azaleptin® retard

CONTACTS: Aliforenko Anastasia Evgenievna, clin_dep2@iphar.ru, ORCID: 0000-0003-1656-8429
Khazanov Veniamin Abramovich, gen_dir@iphar.ru, ORCID: 0000-0002-8833-785X
Larchenko Valentin Vladimirovich, clin_dep@iphar.ru, ORCID: 0000-0003-1884-3164
Bykov Vladimir Valerievich, analyt_dep2@iphar.ru, ORCID: 0000-0002-5145-2184
Yudina Polina Dmitrievna, clin_dep4@iphar.ru, ORCID: 0009-0004-1899-1380
Demyanova Anna Anatolyevna, clin_dep5@iphar.ru, ORCID: 0009-0004-8912-9712

CITATION: Aliforenko A.E., Khazanov V.A., Larchenko V.V., Bykov V.V., Yudina P.D., Demyanova A.A. Comparative efficacy and tolerability of immediate-release clozapine (AZALEPTIN®) and extended release clozapine (Azaleptin® retard) in patients with schizophrenia resistant to antipsychotic therapy // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 2. — Pp. 2–10. — DOI: 10.48612/psph/4x-dnzt-934b [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was carried out with the financial support of Organica JSC (Novokuznetsk).

Введение

Антипсихотик клозапин широко применяется в психиатрии. Во всем мире терапия клозапином служит единственным эффективным методом фармакологического лечения наиболее сложных категорий больных — пациентов с шизофренией, резистентной к другим видам психофармакотерапии, и с высоким суицидальным риском [1–3].

В настоящее время первый атипичный нейролептик клозапин доступен для применения в отечественной психиатрической практике только в виде пероральной лекарственной формы с немедленным высвобождением действующего вещества (АЗАЛЕПТИН®, таблетки 100 и 25 мг), имеющей относительно короткий период полувыведения — 12 ч. Особенности фармакокинетики этой лекарственной формы определяют необходимость приема препарата пациентами 2–3 раза в сутки [4].

Пациенты с шизофренией часто не соблюдают рекомендации психиатров по приему лекарственного препарата, самостоятельно уменьшают дозу, поэтому достаточно острой является проблема комплаентности [4]. Родственники таких пациентов не могут обеспечить контроль за соблюдением рекомендаций врача в связи с невозможностью постоянного нахождения с больными во время, установленное для при-

ема лекарственного препарата [5]. Несоблюдение рекомендованной схемы приема антипсихотика резко снижает эффективность психиатрического вмешательства: у пациентов происходит обострение болезни, формируются хронические симптомы, усиливаются явления лекарственной резистентности [6].

Применение антипсихотических средств с пролонгированным действием снижает вероятность несоблюдения пациентами рекомендаций врача и, как следствие, позволяет предотвратить развитие ухудшения состояния и постепенно ослабить выраженность стойкой хронической психопатологической симптоматики [7, 8]. В связи с этим была разработана новая лекарственная форма клозапина с пролонгированным высвобождением — Азалептин® ретард, которая позволяет сократить кратность приема до 1 раза в сутки с поддержанием оптимального профиля концентрации действующего вещества в крови. Появление новой лекарственной формы клозапина позволяет снизить риск несоблюдения пациентами схемы терапии и упростить контроль ее соблюдения. Согласно результатам проведенных доклинических и клинических исследований, двукратное увеличение количества активного вещества в пролонгированной лекарственной форме не приводит к соответствующему кратному увеличению максимальной концентрации в плазме крови за счет замедленного

высвобождения и отсутствия кумуляции или депонирования активного вещества в тканях [9].

Цель настоящей работы — сравнение эффективности и безопасности терапии препаратами Азалептин® ретард и АЗАЛЕПТИН® у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией.

Материалы и методы

Данное исследование являлось многоцентровым двойным слепым рандомизированным исследованием эффективности и безопасности, проводимым в параллельных группах с двойной маскировкой при поддерживающей терапии лекарственными препаратами Азалептин® ретард в дозе 200 мг, назначаемым 1 раз в сутки, и АЗАЛЕПТИН® в дозе 100 мг, назначаемым 2 раза в сутки, у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии. Исследование состояло из вводного периода (продолжительность не менее 1 месяца), скрининга (продолжительность до 7 дней) и периода исследуемой терапии (продолжительность 26 недель). Исследование на сравнительном этапе имело двойной слепой плацебо-контроль с двойной маскировкой (рис. 1). Во вводном периоде все пациенты принимали препараты клозапина с немедленным высвобождением в дозе 100 мг, назначаемые 2 раза в сутки, не менее 1 месяца до включения в исследование [10].

Рандомизацию пациентов осуществляли с помощью системы IWRS (*англ.* Interactive Web Response System — система интерактивной интернет-рандомизации), встроенной в электронную индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК). У пациентов и (или) их опекунов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации и было одо-

брено локальными этическими комитетами 14 исследовательских центров.

Для психометрической оценки использовали рутинные для психиатрической практики шкалы PANSS (*англ.* Positive and Negative Syndrome Scale — шкала позитивных и негативных синдромов), CGI-S (*англ.* Clinical Global Impression—severity — шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания) и CGI-I (*англ.* Clinical Global Impression—improvement — шкала общего клинического впечатления об общем улучшении) [11]. Оценку эффективности терапии препаратом Азалептин® ретард в сравнении с препаратом АЗАЛЕПТИН® проводили по среднему изменению общего балла по шкале PANSS на 26-й неделе по сравнению с исходным уровнем (первичная конечная точка исследования). Дополнительно оценивали вторичные конечные точки: изменения баллов в сравниваемых группах по шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I до начала терапии и к окончанию 4, 8, 12, 18, 22 и 26-й недели [12]. Безопасность терапии оценивали по регистрации нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

В исследование включали амбулаторных и стационарных пациентов мужского и женского пола, европеоидной расы в возрасте от 18 до 60 лет с шизофренией (диагноз по МКБ-10 — F20), резистентной к терапии другими антипсихотическими средствами. Пациенты соответствовали следующим критериям: балл по шкале CGI-S ≥ 4 , балл по шкале PANSS ≤ 80 . Основными критериями невключения были сопутствующие психиатрические или неврологические заболевания, включая органические психические расстройства, уровень лейкоцитов менее $3,5 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютное число нейтрофилов менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$, кардиомиопатия и миокардит в анамнезе.

Основной популяцией для анализа эффективности являлась ИТТ-популяция (*англ.* Intention to treat),



Рисунок 1. Графическая схема исследования

Figure 1. Graphical scheme of the study

Примечание. P1 — плацебо 1, повторяющее по всем признакам препарат Азалептин® ретард; P2 — плацебо 2, повторяющее по всем признакам препарат АЗАЛЕПТИН®; T — препарат Азалептин® ретард; R — препарат АЗАЛЕПТИН®

Note. P1 — placebo 1, repeating Azaleptin® retard in all respects; P2 — placebo 2, repeating AZALEPTIN® in all respects; T — Azaleptin® retard; R — AZALEPTIN®

которая состояла из пациентов, подходящих для оценки эффективности терапии: тех, кто завершил не менее 8 недель терапии или у кого не прекращена терапия в течение первых 8 недель в связи с высокой клинической эффективностью. Также была изучена PP-популяция (*англ.* Per Protocol), которая включала пациентов, завершивших исследование по протоколу. Безопасность оценивали в популяции SAF (*англ.* Safety Analysis Set), включавшей всех рандомизированных пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу лекарственного препарата.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel (Microsoft®, США) и языка программирования R v. 4.1.3.

Вывод об эффективности терапии был сделан по ИТТ-популяции. Для оценки первичного параметра эффективности был рассчитан односторонний 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для разницы в среднем изменении баллов в сводной статистике посещений LOCF (последнее доступное посещение, начиная с посещения 8-й недели и далее) по шкале PANSS между группами терапии [10]. Нижний предел выше 0 означал, что исследуемый препарат Азалептин® ретард статистически значимо превосходит референтный препарат АЗАЛЕПТИН®. Нижний предел, превышающий или равный -4 и не превышающий 0, указывал на отсутствие разницы между группами терапии, и можно было сделать вывод о «не меньшей эффективности». Если нижний предел принимал значения менее -4 , то нельзя было сделать вывод о «не меньшей эффективности» или «превосходстве» препарата Азалептин® ретард по сравнению с препаратом АЗАЛЕПТИН®. Для анализа влияния терапии на динамику изменения баллов по шкале PANSS по группам был проведен ковариационный анализ (ANCOVA).

Была выполнена проверка следующих статистических гипотез: нулевая гипотеза H_0 заключалась в том, что различия между эффектами препаратов Азалептин® ретард и АЗАЛЕПТИН® равна нижней границе эквивалентности ($H_0: \mu_2 - \mu_1 \leq -\Delta$). Альтернативная гипотеза H_A заключалась в том, что различия между эффектами препаратов Азалептин® ретард и АЗАЛЕПТИН® больше, чем нижняя граница эквивалентности ($H_A: \mu_2 - \mu_1 > -\Delta$) [13].

Для оценок по шкалам CGI-S и CGI-I была рассчитана частота и доля в процентах. Вторичные конечные точки сравнивали между группами терапии с помощью t -критерия Стьюдента или U -критерия Манна — Уитни в зависимости от характера распределения данных [14, 15]. Сравнение частот НЯ, СНЯ и клинически значимых отклонений лабораторных показателей проводили с использованием методики расчета относительного риска (ОР). Размер выборки был рассчитан для исследования «не меньшей эффективности» (*англ.* non-inferiority).

Результаты

В клиническое исследование был включен 261 пациент, все пациенты были рандомизированы в две группы терапии. Группа 1 ($n = 130$) принимала 2 таблетки (плацебо 1 и плацебо 2) утром и 2 таблетки (плацебо 2 и препарат Азалептин® ретард в дозе

200 мг) вечером, через 12 ч; группа 2 ($n = 131$) — 2 таблетки (плацебо 1 и препарат АЗАЛЕПТИН® в дозе 100 мг) утром и 2 таблетки (плацебо 1 и препарат АЗАЛЕПТИН® в дозе 100 мг) вечером, через 12 ч. Распределение пациентов по группам лечения в ходе исследования представлено на рис. 2.

У 30 (11,5 %) пациентов, участвовавших в исследовании, были сопутствующие заболевания, из них у 4 (1,5 %) пациентов в группе 1 отмечались дополнительные симптомы шизофрении. Сопутствующую терапию получали 55 (21,1 %) пациентов, из них 4 (1,5 %) пациента группы 1 получали препараты для лечения депрессии и тревоги (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, amitриптилин, агомелатин).

Демографические исходные характеристики всех пациентов (популяция SAF) представлены в табл. 1. В анализ безопасности были включены данные 261 пациента; все пациенты хотя бы 1 раз приняли лекарственный препарат (популяция SAF), в анализ эффективности — данные 248 пациентов для ИТТ-популяции и 235 пациентов — для PP-популяции.

Среднее изменение баллов по сравнению с исходным уровнем в общем балле по шкале PANSS для ИТТ-популяции представлено на рис. 3.

По результатам рассчитанных 95%-ных ДИ для ИТТ-популяции (табл. 2) был сделан вывод, что их нижняя граница находится в диапазоне $[-4; 0]$. Это указывает на отсутствие разницы между двумя группами терапии. Ковариационный анализ ANCOVA для всех визитов показал, что терапия препаратами клозапина не оказывает статистически значимого влияния на результаты оценок по шкалам PANSS (в том числе по подшкалам позитивных, негативных и общих психопатологических синдромов), CGI-S и CGI-I ($p > 0,05$).



Рисунок 2. Распределение пациентов по группам лечения в ходе исследования

Figure 2. Distribution of patients by treatment groups during the study

Примечание. СНЯ — серьезное нежелательное явление; НЯ — нежелательное явление; КИ — клиническое исследование; n — число пациентов

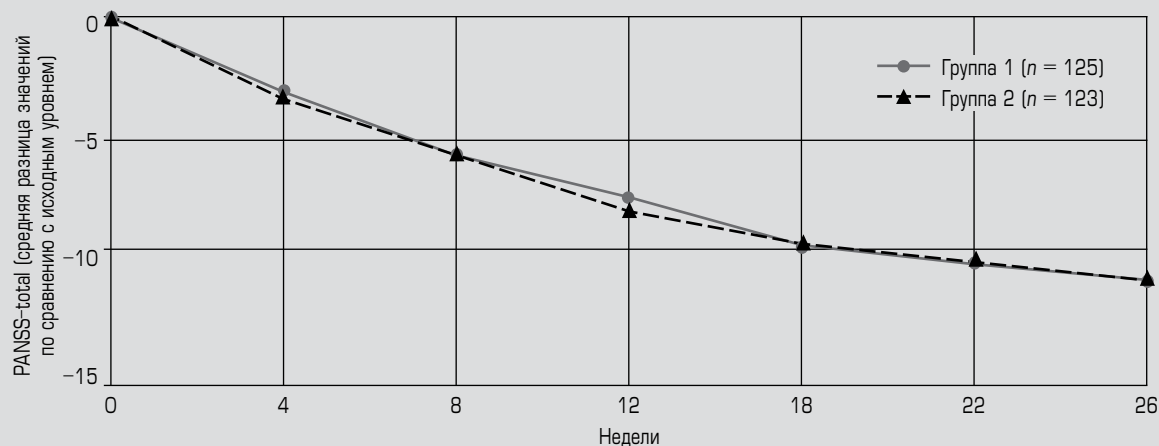
Note. СНЯ — serious adverse event; НЯ — adverse event; КИ — clinical trial; n — number of patients

Таблица 1. Демографические исходные характеристики пациентов в популяции SAF [$M \pm SD$; Me (Q_1 ; Q_3)]**Table 1.** Demographic baseline characteristics of patients in the SAF population

Параметр	Группа 1 (n = 130)	Группа 2 (n = 131)	Всего (n = 261)
Возраст, лет	40,33 ± 9,01	39,91 ± 9,88	40,12 ± 9,44
Пол:			
мужской (n, %)	85 (32,6 %)	85 (32,6 %)	170 (65,1 %)
женский (n, %)	45 (17,2 %)	46 (17,6 %)	91 (34,9 %)
Раса:			
европеоидная (n, %)	130 (49,8 %)	125 (47,9 %)	255 (97,7%)
монголоидная (n, %)	0 (0,0 %)	6 (2,3 %)	6 (2,3 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	23,98 (21,60; 38,79)	23,38 (21,64; 38,10)	23,64 (21,61; 26,54)
PANSS Total	74,76 ± 5,62	74,82 ± 5,83	74,79 ± 5,72
PANSS Positive	16,92 ± 3,70	16,74 ± 3,55	16,83 ± 3,62
PANSS Negative	21,74 ± 3,29	22,11 ± 3,30	21,92 ± 3,30
PANSS General Psychopathology	36,11 ± 3,52	35,98 ± 3,50	36,04 ± 3,50
CGI-S	4,21 ± 0,41	4,22 ± 0,43	4,21 ± 0,42
CGI-I	2,62 ± 1,72	2,53 ± 1,74	2,58 ± 1,72

Примечание. PANSS Total — шкала позитивных и негативных синдромов; PANSS Positive — подшкала позитивных симптомов; PANSS Negative — подшкала негативных симптомов; PANSS General Psychopathology — подшкала общих психо-патологических симптомов; CGI-S — шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; CGI-I — шкала общего клинического впечатления об общем улучшении.

Note. PANSS Total — positive and negative syndrome scale; PANSS Positive — positive symptoms subscale; PANSS Negative — negative symptoms subscale; PANSS General Psychopathology — general psychopathology symptoms subscale; CGI-S — Clinical Global Impression-severity; CGI-I — Clinical Global Impression-improvement.

**Рисунок 3.** Среднее изменение баллов по сравнению с исходным уровнем в общем балле PANSS (ITT-популяция)**Figure 3.** Mean change in scores from baseline in the total PANSS score (ITT population)

На 4-й и 8-й неделях терапии исследуемый препарат Азалептин® ретард более плавно снижал интенсивность проявления негативных психопатологических синдромов (эмоциональная экспрессия, апатия, асоциальность), чем референтный препарат АЗАЛЕПТИН® ($p < 0,05$). После 8-й недели оба вида терапии не имели статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Всего в ходе исследования было зарегистрировано 206 НЯ у 107 пациентов. В группе 1 было зарегистрировано 99 НЯ у 50 пациентов, в группе 2 — 107 НЯ у 57 пациентов. Доля пациентов с зарегистрированными НЯ в группе 1 составила 38,5 %, в группе 2 — 43,5 %, ОР = 0,88 [95%-ный ДИ: 0,66;

1,18], что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между двумя группами терапии ($p = 0,4508$).

Больше всего НЯ было зарегистрировано со стороны центральной нервной системы — 43 (43,4 %) в группе 1 и 46 (43,0 %) в группе 2. Самым частым НЯ была физическая слабость, сонливость (всего 25 (12,1 %) НЯ в обеих группах терапии) и головная боль (19 (9,2 %) НЯ в обеих группах). К системе крови относилось 26 НЯ, из которых 14 (14,0 %) были зарегистрированы в группе 1 и 12 (12,1 %) — в группе 2. К системе дыхания относилось 24 НЯ, из которых 12 (12,0 %) относилось к группе 1 и 12 (11,2 %) — к группе 2. К пищеварительной системе относилось

Таблица 2. 95%-ные ДИ для изменений баллов в группах терапии по шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I в ИТТ-популяции**Table 2.** 95% Confidence intervals for changes in scores in the treatment groups on the PANSS, CGI-S, and CGI-I scale in the ITT population

Шкала	Визит	Неделя	Группа 1 / Группа 2		Значение p-value (ANCOVA)
			Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	
PANSS Total	5	4	-0,66	1,31	0,5204
	9	8	-1,35	1,35	0,7275
	11	12	-1,08	1,99	0,5243
	12	18	-1,66	1,79	0,8870
	13	22	-1,91	1,78	0,8077
	14	26	-1,96	1,88	0,9480
PANSS Positive	5	4	-0,40	0,56	0,6140
	9	8	-0,61	0,69	0,7140
	11	12	-0,91	0,61	0,9190
	12	18	-1,24	0,39	0,3020
	13	22	-1,32	0,35	0,2600
	14	26	-1,30	0,42	0,3650
PANSS Negative	5	4	0,12	0,85	0,0201 *
	9	8	0,12	1,17	0,0371 *
	11	12	-0,08	1,06	0,1500
	12	18	-0,31	0,94	0,6580
	13	22	-0,46	0,88	0,9370
	14	26	-0,53	0,81	0,9400
PANSS General Psychopathology	5	4	-0,91	0,44	0,6330
	9	8	-1,26	0,39	0,4010
	11	12	-0,84	1,02	0,5880
	12	18	-0,86	1,21	0,6010
	13	22	-0,93	1,35	0,5420
	14	26	-0,92	1,43	0,3980
CGI-S	5	4	-0,10	0,12	0,9563
	9	8	-0,14	0,14	0,7981
	11	12	-0,13	0,17	0,9773
	12	18	-0,13	0,18	0,9803
	13	22	-0,15	0,16	0,7183
	14	26	-0,18	0,15	0,5592
CGI-I	5	4	-0,59	0,37	0,7676
	9	8	0,57	0,37	0,7457
	11	12	-0,53	0,41	0,4553
	12	18	-0,62	0,31	0,8325
	13	22	-0,58	0,36	0,8226
	14	26	-0,53	0,41	0,4991

Примечание. ANCOVA — ковариационный анализ; * межгрупповое p-value < 0,05.**Note.** ANCOVA — analysis of covariance; * p-value between groups < 0.05.

20 НЯ, из которых 9 (9,0 %) относилось к группе 1 и 11 (10,3 %) — к группе 2 (табл. 3).

В ходе исследования было зарегистрировано 3 СНЯ. Из них 2 СНЯ (психоз с возбуждением и пневмония) были выявлены в группе 1, а еще 1 СНЯ — в группе 2, которое завершилось летальным исходом (суицид). Согласно инструкции по ме-

дицинскому применению клозапина, данные СНЯ по частоте встречаемости являются редкими. Доля пациентов с зарегистрированными СНЯ в группе 1 составила 1,5 %, в группе 2 — 0,8 %, ОР = 2,02 [95%-ный ДИ: 0,19; 21,9]. Между группами терапии отсутствовали статистически значимые различия по СНЯ ($p = 0,6221$).

Таблица 3. Наиболее частые НЯ, зарегистрированные в ходе исследования (n, %)

Table 3. The most common adverse events (AEs) reported during the study

Системно-органный класс	Нежелательное явление	Группа 1			Группа 2	
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Легкая степень	Средняя степень
Нарушения со стороны центральной нервной системы	Гипоманиакальное поведение	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Головная боль	10 (4,8 %)	—	—	8 (3,9 %)	1 (0,5 %)
	Головокружение	4 (1,9 %)	—	—	5 (2,4 %)	—
	Слабость, сонливость	10 (4,8 %)	1 (0,5 %)	—	14 (6,8 %)	—
	Тревога	3 (1,4 %)	—	—	6 (2,9 %)	—
	Инсомния	1 (0,5 %)	—	—	4 (1,9 %)	—
	Обострение галлюцинаторно-параноидной симптоматики, психоз с возбуждением	—	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)	—	1 (0,5 %)
	Повышение температуры, повышенное потоотделение	2 (1,0 %)	—	—	1 (0,5 %)	—
	Расторможенное поведение	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Седация	2 (1,0 %)	—	—	2 (1,0 %)	—
	Снижение настроения	3 (1,4 %)	—	—	—	—
	Тошнота	4 (1,9 %)	—	—	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз	—	1 (0,5 %)	—	—	—
	Анемия	2 (1,0 %)	—	—	4 (1,9 %)	2 (1,0 %)
	Гранулоцитопения	1 (0,5 %)	—	—	—	—
	Лейкопения	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	—	4 (1,9 %)	—
	Лимфоцитопения	1 (0,5 %)	—	—	—	—
	Тромбоцитопения	5 (2,4 %)	1 (0,5 %)	—	2 (1,0 %)	—
	Эссенциальный тромбоцитоз вторичный	1 (0,5 %)	—	—	—	—
Нарушения со стороны дыхательной системы	Насморк	1 (0,5 %)	—	—	2 (1,0 %)	—
	Пневмония	—	—	1 (0,5 %)	—	—
	Аллергический ринит	2 (1,0 %)	—	—	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
	Острый назофарингит	1 (0,5 %)	—	—	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)
	Острая респираторная вирусная инфекция	4 (1,9 %)	1 (0,5 %)	—	1 (0,5 %)	3 (1,4 %)
	Обострение хронической обструктивной болезни легких	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Бронхит	2 (1,0 %)	—	—	—	—
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Боль в эпигастральной области	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Гиперсаливация, легкое слюнотечение	8 (3,9 %)	—	—	3 (1,4 %)	—
	Обстипация кишечника	1 (0,5 %)	—	—	4 (1,9 %)	—
	Изжога	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Периапикальный абсцесс	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Хронический гастрит	—	—	—	1 (0,5 %)	—

На протяжении исследования было зарегистрировано 160 клинически значимых отклонений в лабораторных показателях, оцененных как НЯ. Из них 124 отклонения относились к результатам общего анализа крови, 27 отклонений — к результатам биохимического анализа крови, 9 отклонений — к результатам общего анализа мочи. Доля пациентов с клинически значимыми отклонениями по результатам общего анализа крови в группе 1 составила 13,1 %, в группе 2 — 24,4 %, ОР = 0,54 [95%-ный ДИ: 0,31; 0,91], между группами выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0259$). Это свидетельствует о большем риске побочного влияния референтного препарата АЗАЛЕПТИН® на гематологические показатели. Доля пациентов с клинически значимыми отклонениями по результатам биохимического анализа крови в группе 1 составила 1,5 %, в группе 2 — 4,5 %, ОР = 0,34 [95%-ный ДИ: 0,07; 1,63], что говорит об отсутствии статистически значимых различий между двумя группами терапии ($p = 0,2814$). Доля пациентов с клинически значимыми отклонениями по результатам общего анализа мочи в группе 1 составила 0,8 %, в группе 2 — 3,0 %, ОР = 0,25 [95%-ный ДИ: 0,03; 2,22], что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между группами терапии ($p = 0,3702$).

Обсуждение

В данном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали длительную (26 недель) эффективность и безопасность клозапина с пролонгированным высвобождением в дозе 200 мг, назначаемого 1 раз в сутки (Азалептин® ретард), и клозапина с немедленным высвобождением в дозе 100 мг, назначаемого 2 раза в сутки (АЗАЛЕПТИН®). Сравнимые лекарственные формы клозапина, имеющие разный состав и режим дозирования, обладающие равной эффективностью — они в одинаковой степени снижают тяжесть позитивных, негативных и общих психопатологических синдромов у пациентов с терапевтически резистентной формой шизофрении. При этом исследуемый препарат Азалептин® ретард на 4-й и 8-й неделях терапии более плавно снижал интенсивность проявления негативных синдромов (эмоциональная экспрессия, апатия, асоциальность).

Результаты исследования подтвердили альтернативную статистическую гипотезу о «не меньшей эффективности» терапии препаратом Азалептин® ретард в сравнении с терапией препаратом АЗАЛЕПТИН®. Можно предположить, что сопоставимая эффективность препаратов связана с эквивалентностью фармакокинетики лекарственных форм клозапина с немедленным и пролонгированным высвобождением, принимаемыми 2 раза и 1 раз в сутки соответственно [4].

Разные режимы дозирования лекарственных препаратов клозапина не влияли на безопасность терапии пациентов. Клозапин с пролонгированным высвобождением, назначаемый в дозе 200 мг 1 раз в сутки (Азалептин® ретард), не вызывал большее количество НЯ и СНЯ, их спектр и проявления были аналогичны побочным эффектам, характерным для

клозапина с немедленным высвобождением, назначаемым в дозе 100 мг 2 раза в сутки (АЗАЛЕПТИН®). Лекарственный препарат Азалептин® ретард имел благоприятный профиль безопасности при длительном применении (в течение 6 месяцев). Кроме того, клозапин пролонгированного высвобождения, назначаемый в дозе 200 мг 1 раз в сутки, в меньшей степени влиял на показатели общего анализа крови, чем клозапин немедленного высвобождения, назначаемый в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Заключение

Таким образом, в проведенном клиническом исследовании фазы III доказана «не меньшая эффективность» и безопасность клозапина с пролонгированным высвобождением, принимаемого в дозе 200 мг 1 раз в сутки, и клозапина с немедленным высвобождением, принимаемого в дозе 100 мг 2 раза в сутки, при резистентной к терапии шизофрении на основании схожих профилей пользы и риска в условиях длительного 6-месячного лечения. Полученные данные указывают на целесообразность перевода пациентов с диагнозом шизофрении, получающих терапию клозапином с немедленным высвобождением (АЗАЛЕПТИН®), на пролонгированную форму клозапина (Азалептин® ретард), с учетом преимуществ однократного контролируемого приема лекарственного средства как для медицинского персонала, так и для пациента.

Благодарности

Авторы выражают благодарность главным исследователям **Рукиной Наталье Юрьевне**, канд. мед. наук, заместителю главного врача по лечебной работе КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница имени Ю.К. Эрдмана» (г. Барнаул), **Гордееву Владимиру Алексеевичу**, главному врачу ГБУЗ «Кузбасская клиническая психиатрическая больница» (г. Кемерово), **Ивановой Татьяне Ильиничне**, д-ру мед. наук, доценту, врачу-психиатру БУЗ ОО «Клиническая психиатрическая больница имени Н.Н. Солодниковой» (г. Омск), **Золотареву Сергею Владимировичу**, канд. психол. наук, врачу-психотерапевту ГБУЗ СК «Краевая специализированная психиатрическая больница № 2» (г. Ставрополь), **Барыльнику Юлии Борисовне**, д-ру мед. наук, психиатру-консультанту ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 2 имени В.И. Разумовского» (г. Саратов), **Кинкулькиной Марине Аркадьевне**, члену-корреспонденту РАН, профессору, д-ру мед. наук, заведующей кафедрой психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), **Грибанову Андрею Владимировичу**, заведующему диспансерным отделением ГУЗ «Липецкая областная психоневрологическая больница» (г. Липецк), **Мавани Джавалу Чандраканту**, канд. мед. наук, врачу-психиатру ООО «Медицинский центр «Нова Вита» (г. Ростов-на-Дону), **Кокошникову Алексею Вячеславовичу**,

главному врачу ГУЗ «Энгельсская психиатрическая больница» Министерства здравоохранения Саратовской области (г. Энгельс), **Мосолову Сергею Николаевичу**, заслуженному деятелю науки РФ, д-ру мед. наук, профессору, врач-консультанту ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва), **Конюшенко Константину Константиновичу**, канд. мед. наук, заместителю главного врача СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 имени П.П. Кащенко» (г. Санкт-Петербург),

Сапожниковой Ольге Ибрагимовне, заведующей ОМО СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» (г. Санкт-Петербург), **Добровольской Алле Евгеньевне**, канд. мед. наук, заместителю главного врача по медицинской части СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 имени И.И. Скворцова-Степанова», (г. Санкт-Петербург), **Пенчул Наталье Алексеевне**, канд. мед. наук, врачу-психиатру ГБУЗ «Ленинградский областной центр психического здоровья» (г. Санкт-Петербург).

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Ochi S., Tagata H., Hasegawa N. et al. Clozapine treatment is associated with higher prescription rate of antipsychotic monotherapy and lower prescription rate of other concomitant psychotropics: A real-world nationwide study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 25 (10). – Pp. 818–826. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac036>
- Dell'Osso L., Bonelli C., Nardi B. et al. Rethinking clozapine: Lights and shadows of a revolutionary drug // *Brain Sci.* – 2024. – Vol. 14 (1). – Pp. 1–29. – <https://doi.org/10.3390/brainsci14010103>
- Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисуицидальный эффект клоzapина (алгоритм назначения и клинического мониторинга) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – № 4. – С. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
- Данилов Д.С. Клоzapин (азалептин): терапевтические возможности при лечении шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2012. – № 2. – С. 18–24.
- Nucifora F.C., Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // *Neurobiol. Dis.* – 2019. – Vol. 131. – Pp. 1–33. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81. – Pp. 1273–1284. – <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
- Ceraso A., Lin J.J., Schneider-Thoma J. et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 8. – Pp. 1–271. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008016.pub3>
- Чумаков Е.М. Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 3. – С. 58–66. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.97.90.00>
- Счастный Е.Д., Полежаев П.К., Юрченко А.О. и др. Результаты клинического исследования новой формы атипичного антипсихотика Азалептин® ретард // *Терапия психических заболеваний.* – 2021. – Т. 31 (3). – С. 54–59.
- Naber D., Riedel M., Klimke A. et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2005. – Vol. 111 (2). – Pp. 106–115. – <https://doi.org/10.1111/acps.12954>
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 240 с.
- Tollefson G.D., Birkett M.A., Kiesler G.M. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine // *Biol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 49 (1). – Pp. 52–63. – [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01026-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01026-x)
- Руководство по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов, рекомендованное Коллегией Евразийской экономической комиссии от 03.11.2020 № 19. – URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/20rk0019/?ysclid=mbvehmgomr554140544> [дата обращения 12.04.2025].
- Mishra P., Singh U., Pandey C. et al. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance // *Ann Card Anaesth.* – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 407–411. – https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
- Xie J., Li L. Comments on the utilization of Mann-Whitney U test and Kaplan-Meier method // *J Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 32 (3). – e46. – <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e46>
- Ochi S., Tagata H., Hasegawa N. et al. Clozapine treatment is associated with higher prescription rate of antipsychotic monotherapy and lower prescription rate of other concomitant psychotropics: A real-world nationwide study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 25 (10). – Pp. 818–826. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac036>
- Dell'Osso L., Bonelli C., Nardi B. et al. Rethinking clozapine: Lights and shadows of a revolutionary drug // *Brain Sci.* – 2024. – Vol. 14 (1). – Pp. 1–29. – <https://doi.org/10.3390/brainsci14010103>
- Hasanova A.K., Kovrizhnykh I.V., Mosolov S.N. Antisuicidal'nyj jeffekt klozapina (algoritm naznachenija i klinicheskogo monitoringa) // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2023. – № 4. – S. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
- Danilov D.S. Klozapin (azaleptin): terapevticheskie vozmozhnosti pri lechenii shizofrenii // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2012. – № 2. – S. 18–24.
- Nucifora F.C., Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // *Neurobiol. Dis.* – 2019. – Vol. 131. – Pp. 1–33. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81. – Pp. 1273–1284. – <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
- Ceraso A., Lin J.J., Schneider-Thoma J. et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 8. – Pp. 1–271. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008016.pub3>
- Chumakov E.M. Sovremennye nemedikamentoznye i medikamentoznye strategii lechenija shizofrenii, napravlennye na povyshenie priverzhennosti k terapii // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2022. – № 3. – S. 58–66. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.97.90.00>
- Schastnyj E.D., Polezhaev P.K., Jurchenko A.O. i dr. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniya novoj formy atipichnogo antipsihotika Azaleptin® retard // *Terapija psihiceskih zabol-evanij.* – 2021. – T. 31 (3). – S. 54–59.
- Naber D., Riedel M., Klimke A. et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2005. – Vol. 111 (2). – Pp. 106–115. – <https://doi.org/10.1111/acps.12954>
- Mosolov S.N. Shkaly psihometricheskoi ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 240 s.
- Tollefson G.D., Birkett M.A., Kiesler G.M. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine // *Biol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 49 (1). – Pp. 52–63. – [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01026-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01026-x)
- Rukovodstvo po primeneniju principov biostatistiki v klinicheskikh issledovanijah lekarstvennyh preparatov, rekomendovannoe Kollegiej Evrazijskoj jekonomicheskoj komissii ot 03.11.2020 № 19. – URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/20rk0019/?ysclid=mbvehmgomr554140544> [data obrashhenija 12.04.2025].
- Mishra P., Singh U., Pandey C. et al. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance // *Ann Card Anaesth.* – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 407–411. – https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
- Xie J., Li L. Comments on the utilization of Mann-Whitney U test and Kaplan-Meier method // *J Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 32 (3). – e46. – <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e46>

Риск рабдомиолиза при терапии атипичными антипсихотиками: оценка сигналов безопасности

В.Ю. Скрыбин¹, Д.А. Сычев¹, С.И. Соколова², А.С. Серова³, М.В. Зузенков³

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

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

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Рабдомиолиз — редкое, но потенциально жизнеугрожающее осложнение, ассоциированное с приемом атипичных антипсихотиков.

Цель данного исследования — оценить ассоциацию между применением атипичных антипсихотиков и развитием рабдомиолиза на основе базы данных FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).

Материал и методы. Проведен диспропорциональный анализ сообщений о рабдомиолизе в FAERS (I квартал 2004 г. — IV квартал 2023 г.), рассчитаны коэффициенты отношения шансов сообщений (ROR) и медианное время до развития нежелательной реакции (Time to Onset, ТТО).

Результаты. Оланзапин продемонстрировал наиболее выраженную ассоциацию с рабдомиолизом (ROR = 4,02, 95%-ный доверительный интервал (CI): 3,72–4,35). Все препараты соответствовали типу раннего риска ($\beta < 1$). Госпитализация потребовалась более чем в 40 % случаев, летальность была минимальной при приеме арипипразола.

Заключение. Атипичные антипсихотики могут повышать риск рабдомиолиза, особенно в первые недели терапии. Полученные данные подчеркивают необходимость мониторинга пациентов и дальнейших исследований данного осложнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атипичные антипсихотики, рабдомиолиз, нежелательные лекарственные реакции, FAERS, фармаконадзор, оланзапин, арипипразол, безопасность лекарственных средств

КОНТАКТЫ: Скрыбин Валентин Юрьевич, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Сычев Дмитрий Алексеевич, d.a.sychev.rmapo@rambler.ru, ORCID: 000-0002-4496-3680
Соколова Светлана Игоревна, sokolova.sveta5@mail.ru, ORCID: 0009-0005-7352-4686
Серова Анжелика Сергеевна, serova.a@gmail.com, ORCID: 0009-0002-3653-2263
Зузенков Макар Вадимович, zuzenkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1044-8293

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Скрыбин В.Ю., Сычев Д.А., Соколова С.И., Серова А.С., Зузенков М.В. Риск рабдомиолиза при терапии атипичными антипсихотиками: оценка сигналов безопасности // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 12–19. — DOI: 10.48612/psyph/tu5p-ntrb-x62h

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk of Rhabdomyolysis during Therapy with Atypical Antipsychotics: Evaluation of Safety Signals

V.Yu. Skryabin¹, D.A. Sychev¹, S.I. Sokolova², A.S. Serova³, M.V. Zuzenkov³

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

² Moscow Research and Practical Center on Addictions, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Rhabdomyolysis is a rare but potentially life-threatening complication associated with the use of atypical antipsychotics.

The aim of this study was to evaluate the association between the use of atypical antipsychotics and the development of rhabdomyolysis using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) data.

Material and Methods. A disproportionate analysis of reports of rhabdomyolysis in FAERS (Q1 2004 to Q4 2023) was performed, and reported odds ratios (ROR) and median time to adverse reaction (TTO) were calculated.

Results. Olanzapine showed the strongest association with rhabdomyolysis (ROR = 4.02, 95 % confidence interval (CI): 3.72–4.35). All medications corresponded to the early risk type ($\beta < 1$). Hospital admission was required in >40 % of cases, and mortality was less frequent when aripiprazole was administered.

Conclusion. Atypical antipsychotics may increase the risk of rhabdomyolysis, especially during the first weeks of therapy. The findings emphasize the need for patient monitoring and further research into this complication.

KEYWORDS: atypical antipsychotics, rhabdomyolysis, adverse drug reactions, FAERS, pharmacovigilance, olanzapine, aripiprazole, drug safety

CONTACTS: Skryabin Valentin Yurievich, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Sychev Dmitry Alexeevich, d.a.sychev.rmapo@rambler.ru, ORCID: 000-0002-4496-3680
Sokolova Svetlana Igorevna, sokolova.sveta5@mail.ru, ORCID: 0009-0005-7352-4686
Serova Anzhelika Sergeevna, serova.a@gmail.com, ORCID: 0009-0002-3653-2263
Zuzenkov Makar Vadimovich, zuzenkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1044-8293

CITATION: Skryabin V.Yu., Sychev D.A., Sokolova S.I., Serova A.S., Zuzenkov M.V. Risk of rhabdomyolysis during therapy with atypical antipsychotics: Evaluation of safety signals // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2025. – No. 2. – Pp. 12–19. – DOI: 10.48612/psych/tu5p-ntrb-x62h [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Рабдомиолиз представляет собой жизнеугрожающее состояние, характеризующееся разрушением скелетных мышц с высвобождением внутриклеточных компонентов, включая миоглобин, калий и креатинкиназу, в системный кровоток. Это редкая, но клинически значимая нежелательная лекарственная реакция (НЛР), которая может приводить к тяжелым осложнениям, таким как острая почечная недостаточность, тяжелые электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипокальциемия) и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) [1]. Хотя роль статинов, антипсихотических препаратов и некоторых противомикробных средств в развитии рабдомиолиза хорошо изучена, новые данные указывают на необходимость дальнейшего исследования недооцененных лекарственных факторов риска, включая широко применяемые психотропные препараты, такие как атипичные антипсихотики [2–4].

Атипичные антипсихотики составляют ключевую группу препаратов, используемых в терапии шизофрении, биполярного аффективного расстройства и других психических заболеваний. Они обладают высокой клинической эффективностью и меньшим риском экстрапирамидных осложнений по сравнению с типичными антипсихотиками [5, 6]. Однако их безопасность продолжает оставаться предметом активных дискуссий ввиду широкого спектра метаболических и сердечно-сосудистых нежелательных реакций [7]. В то время как влияние этих препаратов на массу тела, уровень глюкозы и липидный профиль детально изучено [8], их возможная роль в развитии

нервно-мышечных осложнений, включая рабдомиолиз, недостаточно исследована и остается вне фокуса большинства клинических работ. В литературе встречаются лишь отдельные сообщения о подобных случаях, в том числе связанных с применением оланзапина [9].

Недавние исследования в области фармаконадзора, основанные на анализе базы данных FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), выявили значимые ассоциации между возникновением рабдомиолиза и применением различных лекарственных средств, включая ингибиторы протонной помпы и противоэпилептические препараты [10–12]. В частности, диспропорциональный анализ показал повышенные коэффициенты отношения шансов сообщений (Reporting Odds Ratio, ROR) для таких препаратов, как лансопризол (ROR = 12,67) [12] и леветирацетам (ROR = 13,5) [13]. Эти данные подчеркивают необходимость более детального изучения лекарственной безопасности на основе реальных клинических наблюдений, поскольку клинические испытания часто не позволяют выявить редкие, но тяжелые НЛР, особенно при длительном применении препаратов или их комбинаций [10, 11].

Однако независимый вклад атипичных антипсихотиков в возникновение этого осложнения остается неясным [14]. В настоящее время оценка их влияния на нервно-мышечную систему проведена недостаточно полно. Например, многомерный анализ безопасности палиперидона, опубликованный в 2025 году, выявил неожиданные сигналы, такие как внезапная сердечная смерть и психосексуальные расстройства, но не включал оценку риска рабдомиолиза [15].

Аналогичным образом, ранее предполагалось, что миопатия является класс-специфическим эффектом ингибиторов протонной помпы, однако подобные исследования для атипичных антипсихотиков отсутствуют [14]. Этот пробел представляется особенно значимым, учитывая растущую распространенность применения этих препаратов и их возможные фармакокинетические взаимодействия с ингибиторами цитохрома P450, которые могут изменять их метаболизм и повышать токсичность [12, 13, 16].

Одним из наиболее эффективных инструментов для выявления редких и серьезных побочных эффектов лекарственных средств служит анализ данных фармаконадзора. В этом контексте особый интерес представляет база данных FAERS, содержащая миллионы отчетов о нежелательных реакциях, связанных с применением различных препаратов [17]. Этот ресурс широко используется для оценки профиля безопасности лекарственных средств, выявления новых сигналов риска и мониторинга частоты развития НЛР в рамках фармаконадзора. Данные FAERS позволяют изучать закономерности возникновения нежелательных реакций в реальной клинической практике, что делает их важным инструментом совершенствования системы лекарственной безопасности.

Целью настоящего исследования является количественная оценка ассоциации между применением различных атипичных антипсихотиков и развитием рабдомиолиза на основе данных FAERS. В рамках исследования проводится анализ времени до развития рабдомиолиза, частоты госпитализаций и уровня летальности при его возникновении на фоне приема различных атипичных антипсихотиков. Полученные данные позволят не только уточнить профиль безопасности данной группы препаратов, но и сформировать научно обоснованные рекомендации, направленные на оптимизацию клинической практики и снижение риска развития тяжелых осложнений у пациентов, получающих антипсихотическую терапию.

Материалы и методы

Источник данных и критерии отбора

Настоящее ретроспективное исследование основано на данных из базы FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Это общедоступный ресурс, содержащий добровольно представленные в FDA сообщения о НЛР, возникающих при применении лекарственных препаратов. База данных включает семь основных таблиц: демографические и административные сведения (demographic information, DEMO), информацию о нежелательных реакциях (adverse event information, REAC), клинические исходы (patient outcome information, OUTC), данные о лекарственных препаратах (drug information, DRUG), даты начала и окончания терапии (drug therapy date information, THER), источники сообщений (report source information, RPSR) и показания к применению (drug indication, INDI).

Для данного исследования были использованы ASCII-файлы FAERS за период с I квартала 2004 г.

по IV квартал 2023 г. Извлечение данных осуществлялось с помощью валидированного инструмента фармаконадзора OpenVigil 2.1 (<https://openvigil.sourceforge.net/>), который позволяет анализировать очищенные данные FAERS о лекарственных препаратах и связанных с ними НЛР [18].

Атипичные антипсихотики идентифицировали по международным непатентованным, торговым и химическим наименованиям. Для повышения точности выявления ассоциации между лекарственными средствами и НЛР в анализ включали только те препараты, которые в FAERS были обозначены как PS (Primary Suspect Drug — первично подозреваемый препарат).

Нежелательные реакции кодировали с использованием предпочитаемых терминов (Preferred Terms, PTs) Медицинского словаря нормативной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) версии 26.1. В проведенном нами исследовании для идентификации сообщений о рабдомиолизе был применен узкий поиск по стандартному запросу MedDRA — Rhabdomyolysis (Standardised MedDRA Query, SMQ).

Диспропорциональный анализ

Для количественной оценки взаимосвязи между применением атипичных антипсихотиков и развитием рабдомиолиза был выполнен диспропорциональный анализ на основе классической таблицы сопряженности 2×2. В ходе анализа рассчитывали коэффициент отношения шансов сообщений (Reporting Odds Ratio, ROR) с 95%-ным доверительным интервалом (confidence interval, CI) [19].

Коэффициент ROR определяли как отношение шансов сообщений о рабдомиолизе среди всех НЛР, зарегистрированных для конкретного антипсихотика, к аналогичному показателю для всех остальных препаратов в FAERS [19]. Ассоциация считалась статистически значимой, если нижняя граница 95%-ного доверительного интервала (CI) превышала 1,0.

Время до начала развития рабдомиолиза

Время до начала развития НЛР (Time to Onset, TTO) определяли как промежуток между датой начала терапии атипичными антипсихотиками (поле START_DT в файле THER) и датой возникновения нежелательного явления (поле EVENT_DT в файле DEMO), по аналогии с ранее проведенными исследованиями [20]. В анализ включали только сообщения, содержащие полные сведения о TTO; неполные, ошибочные или противоречивые записи исключали для обеспечения точности расчетов.

Для оценки динамики риска развития рабдомиолиза во времени применяли анализ на основе распределения Вейбулла (Weibull Shape Parameter, WSP), позволяющий оценить изменение вероятности возникновения НЛР на протяжении применения терапии.

Распределение Вейбулла характеризуется двумя параметрами:

1) параметр масштаба (α), который определяет временной диапазон возникновения события;

2) параметр формы (β), который характеризует изменение риска во времени.

В зависимости от значения параметра β распределение риска развития рабдомиолиза во времени может принимать три характерные формы: 1) риск выше в начале терапии и снижается со временем ($\beta < 1$, 95% CI < 1) — вероятность развития нежелательной реакции выше в начале терапии и уменьшается со временем;

2) постоянный риск ($\beta \approx 1$, 95% CI включает 1) — вероятность развития нежелательной реакции остается стабильной на протяжении всего периода наблюдения;

3) нарастающий риск ($\beta > 1$, 95% CI > 1) — вероятность развития нежелательной реакции увеличивается по мере продолжения терапии.

Статистический анализ

Для обобщения клинических характеристик пациентов с рабдомиолизом, связанным с применением атипичных антипсихотиков, был проведен описательный анализ на основе данных базы FAERS. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро — Уилка; поскольку распределение данных отличалось от нормального, для сравнения времени до развития рабдомиолиза при приеме различных атипичных антипсихотиков использовали критерий Крускала — Уоллиса.

Для оценки различий в исходах (включая частоту госпитализаций и летальность) между группами пациентов, принимавшими разные атипичные антипсихотики, применяли точный тест Фишера. Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,01$ с 95%-ными доверительными интервалами. Все статистические анализы проводили в программной среде R (версия 4.4.1).

Результаты

Частота и характеристика случаев рабдомиолиза при применении атипичных антипсихотиков

В период с I квартала 2004 г. по IV квартал 2023 г. в базе данных FAERS зарегистрировано 52 159 321 сообщение о нежелательных реакциях, связанных с применением атипичных антипсихотиков. Из них 2 360 случаев (0,0045 %) были ассоциированы с рабдомиолизом. Годовая динамика зарегистрированных случаев представлена на рисунке.

Среди атипичных антипсихотиков наибольшее количество сообщений о рабдомиолизе было связано с кветиапином ($n = 655$, 27,75 %), за ним следовали оланзапин ($n = 621$, 26,31 %), арипипразол ($n = 364$, 15,42 %), рисперидон ($n = 362$, 15,34 %), клозапин ($n = 290$, 12,29 %), zipрасидон ($n = 67$, 2,84 %) и зотепин ($n = 1$, 0,04 %).

Анализ демографических данных показал, что подавляющее большинство пациентов (≥ 80 %) с зарегистрированными случаями рабдомиолиза, ассоциированного с атипичными антипсихотиками, были в возрасте от 18 до 64 лет, что соответствует основной популяции, получающей антипсихотическую терапию. Во всех группах препаратов рабдомиолиз чаще диагностировался у мужчин, чем у женщин. По географическому распределению наибольшее число сообщений поступило из Европы и Северной Америки, что, вероятно, связано с более высокой активностью систем фармаконадзора в этих регионах.

Большинство сообщений о рабдомиолизе, связанном с применением атипичных антипсихотиков, поступили от врачей, других медицинских специали-

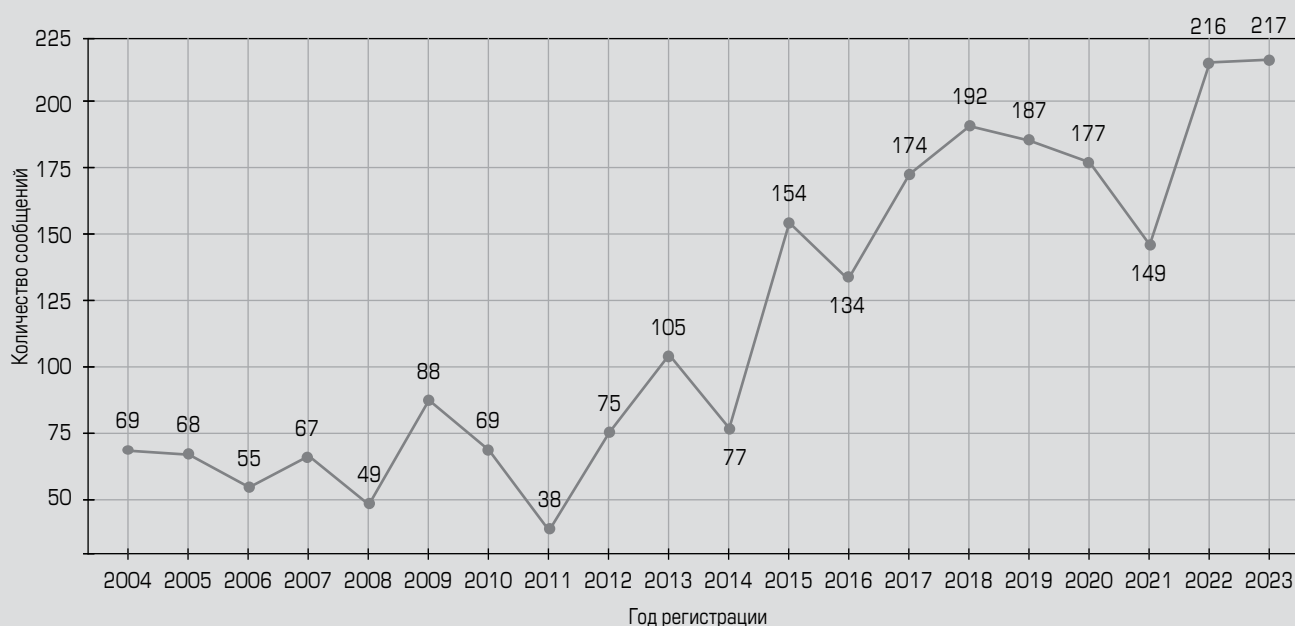


Рисунок. Динамика случаев рабдомиолиза, ассоциированного с приемом атипичных антипсихотиков
Figure. Trends in the incidence of rhabdomyolysis associated with atypical antipsychotics

стов и фармацевтов, что свидетельствует о высокой клинической значимости данного НЛР. Подробные клинические характеристики зарегистрированных случаев представлены в электронном приложении (см. табл. П1 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie3>).

Исходы рабдомиолиза: госпитализации, смертность и врожденные аномалии

Клинические исходы случаев рабдомиолиза, ассоциированного с применением атипичных антипсихотиков, значимо различались в зависимости от препарата (см. табл. П1 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie3>).

Наиболее частым исходом была «госпитализация или ее продление», частота которого превышала 40 % во всех группах препаратов и достигала 47,04 % при приеме рисперидона. Доля пациентов, у которых рабдомиолиз привел к жизнеугрожающему состоянию (LT), составила 15,11 % для кветиапина, 13,63 % для оланзапина и 13,58 % для клозапина. Смертельные исходы (DE) были зарегистрированы у 5,11 % пациентов, принимавших оланзапин, и 5,34 % — кветиапин. В то же время при приеме зипрасидона и арипипразола данный показатель оказался значительно ниже — 1,57 и 1,91 % соответственно. Летальность на фоне терапии арипипразолом была статистически значимо ниже по сравнению с летальностью при терапии оланзапином, кветиапином, рисперидоном и клозапином (точный тест Фишера, $p < 0,01$).

Примечательно, что врожденные аномалии (CA) отмечены только в 0,54 % случаев (при приеме оланзапина), тогда как для остальных препаратов такие исходы не отмечались.

Сообщения о возникновении рабдомиолиза поступали из разных источников. Наибольшее число сообщений поступило от врачей, особенно при приеме оланзапина (42,51 %) и зипрасидона (50,75 %). При этом кветиапин и клозапин имели наибольшую долю сообщений от других медицинских работников (21,83 и 27,24 % соответственно), а арипипразол — от пациентов (26,92 %).

Анализ сигналов безопасности и времени до развития рабдомиолиза

Анализ диспропорциональности выявил статистически значимые сигналы рабдомиолиза для нескольких атипичных антипсихотиков. Коэффициент отношения шансов сообщений (ROR) является показателем диспропорциональности, используемым в фармаконадзоре для выявления потенциальных сигналов безопасности. Значение $ROR > 1$ свидетельствует о возможной ассоциации препарата с нежелательной реакцией, тогда как статистическая значимость подтверждается, если 95% CI не включает 1.

Среди атипичных антипсихотиков наибольшие значения ROR были зарегистрированы для оланзапина ($ROR = 4,02$, 95% CI: 3,72–4,35), что свидетельствует о более выраженной связи данного препарата с развитием рабдомиолиза по сравнению с другими атипичными антипсихотиками. Далее по значению

коэффициента ROR следуют кветиапин ($ROR = 3,81$, 95% CI: 0,53–27,6), зипрасидон ($ROR = 2,76$, 95% CI: 2,19–3,49), рисперидон ($ROR = 2,12$, 95% CI: 1,91–2,35), арипипразол ($ROR = 2,00$, 95% CI: 1,8–2,21) и клозапин ($ROR = 1,47$, 95% CI: 1,31–1,64).

Анализ времени до начала развития (ТТО) рабдомиолиза показал значительные различия между атипичными антипсихотиками (см. табл. П2 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie3>). Клозапин имел самый длительный медианный период ТТО (595,0 дней, IQR: 82,5–2616,0 дней), в то время как наиболее короткий латентный период наблюдался при применении рисперидона (11,0 дней, IQR: 8,0–93,5 дней). Относительно длительный латентный период рабдомиолиза при приеме клозапина может быть обусловлен его фармакокинетическими особенностями, включая выраженный липофильный профиль, длительное накопление в тканях и медленный клиренс. Эти свойства могут приводить к постепенному нарастанию концентрации активных метаболитов, что теоретически может способствовать отсроченному развитию нежелательных реакций.

При анализе распределения Вейбулла все препараты продемонстрировали $\beta < 1$, что свидетельствует о постепенном снижении риска рабдомиолиза с течением времени.

Обсуждение

Настоящее исследование представляет собой крупнейший анализ реальных данных, посвященный ассоциации атипичных антипсихотиков с развитием рабдомиолиза. В отличие от отдельных клинических случаев и небольших когортных исследований, в этом анализе использовались данные фармаконадзора, что позволило охватить значительный массив сообщений из базы FAERS и выявить закономерности, которые могут иметь клиническое значение.

Анализ географического распределения показал, что наибольшее число сообщений о рабдомиолизе, связанном с применением атипичных антипсихотиков, поступило из Северной Америки и Европы. Это может быть связано с более высоким уровнем активности систем фармаконадзора в этих регионах, доступностью медицинской помощи и осведомленностью специалистов о возможных побочных эффектах [21].

Среди демографических характеристик пациентов, у которых был зарегистрирован рабдомиолиз, выявлено преобладание мужчин. Этот факт соответствует данным предыдущих исследований, в которых отмечалось, что мужчины подвержены более высокому риску повреждения скелетных мышц, что может быть обусловлено различиями в мышечной массе, метаболизме и гормональном фоне. Известно, что эстрогены обладают защитным эффектом, уменьшая повреждение миоцитов и регулируя метаболизм кальция в мышечных клетках [22]. В то же время необходимо учитывать возможное влияние этнических и генетических факторов, однако в рамках проведенного нами исследования их оценка была затруднена из-за ограниченной информации в базе данных FAERS.

Наибольшее число сообщений о рабдомиолизе было связано с применением кветиапина, однако это не обязательно указывает на более высокий риск данного осложнения при его приеме. Кветиапин является одним из наиболее часто назначаемых атипичных антипсихотиков, что может объяснять высокую абсолютную частоту сообщений [23]. Рабдомиолиз при применении антипсихотиков ранее описывался не только у пациентов, получавших атипичные антипсихотики, но и при приеме типичных антипсихотиков, особенно высокопотентных нейролептиков, таких как галоперидол. Клинические наблюдения показывают, что в ряде случаев рабдомиолиз возникал на фоне выраженной кататонии, нейролептического злокачественного синдрома или тяжелых дистонических реакций, что подтверждает возможную роль экстрапирамидных нарушений в его развитии. Однако в базе FAERS не проводилась прямая оценка риска рабдомиолиза при применении типичных антипсихотиков, что ограничивает возможность количественного сравнения этих групп препаратов. Однако полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на анализ частоты рабдомиолиза среди пациентов, получающих различные классы антипсихотиков.

Более надежным методом оценки ассоциации лекарственного средства с нежелательной реакцией служит диспропорциональный анализ. В проведенном нами исследовании наибольший коэффициент отношения шансов сообщений (ROR) был зарегистрирован для оланзапина, что свидетельствует о его наиболее выраженной ассоциации с рабдомиолизом. Значимые ассоциации также были выявлены для кветиапина, зипрасидона, рисперидона, арипипразола и клозапина, что указывает на необходимость дальнейшего изучения данного риска для всей группы атипичных антипсихотиков. Важно отметить, что официальные инструкции к препаратам содержат предупреждение о возможности рабдомиолиза лишь для некоторых из них, тогда как полученные нами данные свидетельствуют о том, что этот побочный эффект может быть характерен для более широкого антипсихотики различных классов.

Анализ времени до развития рабдомиолиза показал значительные различия между препаратами. Наиболее короткий латентный период наблюдался при применении рисперидона, тогда как наибольший — при применении клозапина. Последний факт может быть обусловлен фармакокинетическими особенностями клозапина, такими как высокая липофильность, накопление в тканях и длительный период полувыведения, что может способствовать отсроченному развитию нежелательных реакций. Интересно, что хотя все исследованные препараты продемонстрировали паттерн «раннего риска» ($\beta < 1$), что подразумевает более высокую вероятность развития реакции в начале терапии с последующим снижением риска, медианное время до развития рабдомиолиза для оланзапина и клозапина составило 174 и 595 дней соответственно. Это означает, что в случае выбора этих препаратов опасное осложнение может возникать и при длительном применении, а не только в первые недели лечения. Таким образом,

несмотря на общий тренд к снижению риска со временем, для отдельных атипичных антипсихотиков (таких как оланзапин и клозапин) сохраняется вероятность развития рабдомиолиза и на более поздних этапах терапии. Данный факт подчеркивает необходимость тщательного мониторинга состояния пациентов в начальный период лечения.

Неожиданным результатом стало выявление случаев врожденных аномалий у пациентов, принимавших оланзапин, тогда как для других атипичных антипсихотиков подобных сообщений не зарегистрировано. Хотя частота таких случаев была низкой, данный факт требует дополнительного изучения. Ранее проведенные эпидемиологические исследования выявили возможную ассоциацию оланзапина с повышенным риском некоторых врожденных аномалий. В частности, одно исследование, проведенное в США, показало тенденцию к увеличению общего риска врожденных пороков развития при приеме оланзапина во время беременности, хотя статистическая значимость этих данных оставалась неопределенной [24]. В другом исследовании, охватывавшем пять скандинавских стран и США, был выявлен повышенный риск выявления расщелины верхней губы у новорожденных, чьи матери получали оланзапин во время беременности [25]. Несмотря на отсутствие окончательных доказательств тератогенного эффекта данного препарата, полученные нами данные подтверждают необходимость осторожного подхода при назначении оланзапина женщинам репродуктивного возраста.

Рабдомиолиз, связанный с приемом атипичных антипсихотиков, в большинстве случаев требовал госпитализации или ее продления, что подчеркивает клиническую значимость данного осложнения. Хотя рабдомиолиз может протекать бессимптомно или в легкой форме, он представляет серьезную угрозу из-за риска развития острой почечной недостаточности. Полученные нами данные показали, что частота летальных исходов варьировалась в зависимости от препарата, причем арипипразол был ассоциирован с самым низким уровнем летальности. Возможное объяснение этого феномена может быть связано с фармакологическими особенностями арипипразола, такими как частичный агонизм D2-рецепторов, низкая аффинность к H1-гистаминовым рецепторам и относительно мягкое влияние на серотониновую и дофаминовую нейротрансмиссию [26].

Патофизиологические механизмы рабдомиолиза, вызванного атипичными антипсихотиками, остаются недостаточно изученными. Среди возможных механизмов рассматриваются нарушение проницаемости мембран мышечных клеток, блокады 5-HT_{2A}- и D2-рецепторов, влияющих на метаболизм глюкозы, а также повышение содержания внутриклеточного кальция, приводящее к активации протеолитических ферментов и повреждению миоцитов [27]. Дополнительным фактором риска может быть индуцированная антипсихотиками экстрапирамидная симптоматика, включая мышечную ригидность и дистонию, приводящая к повышенной нагрузке на скелетные мышцы. Длительное напряжение мышц может способствовать повреждению миоцитов

и высвобождению их содержимого в кровотоки. Однако точную степень влияния экстрапирамидного синдрома (ЭПС) на риск рабдомиолиза установить трудно, поскольку в базе FAERS отсутствуют детальные клинические данные. Интересно, что рабдомиолиз наблюдался не только при применении препаратов с высокой вероятностью экстрапирамидных нарушений, но и при приеме атипичных антипсихотиков, характеризующихся низким риском выраженных ЭПС, что может указывать на наличие других патогенетических механизмов. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на оценку взаимосвязи между выраженностью ЭПС и риском рабдомиолиза.

Данное исследование, основанное на анализе данных реальной клинической практики, имеет определенные ограничения. База FAERS содержит спонтанные сообщения о нежелательных реакциях, что чревато рядом систематических ошибок, связанных с избирательностью и неполнотой отчетов. Кроме того, из-за отсутствия в сообщениях информации о дозах препаратов, сопутствующей патологии и лекарственных взаимодействиях невозможно установить точную причинно-следственную связь между приемом атипичных антипсихотиков и развитием рабдомиолиза. В частности, остается неясной роль одновременного применения лекарственных средств, ранее ассоциированных с рабдомиолизом, таких как ингибиторы протонной помпы и противосудорожные средства, в повышении риска данного осложнения. Несмотря на эти ограничения,

проведенное нами исследование выявило важные закономерности, которые необходимо учитывать при оценке безопасности терапии атипичными антипсихотиками.

Заключение

Исследование показало, что применение атипичных антипсихотиков может сопровождаться развитием рабдомиолиза. Полученные данные свидетельствуют о том, что врачи, назначающие препараты этой группы, должны учитывать возможность развития такого осложнения и обеспечивать тщательный мониторинг состояния пациентов, особенно на начальных этапах терапии. Необходимо заранее информировать пациентов о потенциальных симптомах рабдомиолиза (мышечная слабость, миалгия, потемнение мочи и др.) и четко инструктировать их о нужных действиях при появлении подобных признаков. При развитии симптоматики, подозрительной на рабдомиолиз, требуется немедленно прервать прием препарата и провести лабораторное обследование (оценку уровня креатинфосфокиназы, миоглобина, электролитов и функции почек). Эти меры позволят своевременно выявить и купировать рабдомиолиз, что снижает риск тяжелых последствий и повышает безопасность терапии. В дальнейшем необходимы дополнительные исследования для более глубокого понимания факторов риска и механизмов развития рабдомиолиза, ассоциированного с приемом атипичных антипсихотиков.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Федорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В. и др. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 102–109.
2. Montastruc J.L. Rhabdomyolysis and statins: A pharmacovigilance comparative study between statins // Br J Clin Pharmacol. – 2023. – Vol. 89 (8). – Pp. 2636–2638. – <https://doi.org/10.1111/bcp.15757>
3. Rodríguez Fernández L., Martín Asenjo M., González Fuentes R. Rhabdomyolysis and antipsychotics // Med Clin (Barc). – 2019. – Vol. 153 (4). – Pp. 179–180. – <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.035>
4. Teng C., Baus C., Wilson J.P., et al. Rhabdomyolysis associations with antibiotics: A pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) // Int J Med Sci. – 2019. – Vol. 16 (11). – Pp. 1504–1509. – <https://doi.org/10.7150/ijms.38605>
5. Сиволап Ю.П. Типичные и атипичные антипсихотики: насколько существенны различия? // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 11. – С. 125–129.
6. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
7. Wei Xin Chong J., Hsien-Jie Tan E., Chong CE., et al. Atypical antipsychotics: A review on the prevalence, monitoring, and management of their metabolic and cardiovascular side effects // Ment Health Clin. – 2016. – Vol. 6 (4). – Pp. 178–184. – <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.178>
8. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потопов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
9. Skryabin V.Y., Zastrozhin M., Sychev D.A. Olanzapine-associated rhabdomyolysis: A case report // Cureus. – 2021. – Vol. 13 (1). – Art. e12568. – <https://doi.org/10.7759/cureus.12568>
10. Altbainawi A.F., Alfaraj L.A., Alharbi A.A., et al. Association between proton pump inhibitors and rhabdomyolysis risk: A post-marketing surveillance using FDA adverse event reporting system (FAERS) database // Ther Adv Drug Saf. – 2023. – Vol. 14. – Art. 20420986231154075. – <https://doi.org/10.1177/20420986231154075>
1. Fedorova A.A., Kutepov D.E., Zubarev A.V. et al. Rhabdomyoliz: chto novogo v diagnostike i lechenii? // Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. – 2020. – № 2. – S. 102–109.
2. Montastruc J.L. Rhabdomyolysis and statins: A pharmacovigilance comparative study between statins // Br J Clin Pharmacol. – 2023. – Vol. 89 (8). – Pp. 2636–2638. – <https://doi.org/10.1111/bcp.15757>
3. Rodríguez Fernández L., Martín Asenjo M., González Fuentes R. Rhabdomyolysis and antipsychotics // Med Clin (Barc). – 2019. – Vol. 153 (4). – Pp. 179–180. – <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.035>
4. Teng C., Baus C., Wilson J.P., et al. Rhabdomyolysis associations with antibiotics: A pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) // Int J Med Sci. – 2019. – Vol. 16 (11). – Pp. 1504–1509. – <https://doi.org/10.7150/ijms.38605>
5. Sivolap Ju.P. Tipichnye i atipichnye antipsihotiki: naskol'ko sushhestvenny razlichija? // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018. – T. 118, № 11. – S. 125–129.
6. Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv (dokazatel'naja medicina – klinicheskij praktike) / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – 1073 s.
7. Wei Xin Chong J., Hsien-Jie Tan E., Chong CE., et al. Atypical antipsychotics: A review on the prevalence, monitoring, and management of their metabolic and cardiovascular side effects // Ment Health Clin. – 2016. – Vol. 6 (4). – Pp. 178–184. – <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.178>
8. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskij M.Ja., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskij farmakoterapii // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
9. Skryabin V.Y., Zastrozhin M., Sychev D.A. Olanzapine-associated rhabdomyolysis: A case report // Cureus. – 2021. – Vol. 13 (1). – Art. e12568. – <https://doi.org/10.7759/cureus.12568>
10. Altbainawi A.F., Alfaraj L.A., Alharbi A.A., et al. Association between proton pump inhibitors and rhabdomyolysis risk: A post-marketing surveillance using FDA adverse event reporting system (FAERS) database // Ther Adv Drug Saf. – 2023. – Vol. 14. – Art. 20420986231154075. – <https://doi.org/10.1177/20420986231154075>

11. Deng Z., Wang S., Wu C. Rhabdomyolysis associated with newer-generation anti-seizure medications (ASMs): A real-world retrospective and pharmacovigilance study // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1197470. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1197470>
12. Sun Y., Zhang A., Zuo M. et al. A pharmacovigilance study of association between proton-pump inhibitors and rhabdomyolysis event based on FAERS database // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2024. – Vol. 39 (2). – Pp. 289–296. – <https://doi.org/10.1111/jgh.16411>
13. Yinan G., Guangming G., Guangyu G. et al. Real-world analysis of levetiracetam-associated rhabdomyolysis: Insights from the FDA adverse event reporting system // *Expert Opin Drug Saf.* – 2024. – Vol. 8. – Pp. 1–12. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2421340>
14. Mitsuboshi S., Hamano H., Kuniki Y. et al. Proton pump inhibitors and rhabdomyolysis: Analysis of two different cross-sectional databases // *Ann Pharmacother.* – 2023. – Vol. 57 (11). – Pp. 1255–1263. – <https://doi.org/10.1177/10600280231156270>
15. Lou S., Cui Z., Ou Y. et al. A multidimensional assessment of adverse events associated with Paliperidone Palmitate: A real-world pharmacovigilance study using the FAERS and JADER databases // *BMC Psychiatry.* – 2025. – Vol. 25 (1). – Art. 52. – <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06493-0>
16. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
17. Sakaeda T., Tamon A., Kadoyama K. et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System // *Int J Med Sci.* – 2013. – Vol. 10 (7). – Pp. 796–803. – <https://doi.org/10.7150/ijms.6048>
18. Böhm R., von Hehn L., Herdegen T. et al. OpenVigil FDA – Inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(6). – Art. e0157753. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157753>
19. Rothman K.J., Lanes S., Sacks S.T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2004. – Vol. 13 (8). – Pp. 519–23. – <https://doi.org/10.1002/pds.1001>
20. Cui Z., Cheng F., Wang L. et al. A pharmacovigilance study of etoposide in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, what does the real world say? // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1259908. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1259908>
21. Khan M.A.A., Hamid S., Babar Z.U.D. Pharmacovigilance in high-income countries: Current developments and a review of literature // *Pharmacy (Basel).* – 2023. – Vol. 11 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.3390/pharmacy11010010>
22. Pellegrino A., Tiidus P.M., Vandenboom R. Mechanisms of estrogen influence on skeletal muscle: Mass, regeneration, and mitochondrial function // *Sports Med.* – 2022. – Vol. 52 (12). – Pp. 2853–2869. – <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01733-9>
23. Kelly M., Dornan T., Pringsheim T. The lesser of two evils: A qualitative study of quetiapine prescribing by family physicians // *CMAJ Open.* – 2018. – Vol. 6 (2). – Pp. E191–E196. – <https://doi.org/10.9778/cmajo.20170145>
24. Huybrechts K.F., Hernández-Díaz S., Patomo E. et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations // *JAMA Psychiatry.* – 2016. – Vol. 73 (9). – Pp. 938–946. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1520>
25. Huybrechts K.F., Straub L., Karlsson P. et al. Association of in utero antipsychotic medication exposure with risk of congenital malformations in Nordic countries and the US // *JAMA Psychiatry.* – 2023. – Vol. 80 (2). – Pp. 156–166. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4109>
26. Олейчик И.В., Баранов П.А., Шишковская Т.И. Применение атипичного антипсихотика третьего поколения арипипразола (Зилакса®) в лечении депрессивных состояний, развившихся в рамках шизофрении: исследование эффективности и безопасности // *Психиатрия.* – 2023. – Т. 21 (3). – С. 6–19. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19>
27. Packard P., Price P., Hanson A. Antipsychotic use and the risk of rhabdomyolysis // *J Pharm Pract.* – 2014. – Vol. 27 (5). – Pp. 501–512. – <https://doi.org/10.1177/0897190013516509>
11. Deng Z., Wang S., Wu C. Rhabdomyolysis associated with newer-generation anti-seizure medications (ASMs): A real-world retrospective and pharmacovigilance study // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1197470. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1197470>
12. Sun Y., Zhang A., Zuo M. et al. A pharmacovigilance study of association between proton-pump inhibitors and rhabdomyolysis event based on FAERS database // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2024. – Vol. 39 (2). – Pp. 289–296. – <https://doi.org/10.1111/jgh.16411>
13. Yinan G., Guangming G., Guangyu G. et al. Real-world analysis of levetiracetam-associated rhabdomyolysis: Insights from the FDA adverse event reporting system // *Expert Opin Drug Saf.* – 2024. – Vol. 8. – Pp. 1–12. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2421340>
14. Mitsuboshi S., Hamano H., Kuniki Y. et al. Proton pump inhibitors and rhabdomyolysis: Analysis of two different cross-sectional databases // *Ann Pharmacother.* – 2023. – Vol. 57 (11). – Pp. 1255–1263. – <https://doi.org/10.1177/10600280231156270>
15. Lou S., Cui Z., Ou Y. et al. A multidimensional assessment of adverse events associated with Paliperidone Palmitate: A real-world pharmacovigilance study using the FAERS and JADER databases // *BMC Psychiatry.* – 2025. – Vol. 25 (1). – Art. 52. – <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06493-0>
16. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryykin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyye vzaimodejstviya preparatov, primenjaemyh v psixiatricheskoj praktike // *Sovremennaa Terapija Psixiceskih Rasstrojstv.* – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
17. Sakaeda T., Tamon A., Kadoyama K. et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System // *Int J Med Sci.* – 2013. – Vol. 10 (7). – Pp. 796–803. – <https://doi.org/10.7150/ijms.6048>
18. Böhm R., von Hehn L., Herdegen T. et al. OpenVigil FDA – Inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(6). – Art. e0157753. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157753>
19. Rothman K.J., Lanes S., Sacks S.T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2004. – Vol. 13 (8). – Pp. 519–23. – <https://doi.org/10.1002/pds.1001>
20. Cui Z., Cheng F., Wang L. et al. A pharmacovigilance study of etoposide in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, what does the real world say? // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1259908. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1259908>
21. Khan M.A.A., Hamid S., Babar Z.U.D. Pharmacovigilance in high-income countries: Current developments and a review of literature // *Pharmacy (Basel).* – 2023. – Vol. 11 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.3390/pharmacy11010010>
22. Pellegrino A., Tiidus P.M., Vandenboom R. Mechanisms of estrogen influence on skeletal muscle: Mass, regeneration, and mitochondrial function // *Sports Med.* – 2022. – Vol. 52 (12). – Pp. 2853–2869. – <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01733-9>
23. Kelly M., Dornan T., Pringsheim T. The lesser of two evils: A qualitative study of quetiapine prescribing by family physicians // *CMAJ Open.* – 2018. – Vol. 6 (2). – Pp. E191–E196. – <https://doi.org/10.9778/cmajo.20170145>
24. Huybrechts K.F., Hernández-Díaz S., Patomo E. et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations // *JAMA Psychiatry.* – 2016. – Vol. 73 (9). – Pp. 938–946. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1520>
25. Huybrechts K.F., Straub L., Karlsson P. et al. Association of in utero antipsychotic medication exposure with risk of congenital malformations in Nordic countries and the US // *JAMA Psychiatry.* – 2023. – Vol. 80 (2). – Pp. 156–166. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4109>
26. Olejchik I.V., Baranov P.A., Shishkovskaja T.I. Primenenie atipichnogo antipsihotika tret'ego pokolenija aripiprazola (Zilaksera®) v lechenii depressivnyh sostojanij, razvivshijsja v ramkah shizofrenii: issledovanie jeffektivnosti i bezopasnosti // *Psixiatrija.* – 2023. – Т. 21 (3). – С. 6–19. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19>
27. Packard P., Price P., Hanson A. Antipsychotic use and the risk of rhabdomyolysis // *J Pharm Pract.* – 2014. – Vol. 27 (5). – Pp. 501–512. – <https://doi.org/10.1177/0897190013516509>

Показатели индекса реполяризации желудочков у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии

С.А. Галкин, Е.Г. Корнетова, Д.А. Петкун, А.Н. Корнетов

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Прием антипсихотиков может значительно увеличивать продолжительность реполяризации желудочков сердца, что повышает риск возникновения злокачественных аритмий. Традиционно риск развития желудочковых аритмий оценивается с помощью интервала QT. Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (iCEB) считается более ценным для прогнозирования лекарственно-индуцированной аритмии, чем интервал QT. Хотя индекс iCEB используется в клинической практике, литературных данных об изменении данного показателя у пациентов с шизофренией крайне мало.

Цель исследования — изучить показатели индекса реполяризации желудочков у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков.

Материал и методы. Обследовано 48 пациентов в возрасте 20–55 лет с диагнозом шизофрении, которые получали базисную терапию препаратами из группы атипичных антипсихотиков. Всем пациентам была проведена стандартная запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. Для оценки реполяризации желудочков использовались следующие показатели: интервал QT, скорректированный интервал QT (QTc), iCEB и скорректированный iCEB (iCEBc).

Результаты. Индексы iCEB и iCEBc оказались значительно ($p < 0,05$) выше у женщин по сравнению с мужчинами, тогда как показатели QT и QTc статистически значимо не различались между группами пациентов. Обнаружена прямая корреляция между iCEBc и длительностью терапии как у мужчин ($r = 0,425$; $p = 0,048$), так и у женщин ($r = 0,453$; $p = 0,019$). По остальным показателям статистически значимых корреляций обнаружено не было ($p > 0,05$). Рассчитаны пороговые значения оценки риска развития желудочковых аритмий по iCEBc для пациентов с шизофренией: 4,76 у мужчин и 5,21 у женщин.

Заключение. По данным ЭКГ, продолжительность реполяризации желудочков у пациентов с шизофренией линейно связана с длительностью приема атипичных антипсихотиков. Показатель iCEBc оказался более чувствительным к изменениям, чем QTc, в связи с чем он имеет большую клиническую ценность в прогнозировании риска возникновения аритмий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атипичные антипсихотики, шизофрения, индекс реполяризации желудочков, аритмия, прогноз

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

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

Петкун Дмитрий Александрович, substantia_p@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6587-6347

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Петкун Д.А., Корнетов А.Н. Показатели индекса реполяризации желудочков у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 20–25. — DOI: 10.48612/psyph/d8ar-keh1-4ava

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено в рамках госзадания № 075-00490-25-00 «Персонализированная диагностика и терапия больных полиморбидными расстройствами шизофренического и аффективного спектра», регистрационный номер 123041900006-4.

Ventricular Repolarization Index in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic Therapy

S.A. Galkin, E.G. Kornetova, D.A. Petkun, A.N. Kornetov

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

SUMMARY

Relevance. Antipsychotic use can significantly increase the duration of ventricular repolarization, which increases the risk of malignant arrhythmia. Traditionally, the risk of ventricular arrhythmias is assessed using the QT interval. The Cardioelectrophysiological Balance Index (iCEB) is considered more valuable than the QT in predicting drug-induced arrhythmias. iCEB is used in clinical practice, but there is very little literature data on changes in this indicator in patients with schizophrenia.

The aim — to study the ventricular repolarization index in patients with schizophrenia during treatment with antipsychotics.

Material and methods. The study included 48 patients aged 20–55 years with a diagnosis of schizophrenia who received basic therapy with drugs from the group of atypical antipsychotics. All patients underwent a standard 12-lead ECG recording. The following parameters were used to assess ventricular repolarization: QT interval, corrected QT interval (QTc), iCEB and corrected iCEB (iCEBc).

Results. iCEB and iCEBc were significantly ($p < 0.05$) higher in women compared with men, while the QT and QTc values did not differ significantly between the patient groups. A direct correlation was found between iCEBc and the duration of therapy in both men ($r = 0.425$; $p = 0.048$) and women ($r = 0.453$; $p = 0.019$). No statistically significant correlations were found for other indicators ($p > 0.05$). Thresholds for assessing the risk of ventricular arrhythmias according to the iCEBc for patients with schizophrenia were calculated: 4.76 for men and 5.21 for women.

Conclusion. The duration of ventricular repolarization according to ECG data in patients with schizophrenia is linearly related to the duration of use of atypical antipsychotics. The iCEBc was found to be more sensitive to changes than the QTc, making it of great clinical value in predicting the risk of arrhythmias.

KEYWORDS: atypical antipsychotics, schizophrenia, ventricular repolarization index, arrhythmia, prognosis

CONTACTS: Galkin Stanislav Alekseevich, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917

Kornetova Elena Georgievna, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727

Petkun Dmitry Alexandrovich, substantia_p@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6587-6347

Kornetov Alexander Nikolaevich, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504

CITATION: Galkin S.A., Kornetova E.G., Petkun D.A., Kornetov A.N. Ventricular Repolarization Index in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic Therapy // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 2. — Pp. 20–25. — DOI: 10.48612/psyph/d8ar-keh1-4ava [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was performed within the framework of the State Task No. 075-00490-25-00 "Personalized diagnosis and therapy of patients with polymorbid disorders of the schizophrenic and affective spectrum", registration number 123041900006-4.

Введение

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с психическими расстройствами значительно выше, чем в общей популяции [1–3], что приводит к увеличению числа неблагоприятных исходов как вследствие острых сердечно-сосудистых событий, так и других причин, включая суицид [4, 5]. Ряд исследователей также отмечают, что на фоне приема антипсихотиков повышен риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий [2, 3].

Прием антипсихотиков может значительно увеличивать продолжительность реполяризации желудочков сердца, ингибируя ионные каналы мембраны кардиомиоцитов, что на электрокардиограмме (ЭКГ) проявляется в виде удлинения интервала QT [6, 7]. Удлинением интервала QT у взрослых считаются значения QT, превышающие 0,46 с у женщин и 0,45 с у мужчин, что, в свою очередь, повышает риск развития злокачественных аритмий (Torsade de pointes, TdP) и внезапной сердечной смерти [8, 9]. Однако, учитывая при расчете фактора риска развития аритмий только интервал QT или его скорректированный вариант с поправкой на частоту сердечных сокращений (QTc), можно получить ложноположительный результат в случае высоких (более 100) или низких (менее 60) значений частоты сердечных сокращений и отказаться от некоторых эффективных методов лечения [10, 11]. Кроме того, интервал QT характеризует время деполяризации-реполяризации же-

лудочков, но не отражает локальную электрическую гетерогенность желудочков [12], которая может быть более релевантной для развития аритмий, чем увеличение общего времени реполяризации. На общую и локальную реполяризацию влияют одни и те же факторы (например, ишемия миокарда), а эктопические удары часто исходят из области с наибольшей гетерогенностью локальной реполяризации, однако в случае использования QT нельзя дифференцировать общие и локальные изменения реполяризации [11, 12].

Новый маркер под названием «Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса» (Index of cardioelectrophysiological balance, iCEB) отражает баланс между деполяризацией и реполяризацией потенциала действия кардиомиоцитов [13, 14]. Помимо лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT он подходит для выявления замедления проводимости и укорочения QT. Данный индекс можно рассчитать путем деления интервала QT на продолжительность комплекса QRS (QT/QRS). Как и QTc, iCEB также может быть скорректирован по частоте сердечных сокращений (iCEBc = QTc/QRS). Данный индекс считается более чувствительным маркером риска развития аритмий [12–14]. Однако в литературе данные об использовании iCEBc у пациентов с шизофренией весьма ограничены.

Цель исследования — изучить показатели индекса реполяризации желудочков у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков.

Материал и методы

Обследовано 48 пациентов в возрасте 20–55 лет с диагнозом шизофрении (F20 по критериям МКБ-10), проходивших лечение в отделении эндогенных расстройств клиники ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Критерии включения в исследование: возраст пациентов 18–60 лет; верифицированный диагноз шизофрении по критериям МКБ-10; согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: умственная отсталость или деменция; отягощенный неврологический анамнез; врожденные пороки сердца; хроническая сердечная недостаточность; левожелудочковая недостаточность; ишемическая болезнь сердца; перенесенный инфаркт в анамнезе; заболевания щитовидной железы; хроническая почечная недостаточность; отказ от участия в исследовании. Перед началом исследования были проанализированы данные историй болезни на предмет диагноза, демографических характеристик, зависимости от табака, наличия сопутствующих соматических заболеваний и характера проводимой ранее терапии.

Общий балл по шкале PANSS [15] у пациентов составил 94 [82; 108], по субшкале позитивных симптомов — 19 [15; 22], негативных симптомов — 25 [20; 28], общих психопатологических симптомов — 50 [41; 58] баллов соответственно. Длительность заболевания у пациентов составила 11 [4; 17] лет (затяжное (хроническое) течение), возраст манифестации шизофренического процесса — 22 [19; 27] года.

На момент включения в исследование все пациенты получали базисную терапию препаратами из группы атипичных антипсихотиков (рисперидон ($n = 25$), кветиапин ($n = 13$), оланзапин ($n = 6$) и арипипразол ($n = 4$)) в терапевтических дозировках, одобренных Минздравом России. Медиана общей антипсихотической нагрузки (в перерасчете на хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq)) составила 300 [200; 425] мг/сут, длительность базисной терапии — 5 [3; 13] лет.

При госпитализации всем пациентам была проведена стандартная запись ЭКГ в 12 отведениях с помощью электрокардиографа NIHON KONDEN CARDIOFAX S ECG-2250 (Япония) при скорости записи 50 мм/с. Параметры ЭКГ измерялись вручную двумя опытными врачами. Для оценки реполяризации желудочков использовали следующие показатели: интервал QT, интервал QTc, iCEB и iCEBc. Интервал QT измеряли от начала комплекса QRS до конца зубца T (в соответствии с общепринятыми рекомендациями). Для расчета QTc использовали формулу Базетта: $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$ [16]. Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса рассчитывали по формулам

$$iCEB = \frac{QT}{\sqrt{QRS}} \text{ и } iCEBc = \frac{QT}{QRS} \text{ соответственно.}$$

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы Statistica 12

и R 4.2.2. Категориальные (номинальные) переменные представлены абсолютными и относительными значениями n (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, представлены медианой, нижним и верхним квартилями: $Me [Q_1; Q_3]$. При сопоставлении номинальных данных применяли критерий χ^2 или точный критерий Фишера (в случае объема выборки менее 5). Для сравнения двух выборок количественных данных использовали критерий Манна — Уитни. Для оценки связей клинических параметров и показателей ЭКГ применяли корреляционный анализ Спирмена. Прогностическую ценность индекса реполяризации желудочков анализировали по ROC-кривой. Принятый в исследовании уровень статистической значимости $p < 0,05$.

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

Результаты

В исследование было включено 48 пациентов, из которых 22 мужчины и 26 женщин. Статистически значимых различий по возрасту, возрасту манифестации и длительности шизофрении, длительности терапии, антипсихотической нагрузке, тяжести психопатологической симптоматики, зависимости от табака и наличию сопутствующих соматических заболеваний между мужчинами и женщинами не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Индексы iCEB и iCEBc оказались значительно ($p < 0,05$) выше у женщин по сравнению с мужчинами, тогда как показатели QT и QTc статистически значимо не различались между группами пациентов (табл. 2).

Результаты дальнейшего анализа показали наличие прямой корреляции между iCEBc и длительностью терапии как у мужчин ($r = 0,425$; $p = 0,048$), так и у женщин ($r = 0,453$; $p = 0,019$) (рис. 1). В то же время по остальным показателям статистически значимых корреляций обнаружено не было ($p > 0,05$).

Построены ROC-кривые риска развития желудочковой аритмии на основе индекса реполяризации у мужчин и женщин с шизофренией (рис. 2). Значения QTc $> 0,45$ с у мужчин и QTc $> 0,46$ с у женщин определялись как показатели синдрома удлиненного QT и использовались в качестве точек отсечения для построения ROC-кривых. Данный синдром был выявлен у пяти (10,4 %) пациентов. В эту группу вошли двое мужчин (9,1 %) и три женщины (11,5 %). Критическое удлинение интервала QTc ($> 0,50$ с) не было зарегистрировано ни у одного пациента. Наилучшие прогностические значения были выявлены для iCEBc в обеих группах пациентов. Площадь под кривой (AUC) для iCEBc у мужчин составила 0,811, или 81,1 % ($p < 0,001$), а пороговое значение для прогнозирования риска развития желудочковых аритмий — 4,76. Площадь AUC для iCEBc у женщин составила 0,716, или 71,6 % ($p < 0,001$), пороговое значение — 5,21.

Таблица 1. Социально-демографические и клинические параметры пациентов

Table 1. Socio-demographic and clinical parameters of patients

Параметр		Мужчины	Женщины	p
Возраст (лет), Me [Q ₁ ; Q ₃]		30 [28; 39]	31 [29; 44]	0,091
Возраст манифестации заболевания (лет), Me [Q ₁ ; Q ₃]		22 [17; 26]	21 [19; 30]	0,417
Длительность заболевания (лет), Me [Q ₁ ; Q ₃]		9 [3; 17]	12 [5; 17]	0,371
Длительность базисной терапии (лет), Me [Q ₁ ; Q ₃]		5 [3; 12]	5 [3; 14]	0,991
Антипсихотическая нагрузка (мг/сут), Me [Q ₁ ; Q ₃]		350 [200; 400]	300 [200; 598]	0,644
PANSS (балл), Me [Q ₁ ; Q ₃]	Позитивные симптомы	18 [15; 22]	19 [13; 21]	0,877
	Негативные симптомы	26 [24; 30]	21 [20; 27]	0,057
	Общие психо-патологические симптомы	48 [41; 52]	51 [40; 62]	0,417
	Общий балл	92 [82; 106]	98 [81; 109]	0,704
Зависимость от табака, n (%)		15 (68,2)	12 (46,2)	0,214
Сопутствующие заболевания, n (%)	Гипертония	7 (31,8)	11 (42,3)	0,653
	Сахарный диабет 2-го типа	2 (9,1)	4 (15,4)	0,826
	Гиперлипидемия	7 (31,8)	8 (30,8)	0,814

Таблица 2. Сравнение показателей реполяризации желудочков между мужчинами и женщинами с шизофренией

Table 2. Comparison of ventricular repolarization rates between men and women with schizophrenia

Показатель	Мужчины	Женщины	p
QT (с), Me [Q ₁ ; Q ₃]	0,37 [0,35; 0,4]	0,38 [0,36; 0,40]	0,417
QTc (с), Me [Q ₁ ; Q ₃]	0,39 [0,38; 0,42]	0,41 [0,4; 0,42]	0,163
iCEB, Me [Q ₁ ; Q ₃]	4,21 [3,9; 4,44]	4,47 [4; 4,88]	0,036*
iCEBc, Me [Q ₁ ; Q ₃]	4,32 [4,2; 4,76]	4,79 [4,53; 5,07]	0,011*

* Уровень статистической значимости различий.

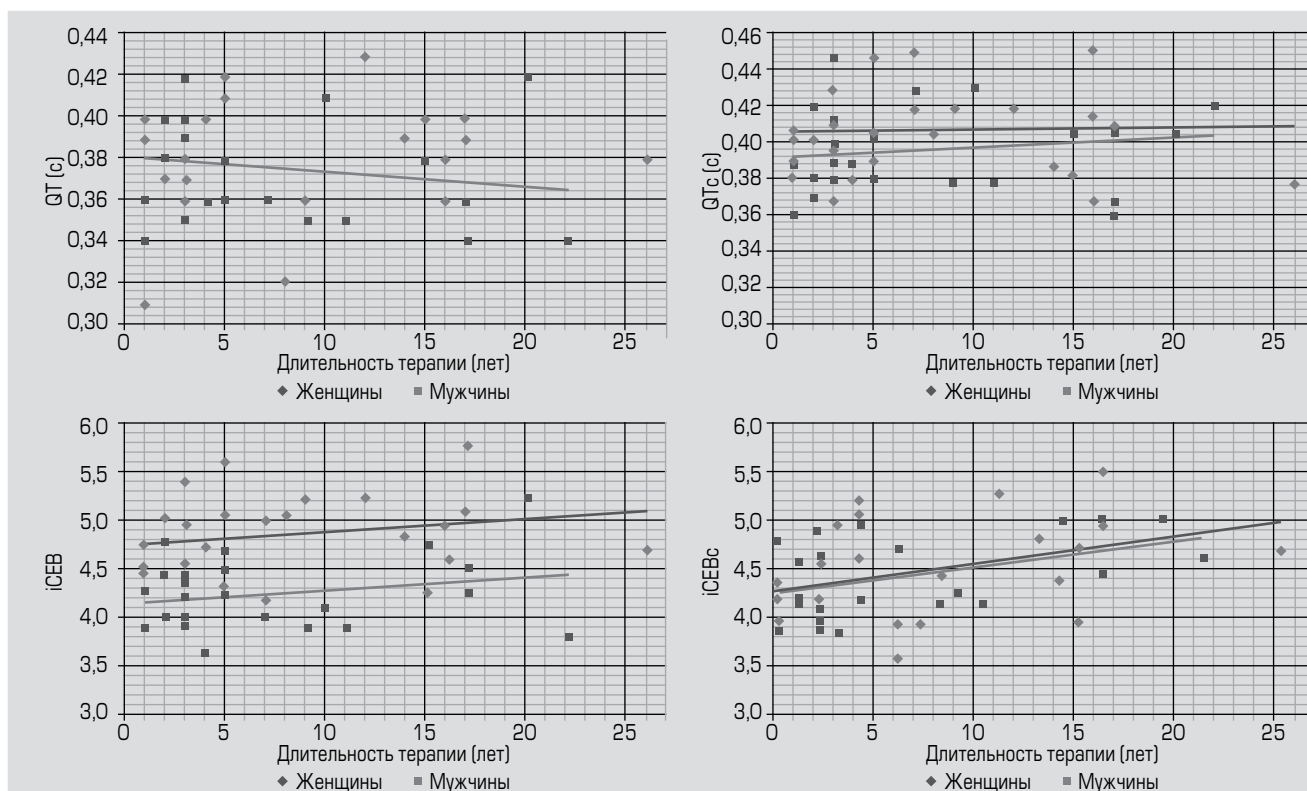
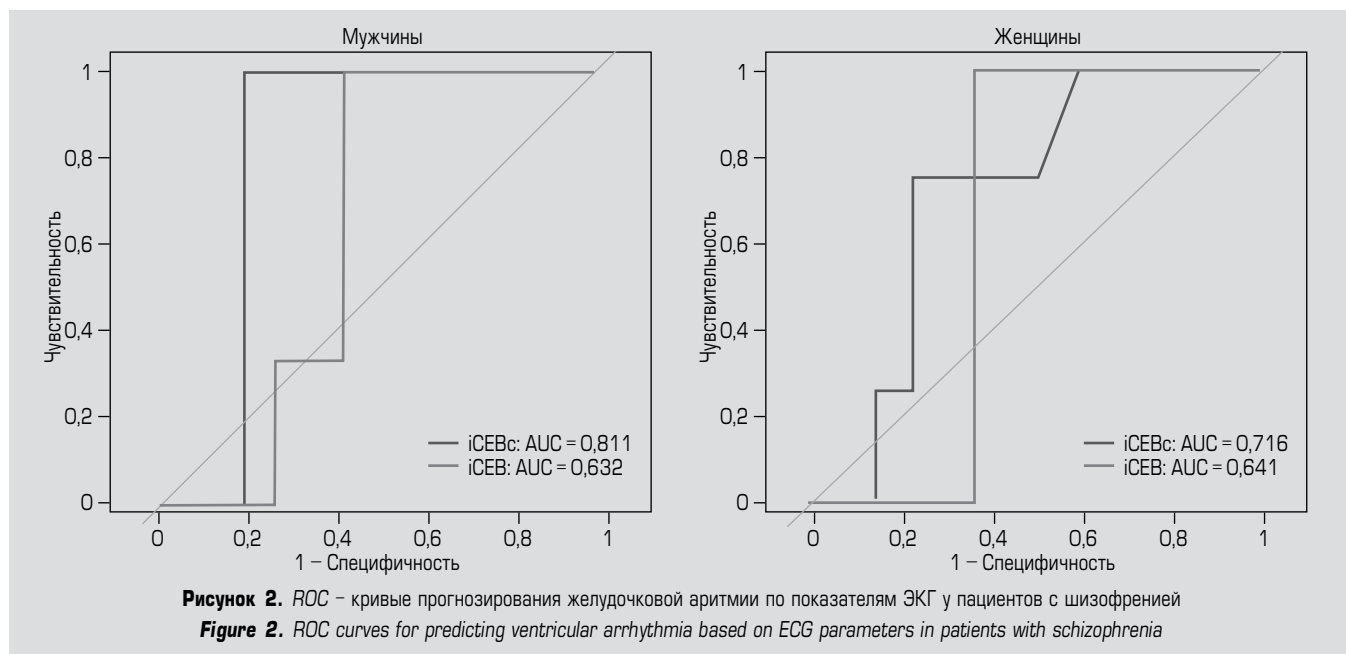


Рисунок 1. Диаграммы корреляции показателей реполяризации желудочков с длительностью терапии у мужчин и женщин с шизофренией

Figure 1. Correlation diagrams of ventricular repolarization with the duration of therapy in men and women with schizophrenia



Обсуждение

Стратификации риска внезапной сердечной смерти при лекарственно-индуцированном удлинении интервала QT в последние годы посвящено большое количество исследований [6, 7, 14]. Отметим, что риск развития злокачественных желудочковых аритмий обычно повышается при использовании препаратов, которые влияют на проводимость в сердце [17]. Индекс iCEB является эквивалентом времени проведения возбуждения в сердечной мышце и математически выражается как произведение эффективного рефрактерного периода и скорости деполяризации.

Полученные нами результаты показали, что с увеличением продолжительности приема атипичных антипсихотиков у женщин интервал QTc со временем увеличивался, но незначительно, тогда как QT у мужчин и вовсе снижался. Изменения показателей iCEB и iCEBc оказались более значительными. Это позволяет предположить, что iCEBc более чувствителен к изменениям в процессе антипсихотической терапии, чем QTc, и имеет большую клиническую ценность в прогнозировании риска аритмий, вызванных антипсихотиками. Соответственно, были предсказаны пороговые значения оценки риска развития желудочковых аритмий по iCEBc для пациентов с шизофренией: 4,76 у мужчин и 5,21 у женщин.

Как известно, антипсихотики могут продлевать потенциал действия кардиомиоцитов, блокируя ионные каналы (Na^+ , K^+ , Ca^{++}). Чаще всего сообщалось об ингибировании K^+ -ионного канала, вследствие чего исходящий ионный ток K^+ во время фаз 2 и 3 (реполяризация) значительно ослабевает [7]. Согласно данным ЭКГ, продолжительность реполяризации желудочков у пациентов с шизофренией была линейно связана с длительностью приема атипичных антипсихотиков, однако в исследуемой группе нами не было обнаружено ни тяжелой аритмии, ни внезапной сердечной смерти в течение всего периода наблюдения. Эти результаты свидетельствуют о том,

что атипичные антипсихотики относительно редко приводят к развитию указанных нежелательных сердечно-сосудистых событий даже в случае их длительного приема, что в целом согласуется с данными литературы [18, 19].

На реполяризацию кардиомиоцитов влияют сложные взаимодействия между половыми гормонами, однако этот вопрос до сих пор является предметом дискуссий. Несмотря на противоречивые данные [20, 21], в настоящее время считается, что интервал QTc укорачивается из-за наличия у мужчин тестостерона. Исследования, оценивающие пролонгирующий эффект влияния эстрадиола на QT у женщин, также были весьма спорными [22, 23]. Отрицательная корреляция между уровнем тестостерона и QTc у женщин не была обнаружена в исследованиях с участием здоровых женщин, но подтвердилась у женщин с избыточной экспрессией тестостерона вследствие синдрома поликистозных яичников [22, 24]. В исследовании G. Abehsira et al. [25] все же было показано, что соотношение прогестерон/эстрадиол у женщин, уровень тестостерона у мужчин и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) у обоих полов служат основными детерминантами желудочковой реполяризации с противоположными эффектами влияния на QTc. Косвенно эти данные подтверждаются и в проведенном нами исследовании, поскольку у мужчин и женщин с шизофренией были выявлены существенные различия, однако только по iCEB и iCEBc.

Заключение

Результаты исследования показали, что, согласно данным ЭКГ, продолжительность реполяризации желудочков у пациентов с шизофренией линейно связана с длительностью приема атипичных антипсихотиков. Новый индекс реполяризации желудочков iCEBc оказался более чувствительным к изменениям, чем QTc, в связи с чем имеет большую клиническую ценность в прогнозировании риска аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Фомичева А.В., Андреев Д.А., Волель Б.А. Психические расстройства при хронической сердечной недостаточности // Психиатрия. – 2021. – № 4. – С. 109–124. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>
2. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – Pp. 225–235. – <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806994>
3. Chen Y., Yang X., Qin X. et al. Antipsychotics and risk of natural death in patients with schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – Vol. 15. – Pp. 1863–1871. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S199748>
4. Peritogiannis V., Ninou A., Samakouri M. Mortality in Schizophrenia-Spectrum Disorders: Recent Advances in Understanding and Management // *Healthcare (Basel).* – 2022. – Vol. 10. – Art. 2366. – <https://doi.org/10.3390/healthcare10122366>
5. Ren J., Duan Y., Wang J. et al. Mortality and excess life-years lost in patients with schizophrenia under community care: A 5-year follow-up cohort study // *Braz J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 45. – Pp. 216–225. – <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2022-2918>
6. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // *Consilium Medicum.* – 2019. – № 5. – С. 62–67. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
7. 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>
8. Krøll J., Jespersen C., Kristensen S.L. et al. Use of torsades de pointes risk drugs among patients with out-of-hospital cardiac arrest and likelihood of shockable rhythm and return of spontaneous circulation: A nationwide study // *Resuscitation.* – 2022. – Vol. 179. – Pp. 105–113. – <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.08.008>
9. Hasnain M., Vieweg W.V. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review // *CNS Drugs.* – 2014. – Vol. 28. – Pp. 887–920. – <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0196-9>
10. Tümküklü M.N., Tümküklü M.M., Nesterenko V. et al. Twenty-four-hour measures of heart rate-corrected QT interval, peak-to-end of the T-wave, and peak-to-end of the T-wave/corrected QT interval ratio during antipsychotic treatment // *J Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 39. – Pp. 100–107. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001003>
11. Castelletti S., Winkel B.G., Schwartz P.J. Remote monitoring of the QT interval and emerging indications for arrhythmia prevention // *Card Electrophysiol Clin.* – 2021. – Vol. 13. – Pp. 523–530. – <https://doi.org/10.1016/j.jcep.2021.04.010>
12. Liu Q., Yuan X., Sheng C. et al. Effect of long-term use of antipsychotics on the ventricular repolarization index // *BMC Psychiatry.* – 2024. – Vol. 24. – Art. 505. – <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05947-1>
13. Lu H.R., Yan G.X., Gallacher D.J. A new biomarker – index of cardiac electrophysiological balance (ICEB) – plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs) // *J Pharmacol Toxicol Methods.* – 2013. – Vol. 68. – Pp. 250–259. – <https://doi.org/10.1016/j.jvascn.2013.01.003>
14. Колоцей Л.В., Снежикский В.А. Традиционные и новые электрокардиографические предикторы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT // *Вестник аритмологии.* – 2022. – № 2. – С. 30–40. – <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-03>
15. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
16. Колоцей Л.В., Снежикский В.А. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2019. – № 1. – С. 99–105.
17. Castro-Torres Y., Carmona-Puerta R., Katholi R.E. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice // *World J Clin Cases.* – 2015. – Vol. 8. – Pp. 705–720. – <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i8.705>
18. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Шустова Л.Ю., Гордеева Р.П. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов городской психиатрической больницы // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 50–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.60.92.006>
19. 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>
20. Charbit B., Christin-Maitre S., Démolis J.L. et al. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men // *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 103. – Pp. 887–890. – <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.041>
21. Alizade E., Avci A., Fidan S. et al. The effect of chronic anabolic-androgenic steroid use on Tp-E interval, Tp-E/Qt ratio, and Tp-E/Qt ratio in male bodybuilders // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2015. – Vol. 20. – Pp. 592–600. – <https://doi.org/10.1111/anec.12256>
22. Zhang Y., Quyang P., Post W.S. et al. Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Am J Epidemiol.* – 2011. – Vol. 174. – Pp. 403–411. – <https://doi.org/10.1093/aje/kwr172>
23. Vrtovec B., Meden-Vrtovec H., Jensterle M., Radovancevic B. Testosterone-related shortening of QTc interval in women with polycystic ovary syndrome // *J Endocrinol Invest.* – 2008. – Vol. 31. – Pp. 653–655. – <https://doi.org/10.1007/BF03345619>
24. Gazi E., Gencer M., Hanci V. et al. Relationship of QT dispersion with sex hormones and insulin in young women with polycystic ovary syndrome: an observational study // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2013. – Vol. 13. – Pp. 772–777. – <https://doi.org/10.5152/akd.2013.264>
25. Abehsira G., Bachelot A., Badilini F. et al. Complex influence of gonadotropins and sex steroid hormones on QT interval duration // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101. – Pp. 2776–2784. – <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1877>
1. Fomicheva A.V., Andreev D.A., Volel' B.A. Psihicheskie rasstrojstva pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti // *Psihiatrija.* – 2021. – № 4. – S. 109–124. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>
2. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – Pp. 225–235. – <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806994>
3. Chen Y., Yang X., Qin X. et al. Antipsychotics and risk of natural death in patients with schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – Vol. 15. – Pp. 1863–1871. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S199748>
4. Peritogiannis V., Ninou A., Samakouri M. Mortality in Schizophrenia-Spectrum Disorders: Recent Advances in Understanding and Management // *Healthcare (Basel).* – 2022. – Vol. 10. – Art. 2366. – <https://doi.org/10.3390/healthcare10122366>
5. Ren J., Duan Y., Wang J. et al. Mortality and excess life-years lost in patients with schizophrenia under community care: A 5-year follow-up cohort study // *Braz J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 45. – Pp. 216–225. – <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2022-2918>
6. Ostromova O.D., Goloborodova I.V. Lekarstvenno-inducirovannoe udlinenie intervala QT: rasprostranennost', faktory riska, lechenie i profilaktika // *Consilium Medicum.* – 2019. – № 5. – S. 62–67. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
7. Gal'kin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A. i dr. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlinenija intervala QT u pacientov s shizofreniej na fone priema antipsihotikov // *Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv.* – 2024. – № 2. – S. 32–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
8. Krøll J., Jespersen C., Kristensen S.L. et al. Use of torsades de pointes risk drugs among patients with out-of-hospital cardiac arrest and likelihood of shockable rhythm and return of spontaneous circulation: A nationwide study // *Resuscitation.* – 2022. – Vol. 179. – Pp. 105–113. – <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.08.008>
9. Hasnain M., Vieweg W.V. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review // *CNS Drugs.* – 2014. – Vol. 28. – Pp. 887–920. – <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0196-9>
10. Tümküklü M.N., Tümküklü M.M., Nesterenko V. et al. Twenty-four-hour measures of heart rate-corrected QT interval, peak-to-end of the T-wave, and peak-to-end of the T-wave/corrected QT interval ratio during antipsychotic treatment // *J Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 39. – Pp. 100–107. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001003>
11. Castelletti S., Winkel B.G., Schwartz P.J. Remote monitoring of the QT interval and emerging indications for arrhythmia prevention // *Card Electrophysiol Clin.* – 2021. – Vol. 13. – Pp. 523–530. – <https://doi.org/10.1016/j.jcep.2021.04.010>
12. Liu Q., Yuan X., Sheng C. et al. Effect of long-term use of antipsychotics on the ventricular repolarization index // *BMC Psychiatry.* – 2024. – Vol. 24. – Art. 505. – <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05947-1>
13. Lu H.R., Yan G.X., Gallacher D.J. A new biomarker – index of cardiac electrophysiological balance (ICEB) – plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs) // *J Pharmacol Toxicol Methods.* – 2013. – Vol. 68. – Pp. 250–259. – <https://doi.org/10.1016/j.jvascn.2013.01.003>
14. Kolocej L.V., Snezhickij V.A. Tradicionnye i novye jelektrokardiograficheskie prediktory neustojchivoj polimorfnoj zheludochkovoje tahikardii na fone lekarstvenno-inducirovannogo udlinenija intervala QT // *Vestnik aritmologii.* – 2022. – № 2. – S. 30–40. – <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-03>
15. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
16. Kolocej L.V., Snezhickij V.A. Metodologicheskie podhody k izmereniju i ocenke dilitel'nosti intervala QT standartnoj jelektrokardiogrammy // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* – 2019. – № 1. – S. 99–105.
17. Castro-Torres Y., Carmona-Puerta R., Katholi R.E. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice // *World J Clin Cases.* – 2015. – Vol. 8. – Pp. 705–720. – <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i8.705>
18. Malin D.I., Bulatova D.R., Shustova L.Ju., Gordeeva R.P. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlinenija intervala QT u pacientov gorodskoj psihiatricheskoj bol'nicy // *Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv.* – 2023. – № 3. – S. 50–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.60.92.006>
19. Malin D.I., Rvkin P.V., Bulatova D.R. Sindrom udlinennogo intervala QT pri primenenii antipsihoticheskikh i antidepressivnykh preparatov // *Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv.* – 2023. – № 2. – S. 48–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.69.57.006>
20. Charbit B., Christin-Maitre S., Démolis J.L. et al. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men // *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 103. – Pp. 887–890. – <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.041>
21. Alizade E., Avci A., Fidan S. et al. The effect of chronic anabolic-androgenic steroid use on Tp-E interval, Tp-E/Qt ratio, and Tp-E/Qt ratio in male bodybuilders // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2015. – Vol. 20. – Pp. 592–600. – <https://doi.org/10.1111/anec.12256>
22. Zhang Y., Quyang P., Post W.S. et al. Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Am J Epidemiol.* – 2011. – Vol. 174. – Pp. 403–411. – <https://doi.org/10.1093/aje/kwr172>
23. Vrtovec B., Meden-Vrtovec H., Jensterle M., Radovancevic B. Testosterone-related shortening of QTc interval in women with polycystic ovary syndrome // *J Endocrinol Invest.* – 2008. – Vol. 31. – Pp. 653–655. – <https://doi.org/10.1007/BF03345619>
24. Gazi E., Gencer M., Hanci V. et al. Relationship of QT dispersion with sex hormones and insulin in young women with polycystic ovary syndrome: an observational study // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2013. – Vol. 13. – Pp. 772–777. – <https://doi.org/10.5152/akd.2013.264>
25. Abehsira G., Bachelot A., Badilini F. et al. Complex influence of gonadotropins and sex steroid hormones on QT interval duration // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101. – Pp. 2776–2784. – <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1877>

Сексуальная дисфункция у пациентов с шизофренией в процессе терапии антипсихотиками

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 27–37.
DOI: 10.48612/psych/5ntn-feu2-1hx2

К.К. Конюшенко¹, Н.Н. Петрова², А.А. Аврамов¹, С.Ю. Ильясов¹

¹ Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Современная цель лечения шизофрении — выздоровление (функциональное восстановление) пациентов с шизофренией, повышение качества их жизни, что обуславливает необходимость уделять внимание сексуальному функционированию пациентов, получающих антипсихотическую терапию.

Цель исследования — оценка сексуального функционирования пациентов с шизофренией и сравнительный анализ влияния на него антипсихотика третьей генерации карипразина и антипсихотиков первой (галоперидол) и второй (рисперидон) генераций.

Материал и методы. Исследование было проведено на базе Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кащенко. С применением опросника изменения сексуальной функции (Changes in Sexual Functioning Questionnaire, CSFQ) были обследованы 90 пациентов с шизофренией в период ремиссии. Этим пациентам распределили по трем группам сравнения, сопоставимым по полу и возрасту, получавшим монотерапию карипразином, рисперидоном или галоперидолом.

Результаты. Полученные данные подтверждают наличие у пациентов с шизофренией значительной частоты сексуальных дисфункций, в структуре которых преобладает снижение полового влечения. Независимо от пола пациентов, сексуальное функционирование опосредуется характером антипсихотической терапии. В лучшую сторону по сравнению с терапией галоперидолом и рисперидоном отличается терапия карипразином, при этом сексуальное функционирование пациентов, получающих рисперидон, характеризуется наибольшими нарушениями, в значительной степени связанными с гиперпролактинемией.

Выводы. Карипразин можно рассматривать как препарат, ассоциированный с низким риском сексуальной дисфункции у пациентов с шизофренией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, сексуальные нарушения, терапия, карипразин

КОНТАКТЫ: Конюшенко Константин Константинович, kkonstantin1306@gmail.com, ORCID: 0009-0005-4352-2081

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

Аврамов Антон Александрович, snoop44@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-0028-2979

Ильясов Сергей Юрьевич, sergeiilyasov@mail.ru, ORCID: 0009-0008-6978-9085

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Конюшенко К.К., Петрова Н.Н., Аврамов А.А., Ильясов С.Ю. Сексуальная дисфункция у пациентов с шизофренией в процессе терапии антипсихотиками // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 27–37. — DOI: 10.48612/psych/5ntn-feu2-1hx2

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sexual Dysfunction in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic Therapy

K.K. Konyushenko¹, N.N. Petrova², A.A. Avramov¹, S.Yu. Ilyasov¹

¹ P.P. Kashchenko Saint Petersburg Psychiatric Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. The main goal of modern schizophrenia treatment is patient recovery (functional restoration) and improvement of their quality of life. Therefore, it is essential to consider sexual functioning of patients receiving antipsychotic therapy.

Objective — to assess the sexual functioning of patients with schizophrenia and compare the effects of the third-generation antipsychotic cariprazine and first-generation (haloperidol) and second-generation (risperidone) antipsychotics on it.

Material and methods. The study was conducted at the St. Petersburg State Healthcare Institution Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kashchenko. Using the Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ), 90 patients with schizophrenia in remission were examined, which formed 3 comparison groups matched by gender and age, receiving monotherapy with cariprazine, risperidone or haloperidol.

Results. The obtained data confirm a high prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia, primarily characterized by a decrease in sexual desire. Regardless of the patient's gender, sexual functioning is mediated by the nature of antipsychotic therapy. Compared to haloperidol and risperidone, cariprazine demonstrates a more favorable profile, risperidone is associated with the most pronounced sexual dysfunction, largely due to hyperprolactinemia.

Conclusion. Cariprazine can be considered as a drug associated with a low risk of sexual dysfunction in patients with schizophrenia.

KEYWORDS: schizophrenia, sexual dysfunction, treatment, cariprazine

CONTACTS: Konyushenko Konstantin Konstantinovich, e-mail: kkonstantin1306@gmail.com, ORCID 0009-0005-4352-2081

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

Avramov Anton Alexandrovich, e-mail: snoop44@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-0028-2979

Ilyasov Sergei Yurievich, e-mail: sergeiilyasov@mail.ru, ORCID: 0009-0008-6978-9085

CITATION: Konyushenko K.K., Petrova N.N., Avramov A.A., Ilyasov S.Yu. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia during antipsychotic therapy // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 2. — Pp. 27–37. — DOI: 10.48612/psych/5ntn-feu2-1hx2 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Нарушения сексуального функционирования в МКБ-10 классифицируются как расстройства основных проявлений сексуальности в виде полового влечения (либидо), сексуального возбуждения и оргазма, а также диспареунии, не обусловленные органическими нарушениями или болезнями [1]. Сексуальные дисфункции сопровождаются многими психическими расстройствами [2]. Развитие или усиление уже имеющихся нарушений сексуального функционирования на фоне психотропной терапии обуславливает психологический дистресс, осложняет межличностные отношения, служит источником стресса для пациентов и может способствовать ухудшению комплайенса [3–5].

Внимание, уделяемое сексуальному здоровью пациентов с шизофренией, возросло с конца XX века [6]. Исследование Liu с соавт. показало, что 29,6 % мужчин молодого и среднего возраста, находившихся на стационарном лечении с диагнозом шизофрении, страдали от сексуальной дисфункции [7]. Этот показатель распространенности сексуальной дисфункции оказался значительно выше по сравнению с распространенностью в общей популяции, которая оценивалась в 8–15 % [8, 9]. Метаанализ Zhao с соавт. подтвердил повышенные показатели сексуальной дисфункции у пациентов с шизофренией по сравнению с общей популяцией [10]. Метаанализ включал 10 наблюдательных исследований (3 исследования «случай — контроль» и 7 поперечных исследований), в которых приняли участие в общей сложности 3570 человек (средний возраст 28,6–46,2 года), из которых 1161 страдал шизофренией, а остальные

составили группу здорового контроля. Это был первый метаанализ, который позволил установить, что шизофрения связана с повышенным риском сексуальных дисфункций независимо от пола.

Сексуальные расстройства у пациентов с шизофренией встречаются чаще, чем у пациентов, страдающих другими психическими расстройствами, например, такими, как рекуррентная депрессия или расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ [11]. Сексуальная дисфункция отрицательно влияет на самооценку больных шизофренией, снижает мотивацию к активному поиску и поддержанию близких отношений, ухудшает качество жизни [12, 13]. Нарушения сексуального функционирования служат причиной несоблюдения регулярности приема психофармакотерапии, уменьшения дозировок вплоть до полного отказа от приема лекарственных средств [14, 15].

Было высказано мнение, что сексуальная дисфункция у больных шизофренией чаще проявляется снижением сексуального желания и аноргазмией, при этом у мужчин преобладают эректильная дисфункция и снижение объема эякулята, а у женщин — нарушение любрикации влагалища [14, 16].

Более поздний систематический обзор Dumontaud с соавт. (2020) показал, что наиболее частыми расстройствами при шизофрении были потеря либидо и эректильная дисфункция [17]. В систематический обзор было включено 89 исследований и 25 490 участников. Пациенты с шизофренией в возрасте 18–70 лет обнаружили высокую частоту сексуальной дисфункции (30–82 %). Сексуальные нарушения у мужчин колебались в пределах 33–85 %; у женщин — 25–85 %. Наиболее частым вариантом нарушения сексуального

функционирования у пациентов мужского пола была эректильная дисфункция (31–95 %). Среди женщин преобладала потеря либидо (31–100 %). Факторами риска возникновения сексуальных расстройств служили тяжесть заболевания (включая психотическую симптоматику, ранний возраст начала шизофрении, негативную симптоматику и непрерывное течение болезни), депрессивная симптоматика в структуре шизофрении, терапия антипсихотиками (особенно лечение антипсихотиками первой генерации, применение рисперидона и антипсихотическая политерапия). Переход на антипсихотики, ассоциированные с низким риском повышения уровня пролактина, продемонстрировал эффективность в некоторых исследованиях. Не было установлено связи применения антидепрессантов с развитием сексуальной дисфункции у пациентов с шизофренией [17].

Korchia с соавт. изучили сексуальную дисфункцию при шизофрении в рамках метаанализа 72 из 1119 исследований, включавших 21 076 пациентов из 33 стран на 6 континентах. Авторы провели обзор литературы по 5 цифровым базам данных: PubMed/MEDLINE, Science Direct, Google Scholar, Google и Université Sorbonne Paris Cité с момента их создания по 8 июня 2022 года. Общая распространенность сексуальных дисфункций составила 56,4 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 50,5–62,2). Распространенность сексуальных нарушений для мужчин составила 55,7 % (95%-ный ДИ: 48,1–63,1), для женщин — 60,0 % (95%-ный ДИ: 48,0–70,8). Наиболее частой сексуальной дисфункцией у мужчин была эректильная дисфункция (44 %; 95%-ный ДИ: 33,5–55,2), за которой следовали потеря либидо (41 %; 95%-ный ДИ: 30,7–51,4), нарушение эякуляции (39 %; 95%-ный ДИ: 26,8–51,8). У женщин фиксировали дисфункцию оргазма (28 %; 95%-ный ДИ: 18,4–40,2) и аменорею (25 %; 95%-ный ДИ: 17,3–35,0). Сексуальные дисфункции оказались более частыми при шизофрении по сравнению с шизоаффективным расстройством, а эректильные расстройства были менее частыми у пациентов с большей продолжительностью заболевания.

Были обнаружены ассоциации между более низкой распространенностью сексуальной дисфункции и использованием антидепрессантов. Назначение антидепрессантов и стабилизаторов настроения было связано с более низкими показателями расстройств эрекции (коэффициент регрессии $\beta = -6,30$; 95%-ный ДИ: от $-10,82$ до $-1,78$); $p = 0,006$ и $\beta = -13,21$; 95%-ный ДИ: от $-17,59$ до $-8,83$; $p < 0,001$ соответственно) и расстройств эякуляции ($\beta = -6,10$; 95%-ный ДИ: от $-10,68$ до $-1,53$; $p = 0,009$ и $\beta = -11,57$; 95%-ный ДИ: от $-16,34$ до $-6,80$; $p < 0,001$ соответственно). Были получены противоречивые результаты о роли разных классов антипсихотических препаратов. Таким образом, была выявлена большая распространенность и значительная гетерогенность сексуальной дисфункции у пациентов с шизофренией без явного улучшения с течением времени или лучшей переносимости антипсихотических препаратов второй генерации. Отмечено, что лечение депрессии может быть ключевым моментом в снижении сексуальной дисфункции у людей с шизофренией [18].

Последнее положение согласуется с мнением Stusiński с соавт. о том, что симптомы депрессии в структуре шизофрении играют важную роль в формировании снижения либидо у больных шизофренией [19]. Депрессия ассоциирована с развитием вторичной негативной симптоматики шизофрении в виде ангедонии [20, 21]. Большинство исследований показали, что сексуальная дисфункция связана с тяжестью психопатологии, а выраженность негативных симптомов прямо коррелирует с тяжестью сексуальной дисфункции [22, 23]. Как указали Najas-García и соавт., негативные симптомы шизофрении (ангедония, апатия, абулия и дефицит мотивации) коррелируют с сексуальной дисфункцией. По сравнению с пациентами без сексуальной дисфункции при предъявлении эротических стимулов пациенты с шизофренией с сексуальной дисфункцией испытывали более низкое удовольствие и сексуальное возбуждение и повышенную мотивацию избегать сексуальной стимуляции [24]. Malik с соавт. сообщили, что негативные симптомы предсказывали снижение либидо [25]. Эти данные соответствуют представлению о том, что снижение либидо может быть следствием таких негативных симптомов шизофрении, как ангедония и социальная изоляция [18]. Ангедония предполагает снижение способности получать удовольствие, в том числе от романтических сексуально-эротических переживаний, а также отсутствие чувства влюбленности [26]. По данным Liu с соавт., негативная симптоматика, оцененная по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS), являлась фактором риска сексуальной дисфункции у пациентов мужского пола. При воздействии эротических стимулов пациенты с шизофренией и сексуальной дисфункцией испытывали меньшее удовольствие и более высокую мотивацию избегания, чем пациенты без сексуальной дисфункции [7].

Предложена гипотеза, согласно которой в процессе прогрессирования заболевания происходит трансформация либидо больного и формирование сексуального поведения по специфическому шизофреническому типу, т. е. при шизофрении половая идентичность и либидо представляют собой гармоничные по сути своей производные психического заболевания, компоненты системы психопатологических феноменов, встроенные в структуру и динамику психоза [27].

В результате исследований влияния на сексуальную функцию таких препаратов, как галоперидол, оланзапин, рисперидон, кветиапин, было продемонстрировано, что у подавляющей части больных терапия как типичными, так и атипичными антипсихотиками усугубляет расстройство полового влечения уже в самом начале терапии [28]. Распространенность сексуальных нарушений при антипсихотической терапии в целом, по данным разных авторов, составляет от 12 до 100 % [29, 30]. Так, до 45 % пациентов, принимающих антипсихотики первой генерации, сталкиваются с сексуальной дисфункцией [31].

Сексуальные нарушения, вызванные антипсихотиками, неоднородны по типу и патофизиологическому механизму. По результатам метаанализа

сексуальной дисфункции у психиатрических пациентов, принимающих антипсихотики, и ограниченного исследованиями, в которых сексуальная дисфункция была основной целью, на основе использования проверенных шкал ученые пришли к выводу, что антипсихотические препараты были основным источником гетерогенности в распространенности сексуальной дисфункции при шизофрении. По мнению Serretti и Chiesa, негативное влияние на сексуальное функционирование пациентов различалось для разных антипсихотиков. По степени влияния антипсихотики распределились следующим образом (в порядке возрастания): кветиапин, зипрасидон, перфеназин, арипипразол, оланзапин, рисперидон, галоперидол, клозапин и тиоридазин, при этом частота дисфункции варьировалась от 16 % (кветиапин) до 60 % (тиоридазин) [32]. По данным Kleinberg с соавт., концентрация рисперидона более 200 нг/мл вызывает аменорею [33].

Одним из основных патофизиологических механизмов влияния антипсихотиков на сексуальное функционирование пациентов, вероятно, является ингибирование дофаминовых рецепторов D2. Это ингибирование в тубероинфундибулярном пути связано с повышением уровня пролактина в сыворотке. Сексуальные дисфункции, вызванные антипсихотиками, могут также развиваться независимо от гиперпролактинемии из-за усиления противопаркинсонических побочных эффектов, включая притупление аффекта и ангедонию. Ингибирование гистаминовых H1-рецепторов вызывает седацию, которая может изменить сексуальную активность больных [34]. Болезненность молочных желез и галакторея у женщин, гипогонадизм у мужчин возникают в результате нарушения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом [35, 36]. Ингибирование анти- α 1-адренергических рецепторов также может вызывать сексуальные дисфункции за счет расслабления интракавернозных гладкомышечных волокон, вызывая нарушение эрекции и эякуляции у мужчин [37].

До начала лечения антипсихотическими препаратами мужчины чаще, чем женщины, жаловались на сексуальную дисфункцию. После лечения амосульпридом больше женщин сообщили о побочных эффектах, связанных с сексуальной сферой. Не было выявлено связи между повышением уровня пролактина и сексуальной дисфункцией у мужчин. У женщин наблюдалось усиление гинекомастии и галактореи. Результаты исследования Düring с соавт. свидетельствуют о гендерных различиях гиперпролактинемии и сексуальных дисфункциях [38]. В то же время Howes с соавт. [39] не нашли связи между гиперпролактинемией и сексуальной дисфункцией. Например, атипичные антипсихотики кветиапин, арипипразол, клозапин не вызывают гиперпролактинемии, но могут послужить причиной сексуальной дисфункции [40, 41]. Однако более поздний мультидисциплинарный консенсус заключил, что замена антипсихотика препаратом с низким риском гиперпролактинемии, возможно, является наилучшим способом улучшения связанной с антипсихотиками сексуальной дисфункции [42].

В настоящее время мнения о роли антипсихотиков в развитии сексуальной дисфункции расходятся. Если одни ученые не обнаружили никаких различий в распространенности сексуальной дисфункции между препаратами (оланзапин, рисперидон, арипипразол, галоперидол) [43, 44], то в других исследованиях были выявлены значительные различия в частоте сексуальных нарушений при применении разных антипсихотиков [45–47]. Вероятно, различия связаны с условиями лечения пациентов (стационарное, внебольничное или амбулаторное), размером выборки, различными социокультурными контекстами, выраженностью негативных симптомов.

Целью исследования явились оценка сексуального функционирования пациентов с шизофренией и сравнительный анализ влияния на него антипсихотика третьей генерации карипразина и антипсихотиков первой (галоперидол) и второй (рисперидон) генераций.

Материал и методы

Однократное поперечное исследование было проведено на базе Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кащенко и было одобрено этической комиссией (ЛЭК от 05.11.2024, протокол № 146).

Объектом исследования явились 90 пациентов (47 мужчин и 43 женщины) с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0), приступообразно-прогредиентный тип течения, в период ремиссии. В исследование вошли пациенты репродуктивного возраста. Критерием включения больных в исследование были ремиссия шизофрении, наличие добровольного информированного согласия, монотерапия антипсихотиком (пероральная форма) без сопутствующей терапии, включая корректеры побочных эффектов антипсихотической терапии. Ремиссия констатировалась, если на протяжении более чем 6 месяцев у пациентов не наблюдалось обострений, требующих госпитализации или значительного увеличения дозы лекарств, было выявлено отсутствие или незначительная выраженность симптомов по шкале PANSS, социальное функционирование сохранялось стабильным. Критериями исключения из исследования служили обострение психического расстройства и наличие тяжелых соматических или неврологических нарушений.

Препараты не назначались в целях исследования. Все пациенты получали монотерапию антипсихотиком на протяжении в среднем 18 месяцев. В зависимости от характера антипсихотической терапии пациенты были распределены по трем группам сравнения, сопоставимым по числу пациентов, полу и возрасту.

В первую группу были включены 30 пациентов (14 мужчин, 16 женщин, средний возраст $29,5 \pm 6,4$ года), которые получали галоперидол в дозе от 15 до 30 мг в сутки. Вторую группу составили 30 пациентов (18 мужчин и 12 женщин, средний возраст $38,3 \pm 9,2$ года), принимавшие рисперидон в дозе от 2 до 6 мг в сутки. Пациенты третьей группы

сравнения (30 пациентов, в том числе 15 мужчин и 15 женщин, средний возраст $36,2 \pm 7,5$ года) находились на поддерживающей терапии карипразином в дозе от 1,5 до 4,5 мг в сутки.

В качестве инструмента исследования использовали опросник изменений сексуального функционирования (The Changes in Sexual Functioning Questionnaire, CSFQ) [48]. Опросник CSFQ валидирован как для здоровых людей, так и для людей с психическими расстройствами. Вариант CSFQ-14-F предназначается для самооценки женщин, а вариант CSFQ-14-M — для самооценки мужчин. Каждый пункт опросника оценивается по 5-балльной шкале, которая отражает уровень и частоту переживаний испытуемых. В соответствии с этой формой оценивания цифра «1» на шкале обычно обозначала «Никогда» или «Нет удовольствия», в то время как «5» обозначала «Каждый день» или «Всегда». Опросник включает все аспекты сексуального функционирования, что делает его предпочтительным для клинической практики и исследований [49].

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета STATISTICA®, version 6.0 (StatSoft, Inc.) с применением корреляционного и дисперсионного анализа (ANOVA). Все различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные, представленные в табл. 1 и 2, продемонстрировали, что уровень сексуального функционирования во всех сферах: физиологической (частота и продолжительность эрекции, эякуляция, качество оргазма), социальной (половая жизнь с партнером) и рефлексивной (сексуальные фантазии, эротический контент), а также по уровню либидо был выше у пациентов обоих полов, получавших карипразин, по сравнению с пациентами групп сравнения. Женщины, получавшие рисперидон, обнаружили снижение ряда показателей по сравнению с пациентами, получавшими галоперидол. Удовлетворенность половой жизнью в целом была выше в группе пациентов, получавших карипразин, по сравнению с группой пациентов, получавших рисперидон ($p = 0,035$), а также пациентов, получающих галоперидол ($p = 0,003$). Анализ показателя полового влечения выявил его более высокий уровень у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, принимавшими рисперидон ($p = 0,038$) и галоперидол ($p = 0,027$). В группе пациентов, получавших рисперидон, данный показатель ниже, чем у пациентов, получавших галоперидол ($p = 0,043$). Уровень сексуального возбуждения был выше у пациентов, получавших терапию карипразином, по сравнению с пациентами,

Таблица 1. Характеристика сексуального функционирования пациентов мужского пола в группах сравнения по данным опросника CSFQ-14-M

Table 1. Characteristics of sexual functioning of male patients in comparison groups according to the CSFQ-14-M questionnaire

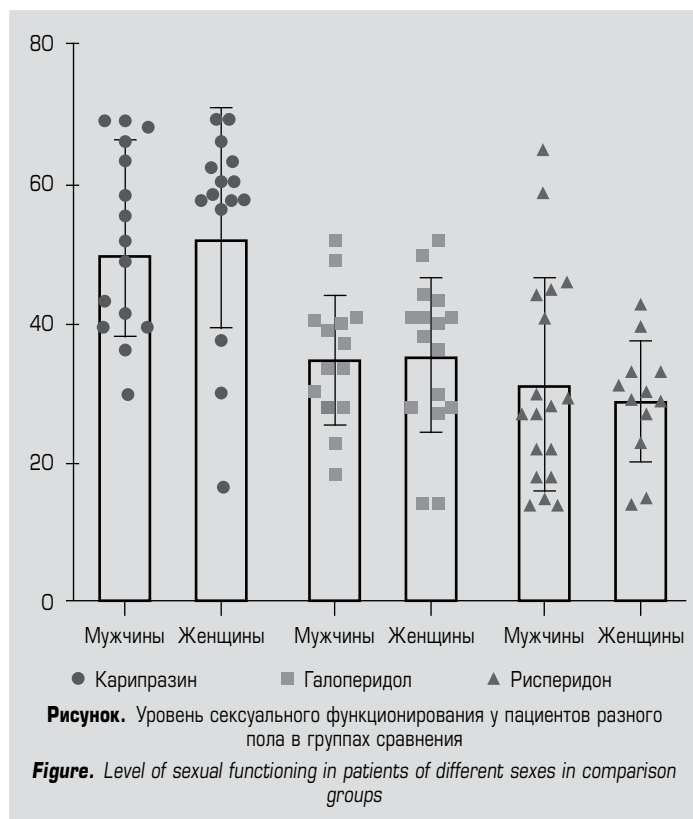
Показатель CSFQ-14-M	Значение показателя, $M \pm m$, баллы		
	Пациенты, получавшие галоперидол ($n = 14$)	Пациенты, получавшие рисперидон ($n = 18$)	Пациенты, получавшие карипразин ($n = 15$)
1. Насколько Вам доставляет удовольствие Ваша половая жизнь сейчас, по сравнению с самыми приятными ее моментами в прошлом?	2,71 ± 1,07	2,33 ± 1,19	3,46 ± 1,25
2. Как часто в настоящее время Вы проявляете половую активность (совершаете половой акт, мастурбируете и т. д.)?	2,42 ± 0,76	2,27 ± 1,23	3,53 ± 1,19
3. Как часто у Вас возникает желание проявить половую активность?	2,36 ± 0,84	2,11 ± 1,02	3,6 ± 1,30
4. Как часто в настоящее время у Вас появляются мысли о сексе (Вы думаете о сексе, у Вас появляются сексуальные фантазии)?	2,50 ± 0,76	2,22 ± 1,11	4,0 ± 0,85
5. Как часто Вы испытываете удовольствие, обращаясь к книгам, фильмам, журналам, музыке, произведениям с сексуальной тематикой?	2,57 ± 0,76	2,22 ± 1,26	3,67 ± 1,23
6. Насколько сильное удовольствие Вы испытываете, думая или фантазируя о сексе?	2,50 ± 1,09	2,56 ± 1,20	3,53 ± 1,36
7. Как часто у Вас возникает эрекция (как связанная, так и не связанная с половой активностью)?	2,50 ± 0,76	2,78 ± 1,40	3,93 ± 0,96
8. Как часто эрекция у Вас возникает легко?	2,57 ± 1,16	2,00 ± 1,19	3,6 ± 1,13
9. Вы можете поддерживать эрекцию?	2,64 ± 1,01	2,33 ± 1,14	3,53 ± 1,13
10. Как часто у Вас бывает болезненная, продолжительная эрекция?	2,78 ± 1,05	1,89 ± 1,13	3,6 ± 1,06
11. Как часто у Вас происходит семяизвержение?	2,42 ± 0,76	2,28 ± 1,41	3,93 ± 0,88
12. Вы в состоянии достичь семяизвержения, если Вам этого хочется?	2,50 ± 0,94	2,17 ± 1,29	4,0 ± 0,93
13. Насколько сильное удовольствие испытываете от оргазма?	2,21 ± 1,12	2,17 ± 1,29	4,0 ± 1,13
14. Как часто Вы испытываете болезненный оргазм?	2,35 ± 0,93	2,00 ± 1,14	3,87 ± 0,99
Общий показатель	35,07 ± 13,00	31,33 ± 17,00	52,20 ± 15,37

Примечание. M — среднее; m — стандартное отклонение.

Таблица 2. Характеристика сексуального функционирования пациентов женского пола в группах сравнения по данным опросника CSFQ-14-F

Table 2. Characteristics of sexual functioning of female patients in comparison groups according to the CSFQ-14-F questionnaire

Показатель CSFQ-14-F	Значение показателя, $M \pm m$, баллы		
	Пациенты, получавшие галоперидол (n = 16)	Пациенты, получавшие рисперидон (n = 12)	Пациенты, получавшие карипразин (n = 15)
1. Насколько Вам доставляет удовольствие Ваша половая жизнь сейчас по сравнению с самыми приятными ее моментами в прошлом?	2,31±0,87	1,75±0,62	4,00±1,31
2. Как часто в настоящее время Вы проявляете половую активность (совершаете половой акт, мастурбируете и т. д.)?	2,43±0,96	1,91±0,67	3,93±1,28
3. Как часто у Вас возникает желание проявить половую активность?	2,50±1,37	2,00±0,60	3,93±1,28
4. Как часто в настоящее время у Вас появляются мысли о сексе (Вы думаете о сексе, у Вас появляются сексуальные фантазии)?	2,50±1,03	2,41±1,00	3,86±1,25
5. Как часто Вы испытываете удовольствие, обращаясь к книгам, фильмам, журналам, музыке, произведениям с сексуальной тематикой?	2,87±1,26	1,91±0,67	3,86±1,19
6. Насколько сильное удовольствие Вы испытываете, думая или фантазируя о сексе?	2,12±0,81	2,16±0,72	4,13±1,36
7. Как часто Вы испытываете сексуальное возбуждение?	2,56±1,03	2,42±1,00	3,73±1,16
8. Как часто Вы легко возбуждаетесь?	2,37±1,02	2,16±0,83	3,86±1,30
9. Достаточно ли у Вас выделяется смазки во влагалище во время половой активности?	2,37±0,89	2,00±0,60	4,13±1,25
10. Как часто вы возбуждаетесь, а потом теряете интерес?	2,37±0,89	1,91±0,67	3,87±1,13
11. Как часто Вы испытываете оргазм?	2,18±1,05	2,00±0,74	4,07±1,16
12. Вы можете достичь оргазма, когда Вам этого хочется?	2,56±1,03	1,91±0,67	4,07±1,22
13. Насколько сильное удовольствие испытываете от оргазма?	2,43±0,91	2,25±0,75	3,80±1,01
14. Как часто Вы испытываете болезненный оргазм?	2,43±0,91	2,08±0,79	3,87±1,13
Общий показатель	35,44±17,31	28,92±10,33	55,13±17,02



получавшими терапию рисперидоном ($p = 0,044$), и значительно выше у пациентов, получавших терапию галоперидолом ($p = 0,007$). Показатели половой активности у пациентов, получавших карипразин, были выше, чем у пациентов, получавших рисперидон ($p = 0,024$), и пациентов, получавших галоперидол ($p = 0,002$). Удовлетворенность половым актом у пациентов, получавших карипразин, была выше, чем у пациентов, получавших рисперидон ($p = 0,041$), и значительно выше, чем у пациентов, получавших галоперидол ($p = 0,004$). Различий в группах галоперидола и рисперидона по удовлетворенности половой жизнью в целом и половым актом в частности а также по показателям половой активности и сексуального возбуждения не было выявлено.

У всех пациентов, независимо от пола, общий показатель сексуального функционирования по CSFQ-14 был выше при терапии карипразином, чем при лечении рисперидоном и галоперидолом. Только у женщин, получающих карипразин, общий показатель превысил средний общий балл CSFQ (41,0 балл). Аналогичная ситуация наблюдалась у пациентов мужского пола (для мужчин средний общий балл CSFQ составил 47,0 баллов) — см. табл. 1, 2.

Анализ ANOVA подтвердил, что именно характер антипсихотической терапии, но не пол пациентов, имеет значение для сексуального функционирования больных шизофренией (см. рисунок и табл. 3).

В целом в структуре сексуальных нарушений у больных шизофренией преобладало снижение полового влечения (72,6 %). Заметно реже встречались

нарушения эрекции (58 %) и еще реже — ослабление оргазма (47,2 %). Нарушение эякуляции было выявлено в 28,9 % случаев.

Полученные данные свидетельствуют, что 7 (45 %) мужчин и 3 (20 %) женщин, принимавших карипразин, и 1 (7 %) мужчина, принимавший рисперидон, получают сильное удовольствие от своей половой жизни (всего 11 (12 %) пациентов). Не получают удовольствие от своей сексуальной жизни 5 (31 %) женщин и 4 (29 %) мужчин, принимающих галоперидол, а также 4 (33 %) женщины, принимающие рисперидон, и 1 (10 %) женщина, принимающая карипразин (всего 14 (15,5 %) пациентов). Мало удовольствия от секса получают 10 (63 %) женщин и 5 (35,5 %) мужчин, принимающих галоперидол, 4 (33 %) женщины и 7 (40 %) мужчин, принимающих рисперидон и лишь 3 (20 %) женщин и 3 (22 %) мужчины, принимающих карипразин (всего 32 (35 %) пациента). Некоторое удовольствие от половой жизни получают 1 (6 %) женщина и 5 (35,5 %) мужчин, принимающих галоперидол, 4 (33 %) женщины и 10 (55 %) мужчин, принимающих рисперидон, 8 (50 %) женщин и 5 (33 %) мужчин, принимающих карипразин (33 (36,6 %) пациента).

Показатели пролактина у пациентов, принимавших карипразин, находились в пределах референсных значений у пациентов как мужского (86–324 мкМЕ/мл), так и женского пола (102–496 мкМЕ/мл). Корреляционный анализ в группе пациентов, получавших карипразин, не установил значимых корреляций уровня пролактина с сексуальными нарушениями. В группе пациентов, принимавших рисперидон, показатели пролактина были существенно повышены и коррелировали с дозировкой препарата (коэффициент корреляции $r = 0,46$, $p < 0,05$). Максимальный уровень пролактина достигал 5190 мкМЕ/мл, средний показатель составил 878 мкМЕ/мл. Уровень пролактина оказался значимо связан с удовлетворенностью половым влечением ($r = -0,36$, $p < 0,05$), сексуальным возбуждением ($r = -0,39$, $p < 0,05$) и половой активностью ($r = -0,32$, $p < 0,05$). В группе пациентов, принимавших галоперидол, отмечено повышение пролактина максимально до 1185 мкМЕ/мл (в среднем 403 мкМЕ/мл) и выявлена взаимосвязь между уровнем пролактина и половой активностью ($r = -0,39$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Актуальность проблемы лечения шизофрении связана с большой распространенностью и высоким уровнем инвалидизации, обусловленной хроническим прогрессивным течением заболевания. В роли новой парадигмы в современной психиатрии выступает дименсиональная модель шизофрении, в соответствии с которой негативные симптомы рассматриваются в качестве самостоятельного домена в клиническом пространстве заболевания [50, 51]. Негативные симптомы, особенно снижение мотивации и ангедония, ассоциированы с ухудшением социального функционирования и качества жизни пациентов, позитивного эмоционального ответа на общение и навыков социального взаимодействия [52–54].

Таблица 3. Оценка факторов, связанных с сексуальным функционированием пациентов с шизофренией (ANOVA)

Table 3. Assessment of factors associated with sexual functioning in patients with schizophrenia (ANOVA)

ANOVA	SS	DF	MS	F(DFn, DFd)	p
Взаимосвязи	105,2	2	52,58	F (2, 84) = 0,3153	p = 0,7304
Пол	1,919	1	1,919	F (1, 84) = 0,01150	p = 0,9148
Терапия	9081	2	4541	F (2, 84) = 27,23	p < 0,0001

Примечание. DF — степени свободы; DFd — степени свободы знаменателя (внутри групп); DFn — степени свободы числителя (между группами); MS — средний квадрат; SS — сумма квадратов.

Сексуальная дисфункция считается широко распространенной среди пациентов с психическими расстройствами. По данным Herder с соавт., распространенность сексуальной дисфункции при шизофрении составляет 25 %, в наибольшей степени затрагивая такую фазу цикла сексуальной реакции, как сексуальное желание, как у мужчин, так и у женщин [55].

Нарушение сексуального функционирования у пациентов с шизофренией и связанными с ней расстройствами может возникать вследствие многочисленных факторов, включая негативные симптомы и побочные эффекты некоторых антипсихотиков [56]. Кроме того, психоз может быть препятствием для выражения сексуальности и интимности [57].

В условиях реальной клинической практики нами был проведен скрининг на наличие сексуальных нарушений у пациентов с шизофренией на этапе ремиссии. Полученные результаты свидетельствуют о снижении сексуального функционирования у большинства пациентов. Сексуальные дисфункции включают снижение сексуального удовольствия, сексуального желания и сексуального влечения, что коррелирует с мнением большинства авторов [55], при этом в структуре сексуальных нарушений у больных шизофренией, согласно полученным нами данным, преобладало снижение полового влечения.

В настоящее время можно условно выделить два блока причин возникновения сексуальных дисфункций при шизофрении: нефармакогенные и фармакогенные. К нефармакогенным причинам можно отнести психопатологические факторы, представленные, в частности, негативной симптоматикой, а также социальные факторы, включая стигматизацию. Фармакогенное влияние связано с приемом антипсихотиков и их «корректоров» [11].

Гетерогенность сексуальной дисфункции при шизофрении предполагает, что антипсихотическая терапия может как улучшить сексуальное функционирование за счет нивелирования психопатологической симптоматики, так и ухудшить его вследствие побочных эффектов.

По нашим данным, сексуальное функционирование пациентов, получающих рисперидон или галоперидол, ниже среднего общего балла CSFQ-14, в отличие от пациентов, получающих терапию карипразином.

Метаанализ Montejo с соавт. (2021) показал, что распространенность сексуальной дисфункции у пациентов, принимающих рисперидон ($n = 1902$), составила 43 %, а у пациентов, принимающих галоперидол ($n = 364$) — 45 %, при этом структура сексуальной дисфункции значимо не различалась: частота снижения либидо 25 и 27 %, возбуждения 21 и 23 %, оргазма 22 и 14 % соответственно [58]. Исследование с применением опросника сексуального функционирования установило наличие сексуальной дисфункции у 96, 88 и 90 % пациентов, получающих рисперидон, кветиапин и оланзапин соответственно [59]. Исследований, направленных на сравнительный анализ сексуального функционирования пациентов, принимающих рисперидон, галоперидол и карипразин, в доступной литературе обнаружить не удалось.

Дофаминергические структуры, участвующие в сексуальной мотивации, включают прилежащее ядро, которое является частью мезолимбического пути, и медиальную преоптическую область гипоталамуса. Стимуляция дофаминергических рецепторов паравентрикулярного ядра в гипоталамусе необходима для возникновения эрекции. Серотонинергическая система (гиппокамп, миндалина) осуществляет тормозящее влияние на сексуальную мотивацию, оргазм и эякуляцию. В свою очередь, стимуляция отдельных серотонинергических рецепторов в центральной нервной системе может вызывать различные эффекты. Серотонинергические рецепторы 5-HT₂ и 5-HT₃ оказывают ингибирующее влияние на сексуальную активность, в то время как стимуляция рецепторов 5-HT_{1A} ее повышает. Дофаминергический антагонизм в тубероинфундибулярной системе способствует повышению уровня пролактина в плазме. Традиционные антипсихотики и атипичный препарат рисперидон вызывают значительное повышение уровня пролактина. Клозапин, оланзапин, кветиапин и zipразидон оказывают минимальное влияние на уровень пролактина у взрослых, что может быть связано с более высоким соотношением связывания с рецепторами 5-HT_{2A}:D₂ и дифференциальным влиянием на нейротрансмиссию дофамина с меньшим воздействием на тубероинфундибулярный путь. Гиперпролактинемия, индуцированная антипсихотиками, по-видимому, приводит к клиническим проявлениям, сходным с таковыми при других формах данного состояния, включая развитие гипогонадизма [60].

Есть данные, что от 60 до 70 % пациентов, получающих рисперидон, отмечают возникновение сексуальных дисфункций в виде эректильной дисфункции, снижения либидо, затрудненного семяизвержения, снижения интенсивности оргастических ощущений у мужчин и расстройства оргазма, снижения полового влечения, недостаточности lubricации влагалища и нарушения менструального цикла у женщин, что связывают с самой высокой среди атипичных антипсихотиков способностью препарата дозозависимо повышать уровень пролактина [61, 62].

Галоперидол значительно повышает уровень пролактина при использовании в терапевтических дозах [63]. 71 % пациентов, как мужчин, так и женщин, получающих галоперидол в течение 12 месяцев и более,

предъявляли жалобы на сексуальные нарушения, чаще всего в виде снижения либидо (68 %), расстройства эрекции (50 %) [64] и аменореи (53,8 %) [65].

Полученные нами данные подтверждают негативное влияние гиперпролактинемии на уровень сексуального функционирования пациентов с шизофренией, что особенно выражено в группе рисперидона, где повышение уровня пролактина было больше, чем в группе галоперидола. Лечение препаратом карипразина не было ассоциировано с развитием гиперпролактинемии.

Карипразин — антипсихотик третьей генерации с уникальным механизмом действия. Препарат представляет собой частичным агонист дофамина 2 (D₂) и серотонина (5-HT)_{1A}, но также является частичным агонистом рецепторов D₃ с более чем десятикратным увеличением сродства к D₃, чем к D₂. Карипразин не влияет на пролактин или α 1-рецепторы. Ввиду ограниченного спектра рецепторной активности для препарата характерен низкий риск неврологических и эндокринных побочных эффектов [66, 67].

Нет данных о неблагоприятном воздействии карипразина на сексуальную функцию. Напротив, описан случай гиперсексуальности [68]. Объединенный анализ восьми исследований фазы II/III безопасности и переносимости карипразина у пациентов с шизофренией позволил установить, что сексуальная дисфункция наблюдалась с частотой, не превышающей 1 % [69].

Более высокий уровень сексуального функционирования пациентов, принимающих карипразин, по сравнению с пациентами групп сравнения может быть связан с эффективностью препарата в отношении негативных и депрессивных симптомов, стабилизирующим влиянием на дофаминергическую систему, а также низким риском гиперпролактинемии, отсутствием седации [70–72].

Согласно результатам данного исследования, значимых различий сексуальной дисфункции у пациентов разного пола не выявлено, наличие сексуальной дисфункции опосредуется характером антипсихотической терапии. Fanta с соавт. также продемонстрировали, что у 422 пациентов с шизофренией распространенность сексуальной дисфункции составила 82,7 %, а среди пациентов мужского и женского пола — 84,5 и 78,6 % соответственно [73].

Пациенты молодого возраста с психозом считают, что нарушения сексуальной функции — главный побочный эффект антипсихотической терапии, влияющий на приверженность терапии [5]. Согласно полученным нами данным, более трети пациентов думают, что фармакогенные сексуальные нарушения не менее важны для них, чем другие побочные эффекты антипсихотиков. Результаты данного исследования позволяют предположить, что применение карипразина у пациентов молодого возраста на ранних этапах течения шизофрении будет способствовать приверженности терапии.

К ограничениям исследования относятся отсутствие рандомизации и группы контроля. Исследование не позволяет оценить вклад психопатологической, в частности, негативной симптоматики, в развитие сексуальных нарушений у пациентов с шизофренией.

Заключение

Достаточная сексуальная экспрессия может улучшить общее самочувствие, восстановить уверенность и достоинство и позволить пациентам с психозами решать такие проблемы, как социальная изоляция и стигматизация [74].

Результаты исследования подтверждают значительную частоту сексуальных нарушений у пациентов с шизофренией, в структуре которых преобладает снижение полового влечения. Независимо от пола пациентов, сексуальное функционирование опосредуется

характером антипсихотической терапии. В лучшую сторону по сравнению с галоперидолом и рисперидоном отличается терапия карипразином, при этом сексуальное функционирование пациентов, получающих рисперидон, характеризуется наибольшими проблемами, в значительной степени связанными с гиперпролактинемией. Карипразин можно рассматривать как препарат, ассоциированный с низким риском сексуальной дисфункции, что позволяет относить его к предпочтительным препаратам для длительной поддерживающей терапии заболевания с целью повышения качества жизни пациентов и улучшения комплаенса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). – URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4048> (дата обращения 14.04.2025).
2. Clayton A.H., El Haddad S., Iluonakhamhe J.-P., Pitsilos C. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment // *Expert Opin Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13 (10). – Pp. 1361–1374. – <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.951324>
3. Rosenberg K.P., Bleiberg K.L., Koscis J., Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: Impact on compliance // *J Sex Marital Ther.* – 2003. – Vol. 29 (4). – Pp. 289–296. – <https://doi.org/10.1080/00926230390195524>
4. Rothmore J. Antidepressant-induced sexual dysfunction // *Med J Aust.* – 2020. – Vol. 212 (7). – Pp. 329–334. – <https://doi.org/10.5694/mja2.50522>
5. Montejo A.L., Montejo L., Baldwin D.S. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management // *World Psychiatry.* – 2018. – Vol. 17 (1). – Pp. 3–11. – <https://doi.org/10.1002/wps.20509>
6. Verhulst J., Schneidman B. Schizophrenia and sexual functioning // *Hosp Community Psychiatry.* – 1981. – Vol. 32 (4). – Pp. 259–262. – <https://doi.org/10.1176/ps.32.4.259>
7. Liu D., Liu S., Xiu M. et al. Sexual dysfunction in chronically medicated male inpatients with schizophrenia: Prevalence, risk factors, clinical manifestations, and response to sexual arousal // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 761598. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.761598>
8. Acuña M.J., Martín J.C., Graciani M., Cruces A., Gotor F. A comparative study of the sexual function of institutionalized patients with schizophrenia // *J Sex Med.* – 2010. – Vol. 7. – Pp. 3414–3423. – <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01832.x>
9. Hocaoglu C., Celik F.H., Kandemir G., Guveli H., Bahceci B. Sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia in Turkey: A cross-sectional study // *Shanghai Arch Psychiatry.* – 2014. – Vol. 26. – Pp. 347–356. – <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.214101>
10. Zhao S., Wang X., Giang X. et al. Is there an association between schizophrenia and sexual dysfunction in both sexes? A systematic review and meta-analysis // *J Sex Med.* – 2020. – Vol. 17 (8). – Pp. 1476–1488. – <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.03.005>
11. Соболев Н.А., Ягубов М.И. Сексуальные расстройства у пациентов с заболеваниями шизофренического спектра, получающих терапию атипичными антипсихотиками // *Российский психиатрический журнал.* – 2017. – № 1. – С. 37–48. – <https://doi.org/10.24411/1560-957X-2017-1>
12. Xiang Y.T., Wang C.Y., Si T.M. et al. The low frequency of reported sexual dysfunction in Asian patients with schizophrenia (2001–2009): Low occurrence or ignored side effect // *Hum Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26. – Pp. 352–357. – <https://doi.org/10.1002/hup.1213>
13. Costa A.M., Lima M.S., Mari Jde J. A systematic review on clinical management of antipsychotic-induced sexual dysfunction in schizophrenia // *São Paulo Med J.* – 2006. – Vol. 124 (5). – Pp. 291–297. – <https://doi.org/10.1590/S1516-31802006000500012>
14. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: Focus on recent evidence // *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* – 2008. – Vol. 23 (3). – Pp. 201–209. – <https://doi.org/10.1002/hup.919>
15. Zemishlany Z., Weizman A. The impact of mental illness on sexual dysfunction // *Adv Psychosom Med.* – 2008. – Vol. 29. – Pp. 89–106. – <https://doi.org/10.1159/000126628>
16. Knegtering H., van den Bosch R., Castelein S. et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? // *Psychoneuroendocrinology.* – 2008. – Vol. 33 (6). – Pp. 711–717. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.02.008>
17. Dumontaud M., Korchia T., Khouani J. et al. Sexual dysfunctions in schizophrenia: beyond antipsychotics. A systematic review // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2020. – Vol. 98. – Art. 109804. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109804>
18. Korchia T., Achour V., Faugere M. et al. Sexual dysfunction in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2023. – Vol. 80 (11). – Pp. 1110–1120. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.2696>
19. Stusiński J., Lew-Starowicz M. Gender dysphoria symptoms in schizophrenia // *Psychiatr Pol.* – 2018. – Vol. 52 (6). – Pp. 1053–1062. – <https://doi.org/10.12740/PP/80013>
20. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: New developments and unanswered research questions // *Lancet Psychiatry.* – 2018. – Vol. 5 (8). – Pp. 664–677. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6)

REFERENCES

1. Vsemirnaja organizacija zdravoohranjenija. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznij 10-go peresmotra (MKB-10). – URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4048> (data obrashhenija 14.04.2025).
2. Clayton A.H., El Haddad S., Iluonakhamhe J.-P., Pitsilos C. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment // *Expert Opin Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13 (10). – Pp. 1361–1374. – <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.951324>
3. Rosenberg K.P., Bleiberg K.L., Koscis J., Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: Impact on compliance // *J Sex Marital Ther.* – 2003. – Vol. 29 (4). – Pp. 289–296. – <https://doi.org/10.1080/00926230390195524>
4. Rothmore J. Antidepressant-induced sexual dysfunction // *Med J Aust.* – 2020. – Vol. 212 (7). – Pp. 329–334. – <https://doi.org/10.5694/mja2.50522>
5. Montejo A.L., Montejo L., Baldwin D.S. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management // *World Psychiatry.* – 2018. – Vol. 17 (1). – Pp. 3–11. – <https://doi.org/10.1002/wps.20509>
6. Verhulst J., Schneidman B. Schizophrenia and sexual functioning // *Hosp Community Psychiatry.* – 1981. – Vol. 32 (4). – Pp. 259–262. – <https://doi.org/10.1176/ps.32.4.259>
7. Liu D., Liu S., Xiu M. et al. Sexual dysfunction in chronically medicated male inpatients with schizophrenia: Prevalence, risk factors, clinical manifestations, and response to sexual arousal // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 761598. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.761598>
8. Acuña M.J., Martín J.C., Graciani M., Cruces A., Gotor F. A comparative study of the sexual function of institutionalized patients with schizophrenia // *J Sex Med.* – 2010. – Vol. 7. – Pp. 3414–3423. – <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01832.x>
9. Hocaoglu C., Celik F.H., Kandemir G., Guveli H., Bahceci B. Sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia in Turkey: A cross-sectional study // *Shanghai Arch Psychiatry.* – 2014. – Vol. 26. – Pp. 347–356. – <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.214101>
10. Zhao S., Wang X., Giang X. et al. Is there an association between schizophrenia and sexual dysfunction in both sexes? A systematic review and meta-analysis // *J Sex Med.* – 2020. – Vol. 17 (8). – Pp. 1476–1488. – <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.03.005>
11. Sobolev N.A., Jagubov M.I. Seksual'nye rasstrojstva u pacientov s zabolevanijami shizofrenicheskogo spektra, poluchajushih terapiju atipichnymi antipsihotikami // *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal.* – 2017. – № 1. – С. 37–48. – <https://doi.org/10.24411/1560-957X-2017-1>
12. Xiang Y.T., Wang C.Y., Si T.M. et al. The low frequency of reported sexual dysfunction in Asian patients with schizophrenia (2001–2009): Low occurrence or ignored side effect // *Hum Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26. – Pp. 352–357. – <https://doi.org/10.1002/hup.1213>
13. Costa A.M., Lima M.S., Mari Jde J. A systematic review on clinical management of antipsychotic-induced sexual dysfunction in schizophrenia // *São Paulo Med J.* – 2006. – Vol. 124 (5). – Pp. 291–297. – <https://doi.org/10.1590/S1516-31802006000500012>
14. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: Focus on recent evidence // *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* – 2008. – Vol. 23 (3). – Pp. 201–209. – <https://doi.org/10.1002/hup.919>
15. Zemishlany Z., Weizman A. The impact of mental illness on sexual dysfunction // *Adv Psychosom Med.* – 2008. – Vol. 29. – Pp. 89–106. – <https://doi.org/10.1159/000126628>
16. Knegtering H., van den Bosch R., Castelein S. et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? // *Psychoneuroendocrinology.* – 2008. – Vol. 33 (6). – Pp. 711–717. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.02.008>
17. Dumontaud M., Korchia T., Khouani J. et al. Sexual dysfunctions in schizophrenia: beyond antipsychotics. A systematic review // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2020. – Vol. 98. – Art. 109804. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109804>
18. Korchia T., Achour V., Faugere M. et al. Sexual dysfunction in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2023. – Vol. 80 (11). – Pp. 1110–1120. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.2696>
19. Stusiński J., Lew-Starowicz M. Gender dysphoria symptoms in schizophrenia // *Psychiatr Pol.* – 2018. – Vol. 52 (6). – Pp. 1053–1062. – <https://doi.org/10.12740/PP/80013>
20. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: New developments and unanswered research questions // *Lancet Psychiatry.* – 2018. – Vol. 5 (8). – Pp. 664–677. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6)

21. Петрова Н.Н. К вопросу о гетерогенности негативной симптоматики при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 81–87.
22. Huang Y.H., Hou C.L., Ng C.H. et al. Sexual dysfunction in Chinese rural patients with schizophrenia // BMC Psychiatry. – 2019. – Vol. 19. – Art. 218. – <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2205-5>
23. Esan O., Esan A. Sexual dysfunction among patients with schizophrenia in Southwest Nigeria // J Sex Marital Ther. – 2018. – Vol. 44 (7). – Pp. 657–666. – <https://doi.org/10.1080/0092623X.2018.1447055>
24. Najas-Garcia A., Gómez-Benito J., Huedo-Medina T.B. The relationship of motivation and neurocognition with functionality in schizophrenia: A meta-analytic review // Community Ment Health J. – 2018. – Vol. 54 (8). – Pp. 1019–1049. – <https://doi.org/10.1007/s10597-018-0266-4>
25. Malik P., Kemmler G., Hummer M. et al. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: Results from European first episode schizophrenia trial // J Clin Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 31 (3). – Pp. 274–280. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182199b9c>
26. Yang J.W., Yu K., Wang X.Q. et al. Sexual needs of people with schizophrenia: A descriptive phenomenological study // BMC Psychiatry. – 2023. – Vol. 23. – Art. 147. – <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04640-z>
27. Бизюк А.П., Аилов А.Ю., Сапелкин С.В. Половая идентичность и сексуальное поведение в структуре психической патологии при шизофрении и расстройствах интеллектуального развития // Медицина и организация здравоохранения. – 2023. – Т. 8, № 3. – С. 54–70. – <https://doi.org/10.56871/MHCO.2023.89.38.006>
28. Выходцев С.В., Трегубенко И.А. Негативное влияние психотропных препаратов на сексуальную сферу психически больных как фактор риска самостоятельного прекращения лекарственной терапии // Фарматека. – 2016. – № 20. – С. 24–28.
29. Fujii A., Yasui-Furukori N., Sugawara N. Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 34 (2). – Pp. 288–293. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.12.002>
30. Dossenbach M., Dyachkova Y., Pirilidar S. et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study // Eur Psychiatry. – 2006. – Vol. 21 (4). – Pp. 251–258. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.12.005>
31. Taylor D.M., Barnes T.R.E., Young A.H. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. – 13th ed. – Wiley-Blackwell, 2018. – Pp. 141–145.
32. Serretti A., Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics // Int Clin Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 26 (3). – Pp. 130–140. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e31828341e434>
33. Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R. et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // J Clin Psychopharmacol. – 1999. – Vol. 19 (1). – Pp. 57–61. – <https://doi.org/10.1097/00004714-199902000-00011>
34. 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 // 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)
35. Sathish Kumar S.V., Sinha V.K. Comparative study of sexual dysfunction and serum prolactin level associated with olanzapine, risperidone, and clozapine in patients with remitted schizophrenia // Indian J Psychiatry. – 2015. – Vol. 57 (4). – Pp. 386–391. – <https://doi.org/10.4103/0019-5545.171856>
36. Ghadirian A.M., Chouinard G., Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients // J Nerv Ment Dis. – 1982. – Vol. 170 (8). – Pp. 463–467. – <https://doi.org/10.1097/00005053-198208000-00004>
37. Traish A.M., Kim N.N., Moreland R.B., Goldstein I. Role of alpha adrenergic receptors in erectile function // Int J Impot Res. – 2000. – Vol. 12, Suppl 1. – Pp. S48–S63. – <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900506>
38. Düring S.W., Nielsen M.Ø., Bak N. et al. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in schizophrenia before and after six weeks of D2/3 receptor blockade – An exploratory study // Psychiatry Res. – 2019. – Vol. 274. – Pp. 58–65. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.017>
39. Howes O.D., Wheeler M.J., Pilowsky L.S. et al. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68 (3). – Pp. 361–367. – <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0306>
40. Штарк Л.Н., Ягубов М.И. Сексуальные дисфункции, возникающие в процессе антипсихотической терапии, у больных шизофренией // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2010. – № 2. – С. 8–13.
41. Chen J.X., Su Y.A., Wang S.L. et al. Aripiprazole treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia // J Clin Psychiatry. – 2009. – Vol. 70 (7). – Pp. 1058–1059. – <https://doi.org/10.4088/JCP.08104816>
42. Montejo Á.L., Arango C., Bernardo M. et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics // Front Neuroendocrinol. – 2017. – Vol. 45. – Pp. 25–34. – <https://doi.org/10.1016/j.ynfe.2017.02.003>
43. Huang Y.H., Hou C.L., Ng C.H. et al. Sexual dysfunction in Chinese rural patients with schizophrenia // BMC Psychiatry. – 2019. – Vol. 19. – Art. 218. – <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2205-5>
44. Johnsen E., Kroken R., Løberg E.M. et al. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in male psychotic inpatients: a cross-sectional study // Adv Urol. – 2011. – Vol. 2011. – Art. 686924. – <https://doi.org/10.1155/2011/686924>
45. Just M.J. The influence of atypical antipsychotic drugs on sexual function // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 11. – Pp. 1655–1661. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S84528>
46. Yasui-Furukori N., Fujii A., Sugawara N. et al. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese schizophrenia patients treated with antipsychotics // Hum Psychopharmacol. – 2012. – Vol. 27 (1). – Pp. 82–89. – <https://doi.org/10.1002/hup.1275>
21. Petrova N.N. K voprosu o geterogenosti negativnoj simptomatiki pri shizofrenii // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 81–87.
22. Huang Y.H., Hou C.L., Ng C.H. et al. Sexual dysfunction in Chinese rural patients with schizophrenia // BMC Psychiatry. – 2019. – Vol. 19. – Art. 218. – <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2205-5>
23. Esan O., Esan A. Sexual dysfunction among patients with schizophrenia in Southwest Nigeria // J Sex Marital Ther. – 2018. – Vol. 44 (7). – Pp. 657–666. – <https://doi.org/10.1080/0092623X.2018.1447055>
24. Najas-Garcia A., Gómez-Benito J., Huedo-Medina T.B. The relationship of motivation and neurocognition with functionality in schizophrenia: A meta-analytic review // Community Ment Health J. – 2018. – Vol. 54 (8). – Pp. 1019–1049. – <https://doi.org/10.1007/s10597-018-0266-4>
25. Malik P., Kemmler G., Hummer M. et al. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: Results from European first episode schizophrenia trial // J Clin Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 31 (3). – Pp. 274–280. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182199b9c>
26. Yang J.W., Yu K., Wang X.Q. et al. Sexual needs of people with schizophrenia: A descriptive phenomenological study // BMC Psychiatry. – 2023. – Vol. 23. – Art. 147. – <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04640-z>
27. Bizjuk A.P., Ailov A.Ju., Sapelkin S.V. Polovaja identichnost' i seksual'noe povedenie v strukture psihicheskoj patologii pri shizofrenii i rasstrojstvah intellektual'nogo razvitiya // Medicina i organizacija zdravoohranjenja. – 2023. – Т. 8, № 3. – С. 54–70. – <https://doi.org/10.56871/MHCO.2023.89.38.006>
28. Vyhodcev S.V., Tregubenko I.A. Negativnoe vlijanie psihotropnyh preparatov na seksual'nuju sferu psihicheski bol'nyh kak faktor riska samostojatel'nogo prekrashhenija lekarstvennoj terapii // Farmateka. – 2016. – № 20. – С. 24–28.
29. Fujii A., Yasui-Furukori N., Sugawara N. Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 34 (2). – Pp. 288–293. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.12.002>
30. Dossenbach M., Dyachkova Y., Pirilidar S. et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study // Eur Psychiatry. – 2006. – Vol. 21 (4). – Pp. 251–258. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.12.005>
31. Taylor D.M., Barnes T.R.E., Young A.H. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. – 13th ed. – Wiley-Blackwell, 2018. – Pp. 141–145.
32. Serretti A., Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics // Int Clin Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 26 (3). – Pp. 130–140. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e31828341e434>
33. Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R. et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // J Clin Psychopharmacol. – 1999. – Vol. 19 (1). – Pp. 57–61. – <https://doi.org/10.1097/00004714-199902000-00011>
34. 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 // 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)
35. Sathish Kumar S.V., Sinha V.K. Comparative study of sexual dysfunction and serum prolactin level associated with olanzapine, risperidone, and clozapine in patients with remitted schizophrenia // Indian J Psychiatry. – 2015. – Vol. 57 (4). – Pp. 386–391. – <https://doi.org/10.4103/0019-5545.171856>
36. Ghadirian A.M., Chouinard G., Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients // J Nerv Ment Dis. – 1982. – Vol. 170 (8). – Pp. 463–467. – <https://doi.org/10.1097/00005053-198208000-00004>
37. Traish A.M., Kim N.N., Moreland R.B., Goldstein I. Role of alpha adrenergic receptors in erectile function // Int J Impot Res. – 2000. – Vol. 12, Suppl 1. – Pp. S48–S63. – <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900506>
38. Düring S.W., Nielsen M.Ø., Bak N. et al. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in schizophrenia before and after six weeks of D2/3 receptor blockade – An exploratory study // Psychiatry Res. – 2019. – Vol. 274. – Pp. 58–65. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.017>
39. Howes O.D., Wheeler M.J., Pilowsky L.S. et al. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68 (3). – Pp. 361–367. – <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0306>
40. Shtark L.N., Jagubov M.I. Seksual'nye disfunkcii, vznikajushhie v processe antipsihoticheskoj terapii, u bol'nyh shizofreniej // Obzornye psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2010. – № 2. – С. 8–13.
41. Chen J.X., Su Y.A., Wang S.L. et al. Aripiprazole treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia // J Clin Psychiatry. – 2009. – Vol. 70 (7). – Pp. 1058–1059. – <https://doi.org/10.4088/JCP.08104816>
42. Montejo Á.L., Arango C., Bernardo M. et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics // Front Neuroendocrinol. – 2017. – Vol. 45. – Pp. 25–34. – <https://doi.org/10.1016/j.ynfe.2017.02.003>
43. Huang Y.H., Hou C.L., Ng C.H. et al. Sexual dysfunction in Chinese rural patients with schizophrenia // BMC Psychiatry. – 2019. – Vol. 19. – Art. 218. – <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2205-5>
44. Johnsen E., Kroken R., Løberg E.M. et al. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in male psychotic inpatients: a cross-sectional study // Adv Urol. – 2011. – Vol. 2011. – Art. 686924. – <https://doi.org/10.1155/2011/686924>
45. Just M.J. The influence of atypical antipsychotic drugs on sexual function // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 11. – Pp. 1655–1661. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S84528>
46. Yasui-Furukori N., Fujii A., Sugawara N. et al. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese schizophrenia patients treated with antipsychotics // Hum Psychopharmacol. – 2012. – Vol. 27 (1). – Pp. 82–89. – <https://doi.org/10.1002/hup.1275>

47. Trinchieri M., Perletti G., Magri V. et al. Erectile and ejaculatory dysfunction associated with use of psychotropic drugs: A systematic review // *J Sex Med.* – 2021. – Vol. 18 (8). – Pp. 1354–1363. – <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.05.016>
48. Clayton A.H., McGarvey E.L., Clavet G.J. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity // *Psychopharmacol Bull.* – 1997. – Vol. 33 (4). – Pp. 731–745.
49. de Boer M.K., Castelijn S., Wiersma D. et al. A systematic review of instruments to measure sexual functioning in patients using antipsychotics // *J Sex Res.* – 2014. – Vol. 51 (4). – Pp. 383–389. – <https://doi.org/10.1080/00224499.2013.865111>
50. Galderisi S., Bucci P., Mucci A. et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: Focus on long-term stability and functional outcome // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 147 (1). – Pp. 157–162. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.020>
51. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 1. – С. 2–14.
52. Blanchard J.J., Park S.G., Catalano L., Bennett M.E. Social affiliation and negative symptoms in schizophrenia: Examining the role of behavioral skills and subjective responding // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 168 (1–2). – Pp. 491–497. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.053>
53. Fervaha G., Foussias G., Agid O., Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia // *Eur Psychiatry.* – 2014. – Vol. 29 (7). – Pp. 449–455. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.01.007>
54. McCarthy J.M., Bradshaw K.R., Catalano L.T. et al. Negative symptoms and the formation of social affiliative bonds in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 193. – Pp. 225–231. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.028>
55. Herder T., Spoelstra S.K., Peters A.W.M., Knegtner H. Sexual dysfunction related to psychiatric disorders: a systematic review // *J Sex Med.* – 2023. – Vol. 20 (7). – Pp. 965–976. – <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad074>
56. Adam R.L., Sidi H., Midin M. et al. The Role of Atypical Antipsychotics in Sexuality: Road to Recovery in Schizophrenia // *Curr Drug Targets.* – 2018. – Vol. 19 (12). – Pp. 1402–1411. – <https://doi.org/10.2174/1389450118666170502130126>
57. de Jager J., McCann E. Psychosis as a Barrier to the Expression of Sexuality and Intimacy: An Environmental Risk? // *Schizophr Bull.* – 2017. – Vol. 43 (2). – Pp. 236–239. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw172>
58. Montejo A.L., de Alarcón R., Prieto N. et al. Management Strategies for Antipsychotic-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10 (2). – Art. 308. – <https://doi.org/10.3390/jcm10020308>
59. Nagaraj A.K., Pai N.B., Rao S. A comparative study of sexual dysfunction involving risperidone, quetiapine, and olanzapine // *Indian J Psychiatry.* – 2009. – Vol. 51 (4). – Pp. 265–271. – <https://doi.org/10.4103/0019-5545.58291>
60. Compton M.T., Miller A.H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction // *Psychopharmacol Bull.* – 2002. – Vol. 36 (1). – Pp. 143–164.
61. Dossenbach M., Hodge A., Anders M. et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: International variation and underestimation // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8 (2). – Pp. 195–201. – <https://doi.org/10.1017/S1461145705005079>
62. Kelly D.L., Conley R.R. Sexuality and schizophrenia: A review // *Schizophr Bull.* – 2004. – Vol. 30 (4). – Pp. 767–779. – <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007130>
63. Cutler A.J. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Vol. 28, Suppl. 1. – Pp. 69–82. – [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00113-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00113-0)
64. Olsson M., Uttaro T., Carson W.H. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66 (3). – Pp. 331–338. – <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0309>
65. Park Y.W., Kim Y., Lee J.H. Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction and Its Management // *World J Mens Health.* – 2012. – Vol. 30 (3). – Pp. 153–159. – <https://doi.org/10.5534/wjmh.2012.30.3.153>
66. Rancans E., Dombi Z.B., Barabácssy Á. Dosing cariprazine within and beyond clinical trials: recommendations for the treatment of schizophrenia // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 770234. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.770234>
67. Петрова Н.Н., Софронов А.Г. Антипсихотики: от первого к третьему поколению // *Формулы Фармации Pharmacy Formulas.* – 2020. – Т. 2, № 4. – С. 82–89. – <https://doi.org/10.17816/phf55260>
68. Prelog P.R., Palandacic A.K. Hypersexuality during treatment with cariprazine in a patient with schizophrenia? A case report // *BMC Psychiatry.* – 2023. – Vol. 23. – P. 935. – <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05432-1>
69. Barabácssy 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 // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2021. – Vol. 17. – Pp. 957–970. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S301225>
70. Cuomo A., Forleo G.B., Ghodhbane T. et al. Physical illness in schizophrenia and the role of tolerability in antipsychotic selection: an expert consensus with a focus on cariprazine // *Ann Gen Psychiatry.* – 2025. – Vol. 24. – P. 13. – <https://doi.org/10.1186/s12991-025-00550-4>
71. Corponi F., Fabbri C., Bitter I. et al. Novel antipsychotics specificity profile: a clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2019. – Vol. 29 (9). – Pp. 971–985. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.008>
72. Laszlovsky I., Kiss B., Barabácssy Á. et al. Cariprazine, a new type – dopamine D2 receptor preferring – partial agonist atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia and the primary negative symptoms // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2019. – Vol. 21 (2). – Pp. 103–118.
73. Fanta T., Haile K., Abebaw D. et al. Assessment of sexual dysfunction and associated factors among patients with schizophrenia in Ethiopia, 2017 // *BMC Psychiatry.* – 2018. – Vol. 18. – P. 158. – <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1738-3>
74. Montejo A.L., Majadas S., Montejo L. Sexual and relational dysfunctions in people with schizophrenia // *Eur Psychiatry.* – 2014. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 1. – [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(14\)78349-5](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(14)78349-5)
47. Trinchieri M., Perletti G., Magri V. et al. Erectile and ejaculatory dysfunction associated with use of psychotropic drugs: A systematic review // *J Sex Med.* – 2021. – Vol. 18 (8). – Pp. 1354–1363. – <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.05.016>
48. Clayton A.H., McGarvey E.L., Clavet G.J. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity // *Psychopharmacol Bull.* – 1997. – Vol. 33 (4). – Pp. 731–745.
49. de Boer M.K., Castelijn S., Wiersma D. et al. A systematic review of instruments to measure sexual functioning in patients using antipsychotics // *J Sex Res.* – 2014. – Vol. 51 (4). – Pp. 383–389. – <https://doi.org/10.1080/00224499.2013.865111>
50. Galderisi S., Bucci P., Mucci A. et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: Focus on long-term stability and functional outcome // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 147 (1). – Pp. 157–162. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.020>
51. Mosolov S.N., Jaltonskaja P.A. Razvitie koncepcii, klassifikacija i klinicheskaja differenciacija negativnyh simptomov pri shizofrenii // *Sovremennaa Terapija Psichiceskih Rasstrojstv.* – 2020. – № 1. – S. 2–14.
52. Blanchard J.J., Park S.G., Catalano L., Bennett M.E. Social affiliation and negative symptoms in schizophrenia: Examining the role of behavioral skills and subjective responding // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 168 (1–2). – Pp. 491–497. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.053>
53. Fervaha G., Foussias G., Agid O., Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia // *Eur Psychiatry.* – 2014. – Vol. 29 (7). – Pp. 449–455. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.01.007>
54. McCarthy J.M., Bradshaw K.R., Catalano L.T. et al. Negative symptoms and the formation of social affiliative bonds in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 193. – Pp. 225–231. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.028>
55. Herder T., Spoelstra S.K., Peters A.W.M., Knegtner H. Sexual dysfunction related to psychiatric disorders: a systematic review // *J Sex Med.* – 2023. – Vol. 20 (7). – Pp. 965–976. – <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad074>
56. Adam R.L., Sidi H., Midin M. et al. The Role of Atypical Antipsychotics in Sexuality: Road to Recovery in Schizophrenia // *Curr Drug Targets.* – 2018. – Vol. 19 (12). – Pp. 1402–1411. – <https://doi.org/10.2174/1389450118666170502130126>
57. de Jager J., McCann E. Psychosis as a Barrier to the Expression of Sexuality and Intimacy: An Environmental Risk? // *Schizophr Bull.* – 2017. – Vol. 43 (2). – Pp. 236–239. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw172>
58. Montejo A.L., de Alarcón R., Prieto N. et al. Management Strategies for Antipsychotic-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10 (2). – Art. 308. – <https://doi.org/10.3390/jcm10020308>
59. Nagaraj A.K., Pai N.B., Rao S. A comparative study of sexual dysfunction involving risperidone, quetiapine, and olanzapine // *Indian J Psychiatry.* – 2009. – Vol. 51 (4). – Pp. 265–271. – <https://doi.org/10.4103/0019-5545.58291>
60. Compton M.T., Miller A.H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction // *Psychopharmacol Bull.* – 2002. – Vol. 36 (1). – Pp. 143–164.
61. Dossenbach M., Hodge A., Anders M. et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: International variation and underestimation // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8 (2). – Pp. 195–201. – <https://doi.org/10.1017/S1461145705005079>
62. Kelly D.L., Conley R.R. Sexuality and schizophrenia: A review // *Schizophr Bull.* – 2004. – Vol. 30 (4). – Pp. 767–779. – <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007130>
63. Cutler A.J. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Vol. 28, Suppl. 1. – Pp. 69–82. – [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00113-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00113-0)
64. Olsson M., Uttaro T., Carson W.H. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66 (3). – Pp. 331–338. – <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0309>
65. Park Y.W., Kim Y., Lee J.H. Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction and Its Management // *World J Mens Health.* – 2012. – Vol. 30 (3). – Pp. 153–159. – <https://doi.org/10.5534/wjmh.2012.30.3.153>
66. Rancans E., Dombi Z.B., Barabácssy Á. Dosing cariprazine within and beyond clinical trials: recommendations for the treatment of schizophrenia // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 770234. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.770234>
67. Petrova N.N., Sofronov A.G. Antipsihotiki: ot pervogo k tret'emu pokoleniju // *Formuly Farmacii Pharmacy Formulas.* – 2020. – Т. 2, № 4. – С. 82–89. – <https://doi.org/10.17816/phf55260>
68. Prelog P.R., Palandacic A.K. Hypersexuality during treatment with cariprazine in a patient with schizophrenia? A case report // *BMC Psychiatry.* – 2023. – Vol. 23. – P. 935. – <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05432-1>
69. Barabácssy 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 // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2021. – Vol. 17. – Pp. 957–970. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S301225>
70. Cuomo A., Forleo G.B., Ghodhbane T. et al. Physical illness in schizophrenia and the role of tolerability in antipsychotic selection: an expert consensus with a focus on cariprazine // *Ann Gen Psychiatry.* – 2025. – Vol. 24. – P. 13. – <https://doi.org/10.1186/s12991-025-00550-4>
71. Corponi F., Fabbri C., Bitter I. et al. Novel antipsychotics specificity profile: a clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2019. – Vol. 29 (9). – Pp. 971–985. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.008>
72. Laszlovsky I., Kiss B., Barabácssy Á. et al. Cariprazine, a new type – dopamine D2 receptor preferring – partial agonist atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia and the primary negative symptoms // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2019. – Vol. 21 (2). – Pp. 103–118.
73. Fanta T., Haile K., Abebaw D. et al. Assessment of sexual dysfunction and associated factors among patients with schizophrenia in Ethiopia, 2017 // *BMC Psychiatry.* – 2018. – Vol. 18. – P. 158. – <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1738-3>
74. Montejo A.L., Majadas S., Montejo L. Sexual and relational dysfunctions in people with schizophrenia // *Eur Psychiatry.* – 2014. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 1. – [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(14\)78349-5](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(14)78349-5)

Особенности использования оригинального и воспроизведенного флувоксамина в клинической практике психиатров и неврологов для терапии депрессии (результаты опроса врачей)

С.Н. Мосолов^{1, 2}, А.С. Аведисова^{1, 3}, Е.С. Немкова⁴

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

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

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

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются препаратами первой линии для амбулаторного лечения депрессивных эпизодов легкой и средней степени тяжести. Существующие различия в эффективности и профиле безопасности оригинальных препаратов и дженериков во многом определяют терапевтическую тактику, что может затруднять выбор специалистом конкретного антидепрессанта. На текущий момент существует ограниченное количество данных, посвященных сравнению оригинальных и воспроизведенных антидепрессантов, что формирует необходимость проведения дополнительных исследований.

Цель — оценить мнение специалистов здравоохранения об использовании антидепрессантов в терапии депрессивного расстройства, включая схемы назначения оригинального или воспроизведенного флувоксамина в повседневной практике.

Материалы и методы. В анонимном опросе приняли участие 537 врачей из различных регионов Российской Федерации, в том числе 315 (58,66 %) неврологов и 222 (41,34 %) психиатра. Сбор данных был выполнен с помощью сервиса для создания опросов SurveyMonkey®. Анализ полученных результатов преимущественно выполнен с помощью методов описательной статистики.

Результаты. Более четверти психиатров (27,5 %) и около пятой части неврологов (19,4 %) указали на отрицательный опыт применения воспроизведенных препаратов. Основные опасения в назначении воспроизведенного флувоксамина — меньшая эффективность (психиатры 73,0 %, неврологи 77,5 %) и худшая переносимость (психиатры 62,6 %, неврологи 67,3 %). При выборе воспроизведенного флувоксамина врачи, вне зависимости от специальности, для достижения необходимого терапевтического эффекта достоверно чаще были вынуждены назначать дозу, превышающую 100 мг ($p < 0,0001$). В 2 раза больше врачей (17,1 %) отметили наступление эффекта оригинального флувоксамина уже на первой неделе применения по сравнению с теми, кто использовал воспроизведенный препарат (7,6 %). Более половины респондентов (55 %) оценивали частоту известных нежелательных явлений после приема оригинального флувоксамина как очень редкую, в то время как при применении его воспроизведенной формы отмечалось кратное увеличение частоты нежелательных симптомов («очень часто» — в 2,4 раза, «часто» — в 2,2 раза).

Заключение. По мнению большинства опрошенных психиатров и неврологов, при применении оригинального флувоксамина наблюдается более быстрое наступление терапевтического эффекта и меньшая частота нежелательных явлений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, диагностика, нейропсихиатрия, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, флувоксамин

КОНТАКТЫ: Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

Аведисова Алла Сергеевна, alla.avedisova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7940-3712

Немкова Екатерина Сергеевна, Katyanem333@gmail.com, ORCID: 0009-0001-5936-5544

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мосолов С.Н., Аведисова А.С., Немкова Е.С. Особенности использования оригинального и воспроизведенного флувоксамина в клинической практике психиатров и неврологов для терапии депрессии (результаты опроса врачей) // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 38–45. — DOI: 10.48612/psyph/zph4-2e1n-8h9r

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: опрос в рамках медицинского исследования ATRIUM (Antidepressant Treatment In Unipolar depression Management) был проведен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».

Use of Original and Generic Fluvoxamine in Clinical Psychiatric and Neurological Practice for the Treatment of Depression (Physician Survey Results)

S.N. Mosolov^{1,2}, A.S. Avedisova^{1,3}, E.S. Nemkova⁴

¹ Federal State Budgetary Institution "V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology" of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Russian Medical Academy for Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ State Budgetary Institution of Public Health of the City of Moscow "Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of Moscow Healthcare Department named after Z.P. Solovyov", Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

SUMMARY

Rationale. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the first-line medicinal medications for outpatient treatment of mild to moderate depressive episodes. The existing differences in the efficacy and safety profiles of original and generic medicinal products largely define the therapeutic tactics, complicating the choice of a particular antidepressant by the specialist. Current data comparing original and generic antidepressants are limited, so additional studies are needed.

Objective. To assess the physicians' therapeutic approach and decision flow of physicians regarding the use of antidepressants, including patterns of prescribing original or generic fluvoxamine in their routine practice.

Materials and Methods. 537 physicians from various regions of the Russian Federation participated in the anonymous survey, including 315 (58.66 %) neurologists and 222 (41.34 %) psychiatrists. The SurveyMonkey® tool was used for data collection. The analysis of the obtained results was primarily carried out using descriptive statistical methods.

Results. Over a quarter of psychiatrists (27.5 %) and about a fifth of neurologists (19.4 %) reported negative experiences with generic medications. The key concerns for prescribing generic fluvoxamine were reduced efficacy (psychiatrists 73.0 %, neurologists 77.5 %) and poor tolerability (psychiatrists 62.6 %, neurologists 67.3%). When choosing a generic fluvoxamine, physicians regardless of specialty, were significantly more likely to prescribe a dose exceeding 100 mg to achieve the required therapeutic effect ($p < 0.0001$). Twice as many physicians (17.1 %) reported the onset of the original fluvoxamine effect as early as the first week of use compared to those using the generic (7.6 %). More than half of respondents (55 %) assessed the frequency of known adverse events after taking the original fluvoxamine as very rare, with a multiple increase in the frequency of adverse events observed with the generic form (2.4 times for "very common", 2.2 times for "common").

Conclusion. According to the majority of psychiatrists and neurologists surveyed, a more rapid onset of therapeutic effect and a lower frequency of adverse events are observed when using the original fluvoxamine.

KEYWORDS: depression, diagnostics, neuropsychiatry, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, fluvoxamine

CONTACTS: Sergey Nikolayevich Mosolov, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964
Alla Sergeevna Avedisova, alla.avedisova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7940-3712
Ekaterina Sergeevna Nemkova, Katyanem333@gmail.com, ORCID: 0009-0001-5936-5544

CITATION: Mosolov S.N., Avedisova A.S., Nemkova E.S. Use of original and generic fluvoxamine in clinical psychiatric and neurological practice for the treatment of depression (Physician Survey Results) // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2025. – No. 2. – Pp. 38–45. – DOI: 10.48612/psyph/zph4-2e1n-8h9r [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: the survey under the ATRIUM (Antidepressant TReatment In Unipolar depression Management) clinical study was supported by the Abbott Laboratories LLC.

Актуальность

Для лечения депрессивных расстройств применяют различные виды фармакотерапевтических и психотерапевтических вмешательств. Главным видом лекарственной терапии депрессии в последние десятилетия являются антидепрессанты. Эффективность, переносимость и дополнительные эффекты антидепрессантов варьируются в зависимости от их механизма действия [1]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) служат препаратами первой линии для лечения депрессивных эпизодов легкой и средней степени тяжести и имеют благоприятный профиль безопасности и переносимости [2].

Введение в практику новых антидепрессантов и активная регистрация воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) могут быть обусловлены ростом распространенности и выявляемости депрессивных расстройств в странах Восточной Европы [3]. В России 2022 году впервые за последние несколько лет доля исследований биоэквивалентности джене-

риков составила 69 % всех одобренных клинических исследований и превысила долю исследований оригинальных препаратов [4]. Однако, согласно данным опроса профессионального сообщества «Врачи РФ», 70 % респондентов указали, что при назначении лечения отдают предпочтение оригинальным ЛП [5]. Недавнее исследование мнения врачей, посещающих интернет-портал Medscape, показало, что замена оригинального препарата дженериком может влиять на результаты лечения [6].

Увеличение количества воспроизведенных ЛП требует повышенного внимания и усиленного контроля их качества, эффективности и безопасности [7]. Настороженность врачей в отношении применения воспроизведенных ЛП связана с ограниченным количеством данных об их эффективности, безопасности и переносимости. Согласно современным требованиям, для регистрации оригинального или же референтного препарата профиль эффективности, безопасности и побочные эффекты должны быть подтверждены в доклинических исследованиях и на нескольких этапах клинических исследований [8, 9].

В то же время для регистрации воспроизведенного ЛП достаточно исследования биоэквивалентности, т. е. подтверждения на здоровых добровольцах соответствия оригинальному препарату по скорости всасывания, выведения и количества ЛП, достигающего системного кровотока. При этом по ряду основных фармакокинетических параметров, таких как AUC (area under curve) и C_{\max} (максимальная концентрация вещества в плазме крови), допускается погрешность относительно оригинального ЛП. Показатели должны укладываться в диапазон 80,0–125,0 % [8, 9]. Различия в профиле эффективности и переносимости дженериков и оригинальных препаратов, выявленные по результатам исследований, могут быть обусловлены исходным качеством фармацевтической субстанции, отличающейся от оригинала наличием вспомогательных веществ и непосредственно технологией производства. В результате литературного поиска в базах данных eLIBRARY.RU, Google Scholar и PubMed было обнаружено ограниченное количество исследований, посвященных сравнению оригинальных и воспроизведенных антидепрессантов.

Для оценки мнения врачей относительно эффективности и переносимости оригинальных и воспроизведенных ЛП при лечении депрессивных расстройств был проведен онлайн-опрос врачей-психиатров и врачей-неврологов.

Методика проведения опроса

Опрос проводили посредством анонимного анкетирования врачей. Сбор данных был выполнен с помощью сервиса для создания опросов SurveyMonkey® в сети Интернет. Респонденту предлагалось ответить на 28 вопросов из протокола исследования, при этом опрос не включал полей для сбора персональных данных (контактная информация). Каждый респондент мог принять участие в опросе только один раз, ограничение повторного заполнения опросника осуществлялось с помощью фильтрации по IP-адресу. В исследование были включены данные только тех респондентов, которые заполнили опросник полностью. Вопросы были представлены двумя основными типами: единственный и множественный выбор ответа.

Настоящий опросник можно разделить на три смысловых раздела: социально-демографические особенности респондентов (5 вопросов), вопросы об особенностях диагностики и выбора терапии депрессии (12 вопросов), оценка опыта применения препаратов оригинального и воспроизведенного флувоксамина для лечения пациентов с депрессией (15 вопросов). В данной работе приведены результаты сравнения мнений врачей относительно опыта применения оригинального и воспроизведенного флувоксамина. Ввиду большого количества полученных данных представляется целесообразным описать подходы к диагностике и терапии депрессивных расстройств в отдельной статье.

Анализ данных в исследовании преимущественно выполнен с помощью методов описательной статистики. Количественные показатели представлены в виде числа и процентной доли врачей в каждой категории. Для упрощения представления результатов

показатели округлены до десятых. Для сравнения доз оригинального и воспроизведенного флувоксамина использовали тест Уилкоксона. Для сравнения количественных данных применяли парный t -критерий Стьюдента, для сравнения категориальных данных в независимых группах использовали критерий χ^2 ; если условия критерия χ^2 не выполнялись, применяли точный критерий Фишера. Тест МакНемара использовали для сравнения двух связанных (зависимых) групп по качественным переменным.

Участники опроса

Сбор данных выполняли анонимно в период с декабря 2021 года по конец января 2022 года. На момент завершения исследования были получены ответы от 537 врачей из различных регионов Российской Федерации.

Принять участие в опросе предлагали врачам, ведущим клиническую практику по специальностям «психиатрия» и/или «неврология», лечащим пациентов с депрессией различной этиологии. В период сбора данных участникам исследования были направлены два сообщения с напоминанием об опросе. Из исследования были исключены данные врачей других специальностей.

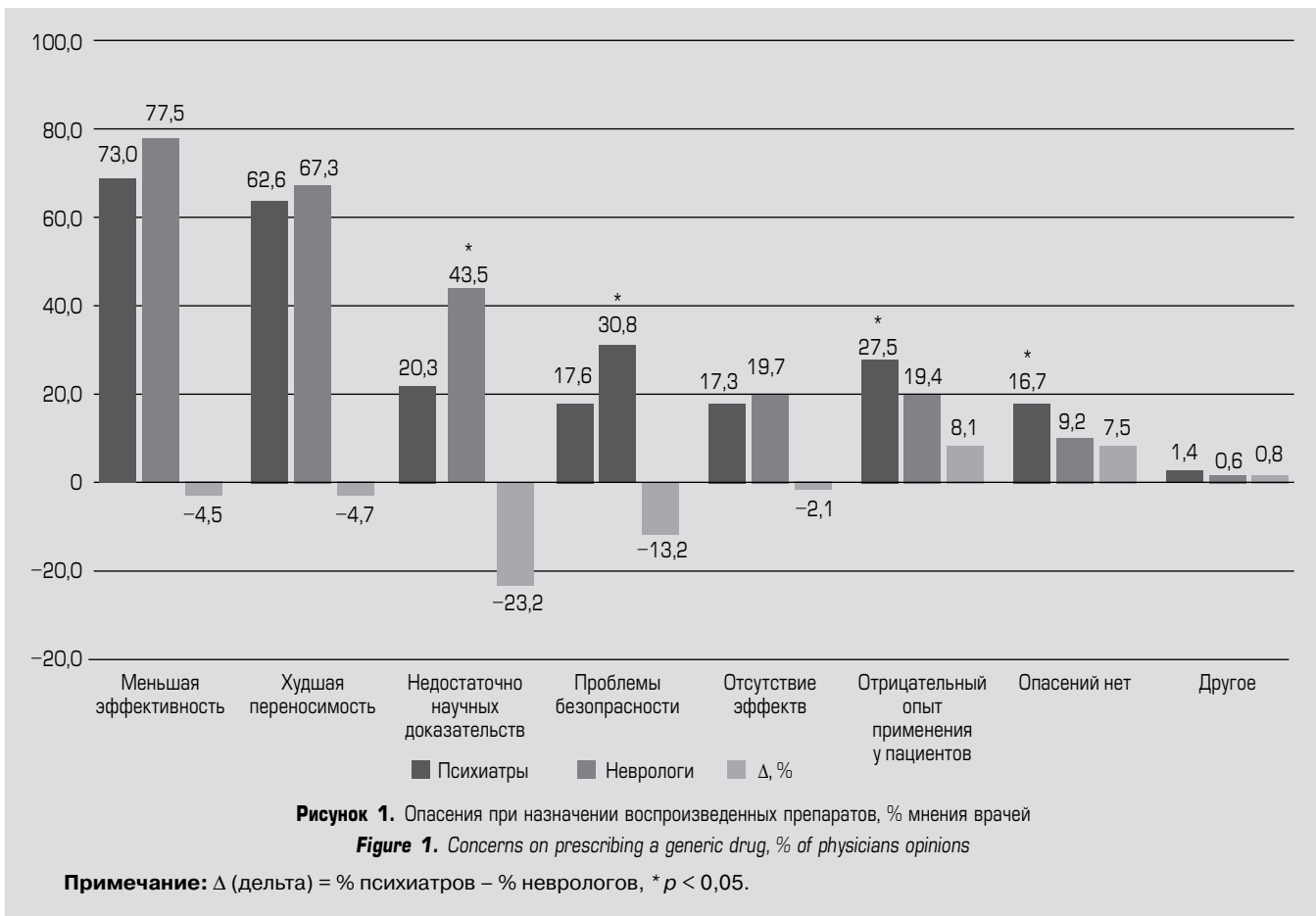
Для участия в опросе было отправлено 8369 сообщений с помощью электронной почты (5882 электронных письма) и СМС (2487 СМС-сообщений). В рассылку были включены врачи, подтвердившие свою специализацию и согласившиеся предоставить свой адрес электронной почты или номер телефона спонсору настоящего исследования в соответствии с действующим законодательством о хранении персональных данных. Доля респондентов, заполнивших опросник ($n = 537$), по отношению к общему числу отправленных сообщений (по электронной почте и СМС), таким образом, составила 6,4 %.

Из 551 врача, перешедшего на страницу опросника, 537 врачей заполнили его. Таким образом, при оценке приверженности врачей к прохождению опроса было установлено, что доля пользователей, завершивших опрос, по отношению к числу перешедших на страницу опросника составила 97,5 %.

В опросе приняли участие врачи из 100 городов Российской Федерации из всех восьми федеральных округов, в том числе 94 (17,5 %) врача из Москвы и 51 (9,5 %) врач из Санкт-Петербурга.

Результаты

Из 537 опрошенных врачей неврологов было 58,7 % (315 врачей), а психиатров — 41,3 % (222 врача). Опыт работы по специальности варьировался в диапазоне от 1 до 50 лет. Средний стаж работы у опрошенных психиатров составил 19,2 года (медиана 20,0; стандартное отклонение 9,9), у неврологов — 18,3 года (медиана 18,0; стандартное отклонение 9,9). Среди опрошенных 74,9 % (402) врачей работали в амбулаторных клиниках (неврологи 78,1 % (246), психиатры 70,3 % (156)), 7,3 % (39) — в стационарах (неврологи 7,3 % (23), психиатры 7,2 % (16)); 17,9 % (96) совмещали работу в стационаре и амбулаторной



клинике (неврологи 14,6 % (46), психиатры 22,5 % (50)); 57,2 % (307) работали в государственных учреждениях (неврологи 50,5 % (159), психиатры 66,7 % (148)) и 26,3 % (141) — в частных медицинских учреждениях (неврологи 34,6 % (109), психиатры 14,4 % (32)). Таким образом, респонденты, принявшие участие в опросе, работали в основном в амбулаторной сети и государственных учреждениях.

Препараты группы СИОЗС рекомендуются в качестве препаратов первого выбора при депрессивных эпизодах легкой и умеренной степени тяжести [10]. Согласно результатам опроса, из класса СИОЗС 76,0 % (408) опрошенных врачей назначали флувоксамин, 64,3 % (345) — эсциталопрам и 50,5 % (271) — сертралин, значительно реже респонденты отмечали применение в клинической практике флуоксетина (23,7 % (127)) и пароксетина (115 (21,4 %)). В текущем исследовании было проведено сравнение мнения респондентов относительно их опыта назначения оригинальных и воспроизведенных препаратов на примере флувоксамина как одного из часто применяемых антидепрессантов.

Респонденты отметили, что назначали оригинальный препарат флувоксамина большему числу своих пациентов: психиатры — в среднем 52,9 % (медиана 50,0 %, стандартное отклонение 26,8 %), неврологи — в среднем 49,3% (медиана 50,0 %, стандартное отклонение 30,7 %), чем воспроизведенный: психиатры — в среднем 32,8 % (медиана 25,0 %, стандартное отклонение 24,1 %), неврологи — в среднем 24,4 % (медиана 20,0 %, стандартное отклонение 21,6 %).

Большинство опрошенных (87,7 % (471)) отмечали опасения при выборе между оригинальным и воспроизведенным ЛП для лечения депрессии. Врачи обеих специальностей практически единогласно высказывали следующие опасения в отношении назначения воспроизведенных препаратов (рис. 1): возможная меньшая эффективность (психиатры 73,0 % (162), неврологи 77,5 % (244)) и худшая переносимость (психиатры 62,6 % (139), неврологи 67,3 % (212)).

Более значимые отличия наблюдались в пунктах «недостаточные научные доказательства эффективности и безопасности» (психиатры 20,3 % (45), неврологи 43,5 % (137)), а также «проблемы безопасности» (психиатры 17,6 % (39), неврологи 30,8 % (97)), где неврологи вдвое чаще отмечали свою настороженность. Такие результаты могут быть связаны с высокой распространенностью пациентов с коморбидностью в рутинной практике невролога. Другой возможной причиной может служить более низкая по сравнению с психиатрами осведомленность неврологов об эффективности и безопасности антидепрессантов, что косвенно объясняет повышенный уровень опасений.

Более четверти психиатров (27,5 % (61)) и около пятой части неврологов (19,4 % (61)) указали на отрицательный опыт применения воспроизведенных препаратов. Отсутствие эффекта отметили 18,8 % (101) респондентов без значимых различий между мнениями психиатров и неврологов (см. рис. 1). Отметим, что неврологи имеют больше опасений по большинству пунктов, хотя у психиатров больше негативного опыта применения дженериков.

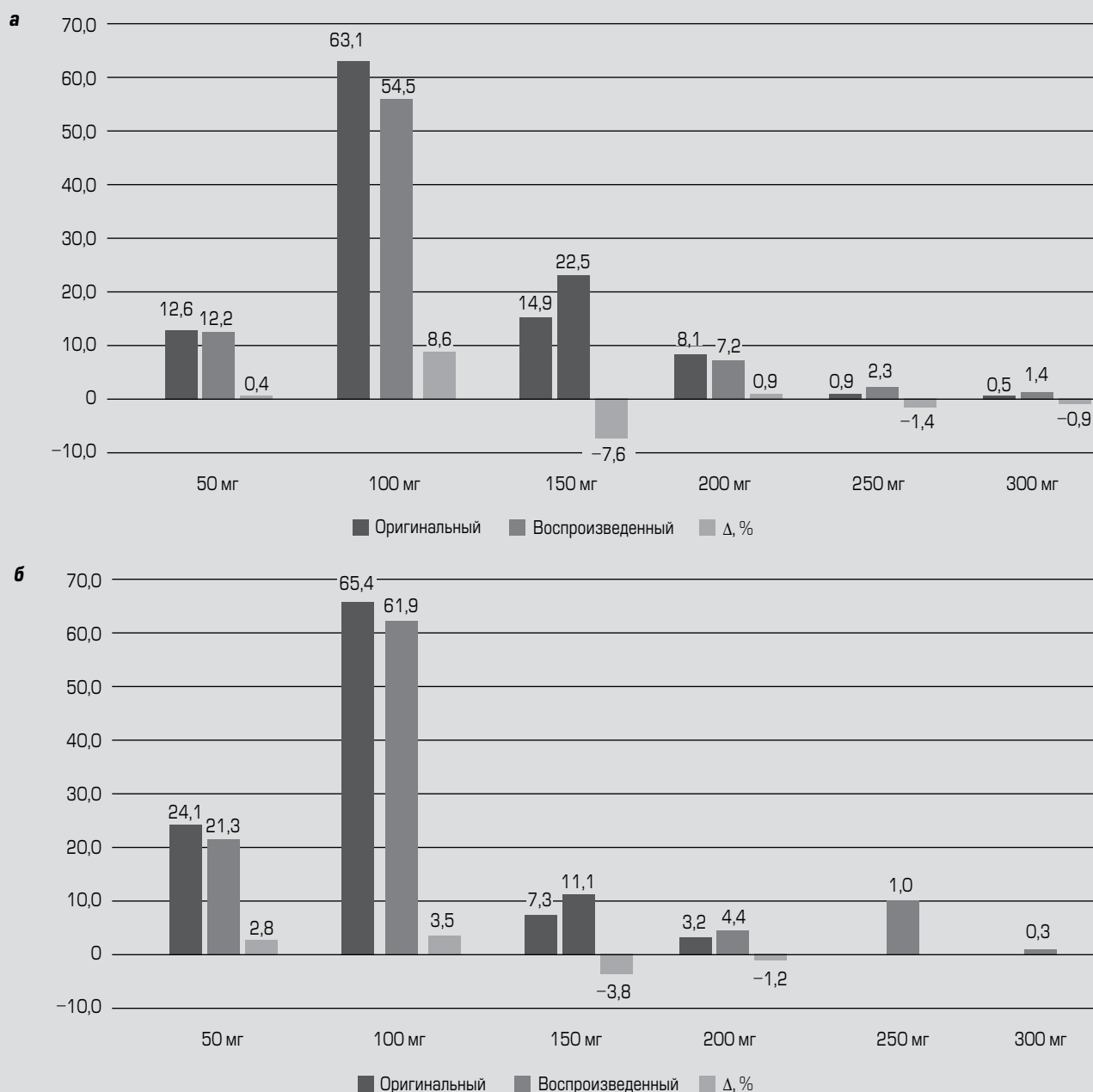


Рисунок 2. Сравнение эффективных доз оригинального и воспроизведенного флувоксамина: **а** – мнение психиатров, %; **б** – мнение неврологов, %
Figure 2. Effective doses comparison of original and generic fluvoxamine: **a** – psychiatrists opinions, %; **b** – neurologists opinions, %

Примечание: Δ (дельта) = % психиатров – % неврологов, * $p < 0,05$.

Средняя эффективная доза флувоксамина, по мнению большинства респондентов, составляла 100 мг (рис. 2). При этом меньшее число респондентов отметили эффективность дозы 100 мг при применении воспроизведенного препарата: 64,4 % (346) — для оригинального препарата и 58,2 % (316) — для воспроизведенного. Врачи обеих специальностей чаще указывали на необходимость назначения более высоких доз воспроизведенного флувоксамина для достижения терапевтического эффекта: среднюю эффективную дозу 150 мг и больше врачи чаще указывали для воспроизведенного препарата (23,65 % по сравнению с 16,2 % для оригинального препарата).

Среднюю эффективную дозу 50 мг неврологи указывали в 2 раза чаще как для оригинального (психиатры 12,6 % (28), неврологи 24,1 % (76)), так и для воспроизведенного препарата (психиатры 12,2 % (27), неврологи 21,3 % (67)). В свою очередь, психиатры в 2 раза чаще указывали в качестве эффективной дозу 150 мг (психиатры 14,9 % (33), неврологи 7,3 % (23)) оригинального и воспроизведенного флувоксамина (психиатры 22,5 % (50), неврологи 11,1 % (35)). Психиатры в разы чаще отмечали применение более высоких доз (250, 300 мг) при выборе дженерика. При этом неврологи указывали на необходимость применения доз 250 и 300 мг только при назначении воспроизведенного препарата.

При сравнении средних эффективных доз оригинального и воспроизведенного флувоксамина можно отметить заметное смещение в сторону назначения неврологами более высоких доз флувоксамина при выборе воспроизведенного препарата (дозы 150, 250, 300 мг). В случае оригинального препарата неврологи чаще использовали дозы 50 и 100 мг по сравнению с воспроизведенным, что говорит о меньшей уверенности неврологов в воспроизведенном препарате, отражая их опасения, описанные ранее (см. рис. 1). Эффективные дозы воспроизведенного флувоксамина были достоверно выше, чем дозы оригинального препарата ($p < 0,05$). При дополнительном статистическом анализе было установлено, что при выборе воспроизведенного препарата врачи, вне зависимости от специальности, достоверно чаще были вынуждены назначать дозу, превышающую 100 мг, чтобы достичь необходимого терапевтического эффекта ($p < 0,0001$).

Кроме того, большинство респондентов обеих специальностей указали, что чаще всего терапевтический эффект при применении как оригинального, так и воспроизведенного флувоксамина отмечался через 2 недели применения (рис. 3). При этом наступление терапевтического эффекта, по мнению врачей, происходило быстрее при применении оригинального флувоксамина, чем воспроизведенного препарата. 17,1 % (92) врачей обеих специальностей в случае выбора оригинального препарата отмечали терапевтический эффект уже через 1 неделю, что в 2 раза чаще, чем при выборе дженерика (7,6 % (41)) (рис. 3).

При анализе объединенных ответов врачей относительно времени наступления терапевтического эффекта к концу 1-й и 2-й недели было показано, что 64,4 % (326) специалистов отметили наступление эффекта при использовании оригинального флувоксамина и 44,7 % (240) врачей — при использовании воспроизведенных форм.

Дополнительно была проведена оценка нежелательных явлений при приеме флувоксамина. Большинство респондентов оценивали частоту известных нежелательных симптомов после приема оригинального препарата флувоксамина как очень редкую (в среднем 55 %). 79 % опрошенных отмечали частоту возникновения рвоты как очень редкую, при этом 10 % охарактеризовали частоту случаев появления тошноты как частую. При оценке переносимости терапии воспроизведенным препаратом флувоксамина респонденты обеих специальностейкратно чаще отмечали риск развития нежелательных явлений. Для сравнительного анализа был введен показатель «средняя частота возникновения нежелательных явлений». Установлено, что, по мнению врачей, применение воспроизведенного препарата флувоксамина связано с большим риском развития нежелательных явлений по сравнению с оригинальным препаратом: наблюдалось увеличение частоты нежелательных явлений в категориях «очень часто» в 2,4 раза и «часто» в 2,2 раза. Отметим, что все перечисленные нежелательные симптомы упоминаются в инструкции по медицинскому применению флувоксамина, поэтому они не являются новыми или неизвестными нежелательными явлениями [11].

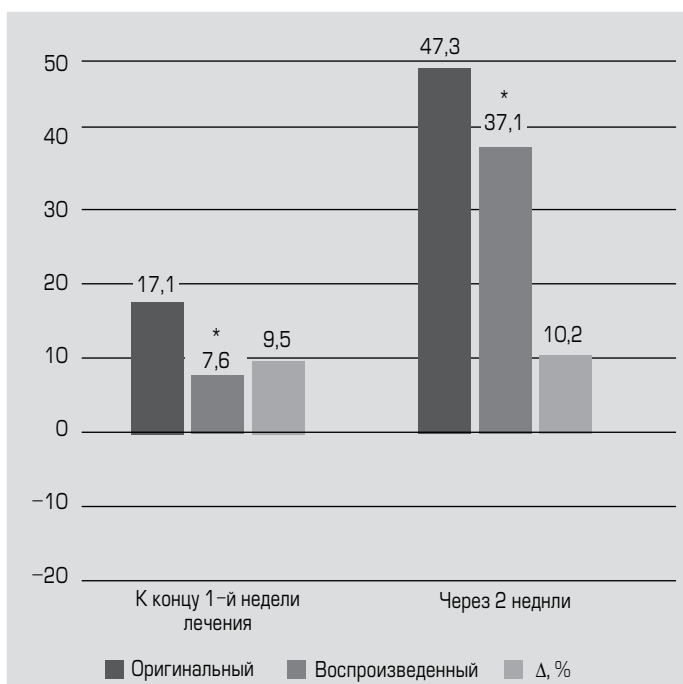


Рисунок 3. Сравнение сроков наступления терапевтического эффекта при применении оригинального и воспроизведенного флувоксамина, % мнения врачей

Figure 3. Comparison of physicians' experience in observing the onset of the therapeutic effect of original and generic fluvoxamine, % of physicians' opinions

Примечание: Δ (дельта) = % оригинальный – % воспроизведенный, * $p < 0,05$.

В результате анализа мнения респондентов обеих специальностей было выявлено, что при применении оригинального флувоксамина к необходимости снижения дозы чаще всего приводило появление таких нежелательных явлений, как диспепсия, тремор, повышенное потоотделение, рвота и тошнота. Наименьшее влияние на принятие решения о снижении дозы антидепрессанта оказывали нарушение половой функции и судороги. Сходные данные были получены в ответ на вопрос о причинах снижения дозы при применении воспроизведенного флувоксамина.

При объединении данных оригинального и воспроизведенного флувоксамина и сравнении мнений психиатров и неврологов было отмечено, что неврологи чаще указывали в качестве основания для снижения дозы такие симптомы, как диспепсия, изменение массы тела и рвота. Респонденты из подгруппы неврологов отметили больше значимых причин для снижения дозы препарата, что свидетельствует об их большей осторожности в отношении нежелательных явлений, возникающих при применении антидепрессантов (см. рис. 1).

По мнению психиатров и неврологов, возникновение нежелательных явлений после приема оригинального флувоксамина реже приводило к отмене препарата, достаточно было снижения дозы, а после приема воспроизведенного препарата реже удавалось скорректировать лечение изменением дозы и чаще требовалась отмена лечения или переход на другой антидепрессант.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обсуждение результатов

Полученные в опросе данные указывают на необходимость полноценных сравнительных фармакокинетических и клинических исследований эквивалентности препаратов, позволяющих установить причины различий в клиническом эффекте и переносимости между оригинальным и воспроизведенным флувоксамином.

Согласно результатам опроса, средняя эффективная доза оригинального и воспроизведенного флувоксамина, по мнению большинства опрошенных врачей, составляла 100 мг. При этом средняя эффективная доза флувоксамина была большей у воспроизведенного препарата по сравнению с оригинальным.

Выявлена тенденция к назначению неврологами более низких доз антидепрессанта, которая может быть связана как с опасениями неврологов, обусловленными назначением более высоких доз в связи с увеличением риска возникновения нежелательных явлений, так и с необходимостью применения более высоких доз препарата психиатрами ввиду ведения более труднокурабельных пациентов с фармакорезистентными психическими расстройствами. Неврологи не применяли оригинальный флувоксамин в дозах свыше 200 мг/сут, но использовали воспроизведенный препарат в высоких дозах (250, 300 мг), что позволяет предположить наличие среди неврологов неуверенности в достаточной эффективности дженерической формы.

Наиболее отчетливый терапевтический эффект флувоксамина, по мнению всех респондентов, наступал через 2 недели приема как оригинального, так и воспроизведенного препарата. Однако при назначении оригинального препарата по сравнению с воспроизведенным у некоторых пациентов он наступал быстрее: через 1 неделю, а эффект воспроизведенного препарата по сравнению с оригинальным — медленнее, через 3–4 недели терапии.

Основными опасениями врачей (независимо от их специализации), связанными с применением воспроизведенного препарата, были его возможная меньшая эффективность и худшая переносимость. При этом неврологи в 2 раза чаще, чем психиатры, сомневались в наличии достаточного количества научных доказательств эффективности и безопасности дженерических препаратов, а психиатры чаще, чем неврологи, опасались назначать воспроизведенный препарат в связи с отрицательным опытом его применения у пациентов, что напрямую связано с большей частотой назначения антидепрессантов среди психиатров.

Более половины респондентов оценивали частоту известных нежелательных симптомов после приема оригинального препарата флувоксамина как очень редкую (особенно редко наблюдались рвота и судороги). Большинство психиатров и неврологов отмечали кратное увеличение частоты нежелательных симптомов при применении воспроизведенного флувоксамина по сравнению с оригинальным. Такими симптомами были тошнота, диспепсия, рвота, тремор, изменение массы тела, нарушение половой функции, повышенное потоотделение и судороги.

К необходимости снижения дозы оригинального и воспроизведенного флувоксамина чаще всего приводило, по мнению врачей обеих специальностей, появление таких симптомов, ранжированных по частоте, как тошнота, повышенное потоотделение, тремор, диспепсия, рвота. В меньшей степени влияли на такое решение нарушения половой функции.

По мнению всех респондентов, появление нежелательных явлений после приема оригинального флувоксамина реже приводило к отмене препарата, достаточно было снижения его дозы, а после приема воспроизведенного препарата чаще удавалось корректировать лечение изменением дозы препарата или даже его отменой или переходом на другой антидепрессант. К отмене оригинального или воспроизведенного препарата и переходу на другой антидепрессант чаще всего приводили такие нежелательные явления, как рвота, судороги и нарушение половой функции.

В завершение необходимо указать на ограничения, которые присутствовали в методике данного исследования. Прежде всего, в текущем исследовании не проводили статистическую оценку репрезентативности исследуемой популяции. Однако сопоставление популяции исследования с популяцией неврологов и психиатров на основании данных, полученных из общедоступных источников, показало, что они имеют сходные характеристики по соотношению числа неврологов и психиатров (315 врачей-неврологов и 222 психиатра по сравнению с 28,9 тыс. неврологов и 22,1 тыс. психиатров в общей популяции), распределению врачей по федеральным округам Российской Федерации с преобладанием Центрального федерального округа (около 30 % врачей, участвовавших в исследовании, и около 30 % неврологов и психиатров в общей популяции относились к Центральному округу) [12]. Кроме того, при оценке параметров эффективности и переносимости флувоксамина (среднее время наступления эффекта, частота возникновения нежелательных явлений, причины снижения дозы и отмены терапии) рекомендуется сопоставить полученные результаты с применяемой дозой препарата.

Заключение

Проведенный опрос показал, что хотя подавляющее большинство врачей имеет опыт применения воспроизведенных препаратов, у респондентов есть опасения, связанные с их возможной меньшей эффективностью и переносимостью. Данный опрос демонстрирует сравнение мнений врачей-психиатров и неврологов относительно применения оригинальных и воспроизведенных препаратов при лечении депрессии на примере флувоксамина. Установлено, что при применении оригинального препарата флувоксамина по сравнению с воспроизведенным наблюдается более быстрое наступление терапевтического эффекта и меньшая частота нежелательных явлений. Согласно результатам опроса, средняя эффективная доза флувоксамина была большей у воспроизведенного препарата по сравнению с оригинальным, при

этом наступление терапевтического эффекта, по мнению врачей, происходило быстрее при применении оригинального флувоксамина, чем воспроизведенного препарата.

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают необходимость дополнительных иссле-

дований в области применения оригинальных и воспроизведенных препаратов в терапии депрессивных расстройств для получения достоверных данных, которые могут влиять на алгоритм принятия решения при выборе тактики лечения в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий // В книге: Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ, 2022. С. 211–231.
2. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ладыженский М.Я. Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 3. – С. 27–40.
3. Füredi J., Mohr P., Swingler D., et al. Psychiatry in selected countries of central and eastern europe: an overview of the current situation // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2006. – Vol.114. – No. 4. – Pp. 223–231
4. Клинические исследования лекарственных препаратов, медицинских изделий и биомедицинских клеточных продуктов в России в 2022 году. Sciencefiles. – 2022. – URL: <https://sciencefiles.ru/> (дата обращения 05.10.2023).
5. Опрос: 70 % врачей предпочитают назначать пациентам оригинальные препараты. Данные опроса «Врачи РФ». – URL: <https://vademec.ru/news/2023/08/18/opros-70-vrachej-predpochitayut-naznachat-patsientam-originalnye-preparaty/> (дата обращения 05.10.2023).
6. Дебаты об оригинальных препаратах и дженерике: мнение читателей Medscape. – URL: <http://www.medscape.com/features/slideshow/brandvsgeneric#1> (дата обращения 08.03.2025).
7. Щулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2016. – № 2. – С. 30–35.
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 15.02.2023) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». – URL: <https://gxp-academy.org/upload/iblock/33b/33bb5399eaf1b22df2a13614525a723d.pdf> (дата обращения 08.03.2025).
9. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. – URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Pravila%20B%20I%20Ito%20O.02.2015%20na%20sajt.pdf> (дата обращения 08.03.2025).
10. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство // Клинические рекомендации. Взрослые. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_3 (дата обращения 28.08.2024).
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Феварин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 100 мг номер РУ П N013262/01. – URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4047b6e0-015f-4ef1-9e7c-252efb0293b9 (дата обращения 08.03.2025).
12. Численность психиатров в субъектах Российской Федерации / Российское общество психиатров. – URL: <https://psychiatr.ru/news/102> (дата обращения 12.03.2025).
1. Mosolov S.N., Kostjukova E.G. Aktual'nye voprosy farmakoterapii depressij /V knige: Noveye dostizhenija v terapii psicheskikh zaboolevanij – Moskva, 2002. – S. 211–231.
2. Mosolov S.N., Kostjukova E.G., Ladyzhenskij M.Ja. Algoritm biologicheskoj terapii ostrogo jepizoda rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva // Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv. – 2016. – № 3. – S. 27–40.
3. Füredi J., Mohr P., Swingler D., et al. Psychiatry in selected countries of central and eastern europe: an overview of the current situation // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2006. – Vol.114. – No. 4. – Pp. 223–231
4. Klinicheskie issledovanija lekarstvennyh preparatov, medicinskih izdelij i biomedicinskih kletocznyh produktov v Rossii v 2022 godu. Sciencefiles. – 2022. – URL: <https://sciencefiles.ru/> (data obrashhenija 05.10.2023).
5. Opros: 70 % vrachej predpochitajut naznachat' pacientam original'nye preparaty. Dan'nye oprosa «Vrachi RF». – URL: <https://vademec.ru/news/2023/08/18/opros-70-vrachej-predpochitayut-naznachat-patsientam-originalnye-preparaty/> (data obrashhenija 05.10.2023).
6. Debaty ob original'nyh preparatah i dzhenerike: mnenie chitatelej Medscape. – URL: <http://www.medscape.com/features/slideshow/brandvsgeneric#1> (data obrashhenija 08.03.2025).
7. Shhul'kin A.V., Popova N.M., Chernyh I.V. Original'nye i vosproizvedennye lekarstvennye preparaty: sovremennoe sostojanie problemy // Nauka molodyh – Eruditio Juvenium. – 2016. – № 2. – S. 30–35.
8. Reshenie Soveta Evrazijskoj jekonomicheskoj komisii ot 03.11.2016 № 85 (red. ot 15.02.2023) «Ob utverzhenii Pravil provedenija issledovanij biojekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov v ramkah Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza». – URL: <https://gxp-academy.org/upload/iblock/33b/33bb5399eaf1b22df2a13614525a723d.pdf> (data obrashhenija 08.03.2025).
9. Pravila provedenija issledovanij biojekvivalentnosti lekarstvennyh sredstv Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza. – URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Pravila%20B%20I%20Ito%20O.02.2015%20na%20sajt.pdf> (data obrashhenija 08.03.2025).
10. Depressivnyj jepizod, rekurrentnoe depressivnoe rasstrojstvo // Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_3 (data obrashhenija 28.08.2024).
11. Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata Fevarin®, tabletki, pokrytye plenocznoj obolochkoj 50 mg, 100 mg nomer RU P N013262/01. – URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4047b6e0-015f-4ef1-9e7c-252efb0293b9 (data obrashhenija 08.03.2025).
12. Chislennost' psihiatrov v sub#ektah Rossijskoj Federacii / Rossijskoe obshhestvo psihiatrov. – URL: <https://psychiatr.ru/news/102> (data obrashhenija 12.03.2025).

Место феназепама в современной клинической практике: эффективная и безопасная терапия тревожных расстройств и не только

Д.В. Романов^{1, 2}, А.М. Шеянов²

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

² ФГБОУ ВО Первый МГМУ И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Тревожные расстройства, а также другие состояния, сопровождающиеся симптомами тревоги, широко распространены в популяции и значительно различаются по психопатологическим характеристикам и выраженности. В связи с этим применение бензодиазепиновых транквилизаторов в отношении обсуждаемых состояний сохраняет свою целесообразность.

Цель — соотнести современные данные о молекулярных механизмах действия отечественного бензодиазепинового препарата феназепама с его клиническими эффектами и обоснованностью применения как при психических расстройствах тревожного спектра, так и при других патологических состояниях, сопровождающихся тревогой.

Методы. Обобщены данные оригинальных исследований, опубликованных с 1978 по 2025 год в отечественных и зарубежных изданиях. Поиск проведен в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar.

Результаты. В данном обзоре проанализированы результаты исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность феназепама при психических и психосоматических расстройствах, сопровождающихся тревогой, инсомнией, пароксизмальными состояниями, вегетативной дисфункцией, а также при эпилепсии и алкогольной зависимости.

Заключение. Феназепам был и остается неотъемлемым компонентом эффективной терапии широкого спектра нарушений, что позволяет широко использовать указанный препарат при условии строгого соблюдения существующих рекомендаций по его рациональному клиническому применению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, феназепам, психофармакология, бензодиазепиновые транквилизаторы, тревожные расстройства, психосоматические расстройства

КОНТАКТЫ: Романов Дмитрий Владимирович, dm.v.romanov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1822-8973

Шеянов Андрей Михайлович, andrey.sheyanov.OO@mail.ru, ORCID: 0009-0009-9601-0193

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Романов Д.В., Шеянов А.М. Место феназепама в современной клинической практике: эффективная и безопасная терапия тревожных расстройств и не только // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 47–55 — DOI: 10.48612/psyph/48gk-56xv-b56b

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: публикация подготовлена при поддержке ООО «Валента».

The place of Phenazepam in Modern Clinical Practice: Effective and Safe Therapy for Anxiety Disorders and Beyond

D.V. Romanov^{1, 2}, A.M. Sheyanov²

¹ Scientific Center for Mental Health, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Anxiety disorders, as well as other conditions accompanied by anxiety symptoms, are widespread in the population and vary significantly in psychopathological characteristics and severity. In this regard, the use of benzodiazepines remains appropriate.

Objective — to relate modern data on the molecular mechanisms of action of the benzodiazepine Phenazepam with its clinical effects and the validity of its use in psychiatric disorders of both anxiety spectrum disorders and other pathological conditions accompanied by anxiety.

Methods. A summary of the original research data and reviews published from 1978 to 2025. The search was conducted in PubMed, eLIBRARY.RU, and Google Scholar databases.

Results. This review summarizes the results of studies demonstrating the high efficacy and safety of Phenazepam in mental and psychosomatic disorders accompanied by anxiety, insomnia, paroxysmal states, autonomic dysfunction, as well as epilepsy and alcohol dependence.

Conclusion. Thus, Phenazepam has been and remains an important component of effective therapy for a wide range of disorders, which makes it possible to widely use this drug according to strict compliance with existing recommendations for its rational clinical use.

KEYWORDS: bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine, phenazepam, psychopharmacology, benzodiazepines, anxiety disorders, psychosomatic disorders

CONTACTS: Dmitry Vladimirovich Romanov, dm.v.romanov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1822-8973

Andrey Mikhailovich Sheyanov, andrey.sheyanov.OO@mail.ru, ORCID: 0009-0009-9601-0193

CITATION: Romanov D.V., Sheyanov A.M. The place of Phenazepam in modern clinical practice: effective and safe therapy for anxiety disorders and beyond // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 2. — Pp. 47–55. — DOI: 10.48612/psyph/48gk-56xv-b56b [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: the publication was prepared with the support of Valenta LLC.

Введение

Клиническая феноменология тревожных расстройств существует уже более четырех столетий. Моментом зарождения этого направления в мировой психиатрии является 1621 год, когда в Robert Burton монографии «Анатомия меланхолии» описал эпизоды фобических пароксизмов у социально тревожных людей [1]. Современное понимание тревоги и вопросы ее концептуализации обретают свою форму благодаря трудам Pierre Janet, Sigmund Freud, а также первопроходца нозологии Emil Kraepelin, который в восьмом издании своего учебника определил ее как «связь внутреннего напряжения с разновидностью ангедонии (eine Verbindung von Unlust mit innerer Spannung)», пронизывающую как телесную, так и психическую сферу «Я» [2, 3].

Современная квалификация тревожных расстройств с учетом их нейробиологических, поведенческих и генетических коррелятов реализована в последних версиях диагностических классификаций DSM-5 и МКБ-11 [4, 5]. По эпидемиологическим данным, на протяжении жизни тревожными расстройствами страдает до 33,7 % населения [6]. Собственно генерализованное тревожное расстройство, согласно данным метаанализа Lieb et al. [7], встречается у 2 % взрослого населения европейской популяции, а разброс показателей, по данным различных исследований, составляет от 0,1 до 6,4 % в течение жизни. Согласно данным отечественных исследований, распространенность повышенного уровня тревоги среди населения Российской Федерации достигает 46,3 % (оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии — Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [8]. При этом частота выявляемости тревожных расстройств в Российской Федерации значительно уступает данным мировой статистики [9]. Примечательно, что их гиподиагностика присуща всем странам Восточной и Центральной Европы [10].

Изобретение в 1955 году первого бензодиазепинового препарата хлордиазепоксида, положившего начало созданию целого ряда новых анксиолитических средств, стало одним из ключевых решений в вопросах терапевтического подхода к лечению тревожных состояний как в стационарной, так и в амбулаторной практике [11]. Благодаря структурным особенностям бензодиазепиновой молекулы, одним из важных свойств которой является легкая замещаемость радикалов, с 60-х годов прошлого века было синтезировано более 3 тысяч соединений этого ряда, около 40 из которых стали широко применяться в качестве анксиолитических, снотворных, а также противосудорожных препаратов [12, 13]. Соответственно, широта функционального спектра препаратов бензодиазепинового ряда позволяет выделить три группы средств в зависимости от предпочтительности их действия в отношении тех или иных групп симптомов: бензодиазепиновые транквилизаторы (БДТ) с преобладанием противотревожного действия, снотворного действия и противосудорожного действия [14–17].

Одним из наиболее значимых представителей БДТ является разработанный в СССР в 70-е годы XX столетия отечественный препарат феназепам

(бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) [18], который применяется для лечения невротических расстройств, сопровождающихся тревогой, расстройств сна, а также в качестве противосудорожного средства при эпилепсии. Обширная сфера медицинского применения послужила основанием для включения бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также в отечественные клинические рекомендации по лечению тревожных расстройств [19–21].

Цель настоящего нарративного обзора — соотнести современные данные о молекулярных механизмах действия отечественного бензодиазепинового препарата феназепама с его клиническими эффектами и обоснованностью применения как при психических расстройствах тревожного спектра, так и при других патологических состояниях, сопровождающихся тревогой.

Методология настоящей работы предполагала широкий охват публикаций оригинальных исследований и обзоров литературы, представленных в базах данных PubMed, Google Scholar, Scopus и eLIBRARY.RU. Поиск осуществлялся по ключевым словам *phenazepam*, *феназепам*, *bromdihydrochlorphenylbenzodiazepinum*, *бромдигидрохлорфенилбензодиазепин*.

Поскольку обзор имел нарративный характер, специальный алгоритм поиска и отбора литературы не применялся.

Патофизиология тревоги и молекулярные мишени феназепама

Переходя к нюансам фармакологической специфики феназепама, следует остановиться как на нейробиологических механизмах возникновения тревоги, так и на особенностях действия препаратов бензодиазепинового ряда. Ключевыми областями головного мозга, отвечающими за формирование чувства страха, служат структурные компоненты лимбической системы, такие как миндалевидное тело (амигдала) [22]. Миндалевидное тело представлено совокупностью отдельных ядер, однако наиболее вовлечены в патогенетические механизмы тревоги базолатеральный отдел миндалевидного тела и центромедиальный комплекс миндалевидного тела, в частности, центральное ядро [23, 24].

Функционирование миндалевидного тела можно представить на примере компьютера, имеющего модули ввода и вывода информации. Так, частью миндалевидного тела, ответственного за восприятие входных потенциально негативных сигналов от таламуса и сенсорной коры, является базолатеральный комплекс. В свою очередь, выходной частью системы служит центральное ядро, проецирующее выходные сигналы, направляющиеся в сторону гипоталамуса и ствола мозга [25, 26]. Между двумя вышеупомянутыми структурами миндалевидного тела действуют механизмы регуляции, в функционировании которых участвуют две медиаторные системы: глутаматная, с помощью которой базолатеральный комплекс

оказывает возбуждающее воздействие на центральное ядро, а также тормозящая — ГАМК-ергическая, представленная группой ассоциативных нейронов, оказывающих тормозное влияние на центральное ядро. В свою очередь, выходящие из центрального ядра амигдалы сигналы, воздействующие на гипоталламическую и стволовую регуляцию, модулируют активность механизмов, ответственных за соматические и вегетативные симптомы тревоги [27, 28].

Предполагается, что на долю ГАМК-ергических нейронов приходится одна треть всех нейронов центральной нервной системы (ЦНС). Так, ГАМК широко распространена в пределах нейронов ЦНС, однако в периферических нейронах отсутствует [29]. Основным механизмом функционирования ГАМК реализуется в результате противопоставления ее ингибирующего действия на центральные нейроны возбуждающему эффекту глутамата. Таким образом, благодаря сохранению данной нейрогуморальной константы удается избежать гипертонического возбуждения нейронов, которое на клиническом уровне может проявляться чрезмерным уровнем патологической тревоги. Нейрометаболическая активность ГАМК реализуется благодаря воздействию на ГАМК-рецепторы, представленные в пределах ЦНС двумя основными подтипами: ГАМК-а и ГАМК-б. ГАМК-а рецепторы относятся к группе ионотропных лиганд-зависимых каналов, обладающих интенсивным тормозным потенциалом. Большинство рецепторов ГАМК-а в ЦНС состоят из двух α -субъединиц, двух β -субъединиц и γ -субъединицы, которые циркулярно располагаются вокруг селективного хлоридного канала [30].

Благодаря особенностям молекулярной конфигурации именно рецепторы ГАМК-а обладают специфической чувствительностью по отношению к молекуле ГАМК, а также бензодиазепинам. Именно за счет наличия α -субъединиц опосредуется фармакологическое взаимодействие между рецептором и указанными молекулами [30].

Переходя к механизму действиям бензодиазепиновых транквилизаторов, следует отметить, что они действуют как положительные аллостерические модуляторы рецептора ГАМК-а [31]. Сайт связывания молекулы бензодиазепина находится между α - и γ -субъединицами [32]. При взаимодействии молекулы агониста с сайтом связывания происходит активация рецепторов ГАМК-а, сопровождающаяся немедленным повышением проникновения хлорида через клеточную мембрану. Эти процессы приводят к «фазовому» торможению нейрона, тем самым опосредуя ингибирование тревожного напряжения [33]. Однако, согласно данным некоторых исследований, БДТ не напрямую вызывают активацию рецептора, а лишь приводят рецептор в состояние преактивации, что, в свою очередь, облегчает открытие канала для проведения ионов [34]. Другими словами, БДТ «усиливают» эффект ГАМК. Это усиление приводит к увеличению потока ионов хлора, достигаемому путем открытия ионного канала в большей степени или с более высокой частотой [35].

Благодаря нюансам рецепторной архитектоники головного мозга применение феназепама позволяет воздействовать на множество функций головного

мозга, тем самым реализуя многообразие его клинического действия [36]. Феназепам служит полным агонистом рецептора ГАМК [37, 38]. Широкий спектр действия феназепама позволяет решать множество клинических проблем, эффективно воздействуя на патогенетические основы не только тревоги, но и ряда других патологических феноменов при различных клинических состояниях.

Клинические мишени феназепама

Согласно данным клинических исследований, феназепам представляет собой эффективное средство для лечения различных психопатологических расстройств, таких как расстройства тревожно-фобического спектра, невротические и невротизированные состояния, сопровождающиеся напряжением, страхом и вегетативной дисфункцией, психопатические и психопатоподобные состояния, сопровождающиеся агрессивным поведением. Также препарат применяется для коррекции нарушений сна, купирования пароксизмальных состояний и в качестве компонента комплексной терапии при лечении алкогольного абстинентного синдрома [39].

Тревожно-фобические расстройства

Эффективность препаратов группы БДТ при тревожных расстройствах была неоднократно подтверждена в различных исследованиях. Опубликованный в 1991 году метаанализ G. Wilkinson et al. [40], включивший данные 19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, продемонстрировал эффективность БДТ при паническом расстройстве.

Переходя к результатам отечественных исследований феназепама, следует отметить, что уже в самых ранних работах отмечалась его высокая эффективность в отношении широкого спектра различных невротических расстройств, сопровождавшихся наличием тревожной симптоматики. Так, в исследованиях, проводившихся Институтом психиатрии АМН СССР с участием 100 пациентов, феназепам в дозах от 0,5 до 10 мг/сут обнаружил эффективность в отношении астено-невротических, обсессивно-фобических, истеро-ипохондрических и иных состояний, связанных с обилием тревожной симптоматики. Применение феназепама сопровождалось быстрой нивелировкой явлений эмоционального напряжения, тревоги, раздражительности, а также вегетативной неустойчивости [41].

Не меньший уровень эффективности феназепама был продемонстрирован в работах Г.Я. Авруцкого и соавт. [42–44]. Так, в исследовании с участием 143 пациентов с различной психопатологической симптоматикой (невротические и невротизированные состояния, психопатические декомпенсации, процессуальная и органическая патология) феназепам в дозировке 4–10 мг/сут продемонстрировал высокую эффективность в отношении симптомов тревоги и страха, особенно возникающих в рамках вегетативных пароксизмов.

Эти результаты подтверждаются и в более современных работах. В исследовании О.А. Дорофеевой

[45] у 84 больных с паническим и генерализованным тревожным расстройством и неврастением была выявлена высокая тропность препарата в отношении симптомов тревоги, страха, а также эмоционального напряжения и вегетативной лабильности.

В еще одном клиническом исследовании [46] удалось выявить статистически значимую эффективность трансдермальной формы феназепама в отношении различных по структуре тревожных расстройств. Среди 29 больных, разделенных на две группы в зависимости от сложности синдромальной структуры (первая группа — расстройства простой структуры; вторая группа — расстройства сложной структуры), значительное улучшение отмечалось у 57 и 60 % больных, а у 43 и 30 % наблюдался умеренный терапевтический эффект. Клинический эффект оценивали с помощью шкал Гамильтона, Цунга, методики Спилберга — Ханина.

По мнению А.Б. Смулевича и соавт. [47], эффективность препарата различается в зависимости от синдромальной структуры тревожно-фобического синдрома. Так, феназепам демонстрирует высокую тропность в отношении аффективно заряженных тревожных пароксизмов (панических атак), сопровождающихся наличием изолированных фобий без признаков формирования стойких паттернов избегающего поведения. По мере генерализации состояния с нарастанием признаков агорафобии, формирования оторванных от триггерных ситуаций тревожных приступов, расширения избегающего поведения нарастает и резистентность в отношении монотерапии бензодиазепинами. Это подтверждает наличие в клиническом профиле феназепама выраженного вегетостабилизирующего эффекта, что отмечают и другие авторы, указывая как на купирующий, так и на профилактический эффект феназепама при вегетативных пароксизмах различной структуры [48, 49]. Например, в исследовании с участием 100 больных, основными целями которого являлось изучение вегетотропного эффекта феназепама, было показано, что при использовании феназепама в суточной дозе 3 мг отмечался положительный эффект препарата в отношении генерализации и интенсивности пароксизмов, частоты пульса, дыхания, температуры тела, кожной температуры, потоотделения, пиломоторной реакции, дермографизма, а также общего эмоционального состояния [50].

На сегодняшний день феназепам представлен также в ородиспергируемой форме, характеризующейся быстрым наступлением анксиолитического и вегетостабилизирующего эффекта, что особенно актуально в плане терапии пароксизмов тревоги. Биозэквивалентность ородиспергируемой формы традиционным формам феназепама продемонстрирована в специальном исследовании [51].

Нарушения сна

Помимо выраженного противотревожного действия феназепам также обладает высоким потенциалом в отношении диссомнических нарушений различного характера. Так, согласно исследованиям Г.М. Руденко и соавт. [50], феназепам положительно

влияет на пре-, интра- и постсомнические нарушения. Авторы [50] отмечают, что характер сна при применении феназепама близок в физиологическому, при этом не возникают утренняя сонливость, вялость и разбитость. Также сообщается, что феназепам оказывает нормализующее воздействие на фазовую структуру сна, предотвращая возникновение сновидений с кошмарным содержанием [52–54].

Психосоматические расстройства

Применение феназепама играет существенную роль в терапии различных аллопатических и соматовегетативных проявлений, определяющих психопатологическую структуру различных «органных неврозов», включая кардионевроз, гипервентиляционный синдром, синдром раздраженного кишечника и иные схожие по психопатологической структуре состояния, квалифицируемые в современных диагностических классификациях в рамках соматоформных расстройств [47], особенно широко распространенных в общемедицинской практике [55]. В проведенном клиническом исследовании [56] с участием 295 больных клинически значимые результаты терапии феназепамом были достигнуты при использовании дозировок 2–3 мг/сут.

Феназепам также продемонстрировал эффективность в отношении кардиофобических и кардионевротических расстройств: применение препарата в дозировке 0,75–1,5 мг/сут способствовало редукции болезненных симптомов более чем в трети случаев (как было показано в исследовании, проведенном с участием 200 пациентов, у которых в клинической картине доминировали различные нарушения сердечного ритма, во многом обусловленные функциональными расстройствами). Применение препарата в течение двух недель сопровождалось более высокими результатами, чем применение антиаритмиков в стандартных дозировках [47, 57].

Эффективность феназепама также продемонстрирована в кардиологии в отношении нозогенных расстройств, являющихся реакцией личности на проявления объективной соматической патологии. Так, в исследовании В.А. Райского и соавт. [58] наибольшим эффектом в отношении неврозоподобных расстройств у больных ишемической болезнью сердца обладал именно феназепам, продемонстрировавший выраженный терапевтический эффект в 70 % случаев и особую тропность в отношении аффективно насыщенных кардиофобий.

Эпилепсия

Немаловажное положительное свойство феназепама — его противосудорожный потенциал. Так, феназепам можно использовать как в рамках комплексной терапии различных типов эпилептических и эпилептиформных пароксизмов, так и в качестве препарата резерва при наличии терапевтической резистентности [59–62]. Введение феназепама в состав комплексной терапии резистентных к лечению полиморфных эпилептических пароксизмов приводило к полному прекращению или значительному

снижению частоты приступов у 60 % больных с судорожной формой припадков и у 70–75 % больных с преобладанием несудорожных пароксизмальных состояний [61, 63]. Значимое улучшение состояния пациентов отмечалось не только в результате снижения частоты приступов, но также и вследствие стабилизации общего эмоционального фона с редукцией психического напряжения, раздражительности, нарушений сна, нивелировки дисфорических расстройств [61, 63, 64]. На основании данных электроэнцефалографии выдвигается предположение, что наиболее успешным является применение феназепама в тех случаях, когда очаг эпилептической активности располагается в глубинных образованиях височной доли, а также в мезодиэнцефальной области [61, 64]. Наконец, следует отметить, что применение феназепама в сочетании с антиконвульсантами не сопровождалось развитием толерантности с возобновлением пароксизмов [63].

Аддиктивная патология

На сегодняшний день имеются данные о целесообразности применения феназепама при терапии алкогольного абстинентного синдрома, а также при лечении абстинентных состояний иной этиологии [65]. Сообщается, что феназепам обладает благотворным влиянием на постабстинентные тревожные и диссомнические нарушения [66, 67]. Так, при лечении проявлений алкогольного абстинентного синдрома у больных с хроническим алкоголизмом отмечено, что в дозировке 2–3 мг препарат уже в первые сутки с момента начала терапии положительно влияет на продолжительность фазы медленного сна, в дальнейшем приводя к ускорению процесса засыпания, удлинению общей продолжительности сна, уменьшая при этом феномен бодрствования «внутри сна». Также на фоне терапии не наблюдалось признаков подавления фазы быстрого сна, а после отмены препарата не возникало субъективных нарушений указанных параметров [68].

Безопасная рациональная терапия

Завершая обсуждение клинических эффектов и особенностей применения феназепама, необходимо подчеркнуть следующее. Согласно целому ряду исследований [69–71], среди пациентов с тревожными расстройствами, принимающими терапию БДТ

в течение длительного времени (до 2 лет), большая часть не имеет склонности к превышению терапевтической дозы, а также признаков толерантности к анксиолитическому эффекту принимаемых доз. Также, согласно данным исследованиям А.Е. Nardi et al. [72], 68,9 % пациентов, получавших терапию БДТ в рамках лечения панического расстройства, успешно ее завершают, не имея проявлений синдрома отмены и феномена «отдачи». Некоторые исследователи считают, что в случае, когда БДТ применяются по показаниям, риск развития проявлений аддикции значительно снижается [73]. Таким образом, утверждения о потенциальной угрозе назначения БДТ в связи с высоким риском формирования зависимости неоднозначны, и нуждаются в ряде уточнений, связанных с практикой безопасного использования этих высокоэффективных анксиолитиков. Например, при назначении препаратов бензодиазепинового ряда предлагается [57, 73–76] следующее:

- 1) правильно оценивать продолжительность курса (избегая длительного лечения бессонницы с применением БДТ, но учитывая тот факт, что тревожные расстройства, напротив, требуют длительной терапии);
- 2) подбирать дозировку таким образом, чтобы терапевтический эффект был максимальным, а побочные эффекты — минимальны;
- 3) ограничить применение БДТ у лиц, имеющих синдром зависимости от психоактивных веществ в анамнезе;
- 4) использовать БДТ короткими курсами при тяжелой/дезадаптирующей тревоге в качестве инициальной «терапии прикрытия» («бензодиазепиновый мост») на период, пока накапливается отсроченный эффект других анксиолитиков, например, антидепрессантов;
- 5) отдавать предпочтение назначению анксиолитиков с иным механизмом действия или БДТ с более длительным периодом полувыведения (например, феназепам);
- 6) подключать активную психотерапию, постепенно отменять препараты, выявлять пациентов с гипертрофированной установкой на лечение и склонностью к самолечению и контролировать возможность злоупотребления БДТ.

Рекомендации по рациональному и безопасному применению БДТ в качестве анксиолитиков и снотворных средств обобщены табл. 1 и 2 (по Н. Ashton et al. [76]).

Таблица 1. Рациональное применение БДТ при тревожных состояниях (по Н. Ashton et al. 1994) [76]

Table 1. Rational use of benzodiazepine tranquilizers in anxiety conditions (according to H. Ashton et al. 1994) [76]

Вид тревоги	Продолжительность терапии	Альтернативные методы
1. Тревога слабо выражена	БДТ не рекомендованы	Психотерапия
2. Профилактика острой реакции на стресс (например, визиты к стоматологу, перелеты на самолете у пациентов с фобиями)	Однократная доза перед стрессовым событием	Психотерапия
3. Острая реакция на стресс (несчастные случаи/катастрофы)	Прием в течение 1–7 дней	Психотерапия

Вид тревоги	Продолжительность терапии	Альтернативные методы
4. Острая реакция на стресс (утрата)	Разовый прием или прием в течение нескольких дней (только в случае сильного стресса)	Общая поддержка, консультирование, психологическое лечение
5. Расстройства адаптации; посттравматический стресс	Однократный прием или прием в течение нескольких дней непосредственно после воздействия стрессового фактора; не подходят для длительного лечения	Психотерапия
6. Эпизодическая тревога; хроническая генерализованная тревога*; невротические* состояния	Разовые или прерывистые курсы (2–4 недели, затем 1–2 недели с уменьшением дозировок). Использовать в сочетании с другими методами лечения	Антидепрессанты, психотерапия, бета-адреноблокаторы
7. Паническое* расстройство; агорафобия*; другие фобии	Начальный курс 2–4 недели (если симптомы тяжелые) с последующим постепенным снижением дозы в течение 1–2 недель. Использовать в сочетании с другими методами лечения	Антидепрессанты, психотерапия, бета-адреноблокаторы
8. Пациенты с БДТ-зависимостью*	Постепенная отмена возможна и может улучшить симптомы тревоги, но не должна быть форсированной. Иногда может быть необходима более длительная терапия	Психологическая поддержка, антидепрессанты

* Иногда пациентам, которым не помогают другие меры, требуется более долгосрочное применение.

Таблица 2. Рациональное использование БДТ при бессоннице (по Н. Ashton et al. 1994) [76]

Table 2. Rational use of benzodiazepine tranquilizers for insomnia (according to H. Ashton et al. 1994) [76]

Характер инсомнии	Дозировка и способ применения
<i>Рядовые случаи</i>	
1. Преходящая бессонница (например, нарушение циркадианного ритма)	Только в течение 1–2 суток подряд. Минимальная дозировка (обычно не более 2,5 мг диазепам или эквивалента)
2. Кратковременная бессонница (например, временный стресс, вызванный факторами окружающей среды)	Не более 2 недель подряд; с перерывами, если возможно (1 раз в 2 или 3 дня). Минимальная эффективная дозировка (начинать с небольшой дозы; увеличивать при необходимости, обычно не более 10 мг диазепам или эквивалента)
3. Хроническая бессонница (например, вторичная по отношению к соматическим, психологическим или психиатрическим причинам)	Сначала скорректировать первичную патологию. Прерывистое лечение, если возможно. Не более 2 недель (курс можно повторить после перерыва). Минимальная эффективная дозировка (см. выше)
<i>Особые случаи</i>	
1. Пожилые пациенты	Назначать половину взрослой дозировки
2. Дети	Обычно противопоказано, но однократная доза может быть эффективной
3. При беременности и лактации	Избегать регулярного использования во время беременности, периодическое использование безопасно в период лактации
4. Соматические заболевания	Избегать при хронических респираторных заболеваниях. Иногда могут быть показаны при других болезненных состояниях, сопровождающихся бессонницей
5. Пациенты с БДТ-зависимостью	Постепенная отмена возможна и может улучшить сон, но отмена не должна быть форсированной

Заключение

С клинической точки зрения феназепам был и остается неотъемлемым компонентом эффективной терапии широкого спектра как психических, так и психосоматических расстройств, сопровождающихся тревогой, инсомнией, пароксизмальными

состояниями, вегетативной дисфункцией, а также эпилепсии и алкогольной зависимости. Профиль безопасности феназепам позволяет широко использовать указанный препарат при условии строгого соблюдения существующих рекомендаций по его рациональному клиническому применению.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Burton R. The anatomy of melancholy. – N.Y.: JW Moore, 1857.
- Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. – Auflage 8. – Vol. 1. Leipzig, Germany: Barth, 1909. – 348 S.
- Crocq M.A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM // Dialogues Clin Neurosci. – 2015. – Vol. 17 (3). – Pp. 319–325. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/macrocq>
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edn). – APA, 2013. – URL: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596> (accessed March 16, 2025).
- World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases. – Eleventh Revision (ICD-11). – 2019/2021. – URL: <https://icd.who.int/browse11> (accessed March 16, 2025).
- 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>
- Lieb R., Becker E., Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe // Eur Neuropsychopharmacol. – 2005. – Vol. 15 (4). – Pp. 445–452. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.010>
- Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Терапевтический архив. – 2014. – № 86 (12). – С. 53–60.
- 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>
- Füredi J., Mohr P., Swinger D. et al. Psychiatry in selected countries of central and eastern Europe: an overview of the current situation. // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2006. – Vol. 114 (4). – Pp. 223–231. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00804.x>
- Sternbach L.H. The benzodiazepine story // J Med Chem. – 1979. – Vol. 22 (1). – Pp. 1–7. – <https://doi.org/10.1021/jm00187a001>
- Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007.
- Городничев А.В. Место бензодиазепиновых транквилизаторов в современной терапии тревожных расстройств // Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 759–773.
- Воронина Т.А. Фармакология соединений бензодиазепинового ряда: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1978. – 47 с.
- Вихляев Ю.И., Клыгуль Т.А. Фармакология транквилизаторов – производных бензодиазепинового ряда // Успехи создания новых лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1973. – С. 70–104.
- Воронина Т.А., Середенин С.Б. Современное состояние и перспективы лекарственного лечения психических заболеваний // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1992. – № 1. – С. 6–12.
- Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 242 с.
- Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 4–17.
- Паническое расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые // Электронное издание. Минздрав РФ. – М., 2021. – 113 с. – https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/456_2 (дата обращения 12.04.2025).
- Obsessivno-kompulsivnoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye // Jelektronnoe izdanie. Minzdrav RF. – М., 2021. – 100 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/650_1 (дата обращения 12.04.2025).
- Generalizovannoe trevoznoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye // Jelektronnoe izdanie. Minzdrav RF. – М., 2021. – 101 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2 (дата обращения 12.04.2025).
- Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 17 (11). – Pp. 165–75. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S58841>
- Etkin A. Functional neuroanatomy of anxiety: a neural circuit perspective // Curr Top Behav Neurosci. – 2010. – Vol. 22. – Pp. 51–77. – https://doi.org/10.1007/7854_2009_5
- Davis M. Neural circuitry of anxiety and stress disorders // Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C., eds. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. – Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins, 2002. – Pp. 729–774.
- Pitkänen A., Savander V., LeDoux J.E. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: An emerging framework for understanding functions of the amygdala // Trends Neurosci. – 1997. – Vol. 20 (11). – Pp. 517–523. – [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(97\)01125-9](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01125-9)
- Royer S., Martina M., Paré D. An inhibitory interface gates impulse traffic between the input and output stations of the amygdala // J Neurosci. – 1999. – Vol. 19 (23). – Pp. 10575–10583. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-23-10575.1999>
- Burton R. The anatomy of melancholy. – N.Y.: JW Moore, 1857.
- Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. – Auflage 8. – Vol. 1. Leipzig, Germany: Barth, 1909. – 348 S.
- Crocq M.A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM // Dialogues Clin Neurosci. – 2015. – Vol. 17 (3). – Pp. 319–325. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/macrocq>
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edn). – APA, 2013. – URL: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596> (accessed March 16, 2025).
- World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases. – Eleventh Revision (ICD-11). – 2019/2021. – URL: <https://icd.who.int/browse11> (accessed March 16, 2025).
- 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>
- Lieb R., Becker E., Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe // Eur Neuropsychopharmacol. – 2005. – Vol. 15 (4). – Pp. 445–452. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.010>
- Shal'nova S.A., Evstifeeva S.E., Deev A.D. i dr. Rasprostranennost' trevogi i depressii v razlichnykh regional'nykh Rossijskoj Federacii i ee associacii s social'no-demograficheskimmi faktorami (po dannym issledovaniia JeSSE-RF) // Terapevticheskij arhiv. – 2014. – № 86 (12). – С. 53–60.
- Neznanov N.G., Martynihin 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>
- Füredi J., Mohr P., Swinger D. et al. Psychiatry in selected countries of central and eastern Europe: an overview of the current situation. // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2006. – Vol. 114 (4). – Pp. 223–231. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00804.x>
- Sternbach L.H. The benzodiazepine story // J Med Chem. – 1979. – Vol. 22 (1). – Pp. 1–7. – <https://doi.org/10.1021/jm00187a001>
- Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G. i dr. Fenazepam: 25 let v medicinskoj praktike. – М.: Nauka, 2007.
- Gorodnichev A.V. Mesto benzodiazepinovykh trunkvilizatorov v sovremennoj terapii trevoznykh rasstrojstv // Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – М.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – С. 759–773.
- Voronina T.A. Farmakologija soedinenij benzodiazepinovogo rjada: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – М., 1978. – 47 s.
- Vihljajev Ju.I., Klygul' T.A. Farmakologija trunkvilizatorov – proizvodnykh benzodiazepinovogo rjada // Uspehi sozdaniia novykh lekarstvennykh veshhestv. – М.: Medicina, 1973. – С. 70–104.
- Voronina T.A., Seredenin S.B. Sovremennoe sostojanie i perspektivy lekarstvennogo lechenija psicheskikh zabolevanij // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 1992. – № 1. – С. 6–12.
- Mosolov S.N. Osnovy psihofarmakoterapii. – М.: Vostok, 1996. – 242 s.
- Voronina T.A., Seredenin S.B. Perspektivy poiska novykh anksiolitikov // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 4–17.
- Panicheskoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye // Jelektronnoe izdanie. Minzdrav RF. – М., 2021. – 113 s. – https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/456_2 (data obrashhenija 12.04.2025).
- Obsessivno-kompulsivnoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye // Jelektronnoe izdanie. Minzdrav RF. – М., 2021. – 100 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/650_1 (data obrashhenija 12.04.2025).
- Generalizovannoe trevoznoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye // Jelektronnoe izdanie. Minzdrav RF. – М., 2021. – 101 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2 (data obrashhenija 12.04.2025).
- Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 17 (11). – Pp. 165–75. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S58841>
- Etkin A. Functional neuroanatomy of anxiety: a neural circuit perspective // Curr Top Behav Neurosci. – 2010. – Vol. 22. – Pp. 51–77. – https://doi.org/10.1007/7854_2009_5
- Davis M. Neural circuitry of anxiety and stress disorders // Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C., eds. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. – Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins, 2002. – Pp. 729–774.
- Pitkänen A., Savander V., LeDoux J.E. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: An emerging framework for understanding functions of the amygdala // Trends Neurosci. – 1997. – Vol. 20 (11). – Pp. 517–523. – [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(97\)01125-9](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01125-9)
- Royer S., Martina M., Paré D. An inhibitory interface gates impulse traffic between the input and output stations of the amygdala // J Neurosci. – 1999. – Vol. 19 (23). – Pp. 10575–10583. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-23-10575.1999>

27. Jongen-Rêlo A.L., Amaral D.G. Evidence for a GABAergic projection from the central nucleus of the amygdala to the brainstem of the macaque monkey: A combined retrograde tracing and in situ hybridization study // *Eur J Neurosci.* – 1998. – Vol. 10 (9). – Pp. 2924–2933. – <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1998.00299.x>
28. Holstege G., Bandler R., Saper C.B. The emotional motor system // *Prog Brain Res.* – 1996. – Vol. 107. – Pp. 3–6. – [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)61855-5](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)61855-5)
29. Lydiard R.B. The role of GABA in anxiety disorders // *J Clin Psychiatry.* – 2003. Vol. 64 (3). – Pp. 21–27.
30. Sieghart W., Sperk G. Subunit composition, distribution and function of GABA(A) receptor subtypes // *Curr Top Med Chem.* – 2002. – Vol. 2 (8). – Pp. 795–816. – <https://doi.org/10.2174/1568026023393507>
31. Griffin C.E. 3rd, Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects // *Ochsner J.* – 2013. – Vol. 13 (2). – Pp. 214–223. – URL: <https://scholarlycommons.pacific.edu/phs-facarticles/541> (accessed March 16, 2025).
32. Sigel E., Buhr A. The benzodiazepine binding site of GABAA receptors // *Trends Pharmacol Sci.* – 1997. – Vol. 18 (11). – Pp. 425–429. – [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(97\)01118-8](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(97)01118-8)
33. Mody I., Pearce R.A. Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA(A) receptors // *Trends Neurosci.* – 2004. – Vol. 27 (9). – Pp. 569–575. – <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.07.002>
34. Gielen M.C., Lumb M.J., Smart T.G. Benzodiazepines modulate GABAA receptors by regulating the preactivation step after GABA binding // *J Neurosci.* – 2012. – Vol. 25, Iss. 32 (17). – Pp. 5707–5715. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5663-11.2012>
35. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
36. Гордничев А.В. Феназепам в XXI веке: реальность и современность // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 4. – С. 21–24.
37. Bogatskii A.V., Golovenko Y., Zinkovskii V.G. Intrahepatic circulation of 14C-phenazepam and its metabolites in albino rats // *Bull Exp Biol Med.* – 1980. – Vol. 89 (1). – Pp. 32–35.
38. Kopanitsa M.V., Zbarska S.M., Boychuk Y., Krishtal O.A. Modulation of GABA-activated currents by phenazepam and its metabolites in isolated rat Purkinje neurons // *Neurophysiology.* – 2000. – Vol. 32 (3). – Art. 192. – [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00120-x](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00120-x)
39. Zakusov V.V. New psychotropic phenazepam preparation // *Pharm Chem J (Ussr).* – 1979. Vol. 13. – Pp. 1094–1097.
40. Wilkinson G., Balestrieri M., Ruggeri M., Bellantuono C. Meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of antidepressants and benzodiazepines for patients with panic disorders // *Psychol Med.* – 1991. – Vol. 21 (4). – Pp. 991–998. – <https://doi.org/10.1017/s0033291700029986>
41. Offidani E., Guidi J., Tomba E., Fava G.A. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis // *Psychother Psychosom.* – 2013. – Vol. 82 (6). – Pp. 355–362. – <https://doi.org/10.1159/000353198>
42. Авруцкий Г.Я., Александровский Ю.А., Березова Н.Ю. и др. Применение нового транквилизатора феназепам в психиатрической практике // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1979. – № 3. – С. 344–350.
43. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1981. – 496 с.
44. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
45. Дорощева О.А. Клинико-фармакологические закономерности терапевтического действия разных лекарственных форм феназепаму у больных с тревожными расстройствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
46. Дорощева О.А., Суняков С.А., Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Незнамов Г.Г. Особенности терапевтического действия и фармакокинетики феназепам в трансдермальной лекарственной форме у больных с тревожными расстройствами // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 2. – С. 6–10.
47. Смудевич А.Б., Дробизhev М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 2005. – 87 с.
48. Межевитинова А.Е. Предменструальный синдром (в помощь практикующему врачу) // Гинекология. – 2002. – № 4 (3). – С. 115–121.
49. Суняков С.А., Телешова Е.С. Феназепам – эффективный бензодиазепиновый анксиолитик при терапии психических нарушений пограничного уровня // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – № 15 (6). – С. 42–47.
50. Руденко Г.М., Шатрова Н.Г., Лепхин В.К. Психотропная активность и эффективность феназепам при лечении различных состояний // Феназепам / отв. ред А.В. Богатский. – Киев: Наукова думка, 1982. – 288 с. – С. 228–245.
51. Гордеев И.Г., Оленева Е.В., Глобенко А.А., Капашин А.В., Мосолов С.Н. Фармакокинетическое исследование биосквивалентности ородиспергируемых таблеток феназепам // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 19–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.37.97.003>
52. Аведисова А.С. К вопросу о зависимости к бензодиазепинам // Психиатрия и психофармакотерапия. – 1999. – № 1 (1). – С. 12–5.
53. Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Костачева Е.А. и др. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторного назначения транквилизаторов группы бензодиазепина в психиатрических учреждениях // Российский психиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 10–12.
27. Jongen-Rêlo A.L., Amaral D.G. Evidence for a GABAergic projection from the central nucleus of the amygdala to the brainstem of the macaque monkey: A combined retrograde tracing and in situ hybridization study // *Eur J Neurosci.* – 1998. – Vol. 10 (9). – Pp. 2924–2933. – <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1998.00299.x>
28. Holstege G., Bandler R., Saper C.B. The emotional motor system // *Prog Brain Res.* – 1996. – Vol. 107. – Pp. 3–6. – [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)61855-5](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)61855-5)
29. Lydiard R.B. The role of GABA in anxiety disorders // *J Clin Psychiatry.* – 2003. Vol. 64 (3). – Pp. 21–27.
30. Sieghart W., Sperk G. Subunit composition, distribution and function of GABA(A) receptor subtypes // *Curr Top Med Chem.* – 2002. – Vol. 2 (8). – Pp. 795–816. – <https://doi.org/10.2174/1568026023393507>
31. Griffin C.E. 3rd, Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects // *Ochsner J.* – 2013. – Vol. 13 (2). – Pp. 214–223. – URL: <https://scholarlycommons.pacific.edu/phs-facarticles/541> (accessed March 16, 2025).
32. Sigel E., Buhr A. The benzodiazepine binding site of GABAA receptors // *Trends Pharmacol Sci.* – 1997. – Vol. 18 (11). – Pp. 425–429. – [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(97\)01118-8](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(97)01118-8)
33. Mody I., Pearce R.A. Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA(A) receptors // *Trends Neurosci.* – 2004. – Vol. 27 (9). – Pp. 569–575. – <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.07.002>
34. Gielen M.C., Lumb M.J., Smart T.G. Benzodiazepines modulate GABAA receptors by regulating the preactivation step after GABA binding // *J Neurosci.* – 2012. – Vol. 25, Iss. 32 (17). – Pp. 5707–5715. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5663-11.2012>
35. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
36. Gorodnichiev A.V. Fenazepam v XXI veke: real'nost' i sovremennost' // Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2007. – № 4. – С. 21–24.
37. Bogatskii A.V., Golovenko Y., Zinkovskii V.G. Intrahepatic circulation of 14C-phenazepam and its metabolites in albino rats // *Bull Exp Biol Med.* – 1980. – Vol. 89 (1). – Pp. 32–35.
38. Kopanitsa M.V., Zbarska S.M., Boychuk Y., Krishtal O.A. Modulation of GABA-activated currents by phenazepam and its metabolites in isolated rat Purkinje neurons // *Neurophysiology.* – 2000. – Vol. 32 (3). – Art. 192. – [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00120-x](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00120-x)
39. Zakusov V.V. New psychotropic phenazepam preparation // *Pharm Chem J (Ussr).* – 1979. Vol. 13. – Pp. 1094–1097.
40. Wilkinson G., Balestrieri M., Ruggeri M., Bellantuono C. Meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of antidepressants and benzodiazepines for patients with panic disorders // *Psychol Med.* – 1991. – Vol. 21 (4). – Pp. 991–998. – <https://doi.org/10.1017/s0033291700029986>
41. Offidani E., Guidi J., Tomba E., Fava G.A. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis // *Psychother Psychosom.* – 2013. – Vol. 82 (6). – Pp. 355–362. – <https://doi.org/10.1159/000353198>
42. Avruckij G.Ja., Aleksandrovskij Ju.A., Berезова N.Ju. i dr. Primenenie novogo trunkvilizatora fenazepama v psihiatricheskoy praktike // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1979. – № 3. – С. 344–350.
43. Avruckij G.Ja., Neduva A.A. Lechenie psihicheskii bol'nyh. – М.: Medicina, 1981. – 496 s.
44. Avruckij G.Ja., Neduva A.A. Lechenie psihicheskikh bol'nyh. – М.: Medicina, 1988. – 528 s.
45. Dorofeeva O.A. Kliniko-farmakologicheskie zakonomernosti terapevticheskogo dejstviya raznykh lekarstvennykh form fenazepama u bol'nykh s trevozhnymi rasstrojstvami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – М., 2009. – 24 s.
46. Dorofeeva O.A., Sunjakov S.A., Zherdev V.P., Kolyvanov G.B., Litvin A.A., Neznamov G.G. Osobennosti terapevticheskogo dejstviya i farmakokinetiki fenazepama v transdermal'noj lekarstvennoj forme u bol'nykh s trevozhnymi rasstrojstvami // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2009. – Т. 72, № 2. – С. 6–10.
47. Smulevich A.B., Drobizhev M.Ju., Ivanov S.V. Klinicheskie jefekty benzodiazepinovyx trunkvilizatorov v psihiatrii i obshhej medicine. – М.: Media Sfera, 2005. – 87 s.
48. Mezhevitinova A.E. Predmenstrual'nyj sindrom (v pomoshh' praktikujushhemu vrachu) // Ginekologija. – 2002. – № 4 (3). – С. 115–121.
49. Sunjakov S.A., Teleshova E.S. Fenazepam – jefektivnyj benzodiazepinovij anksiolitik pri terapii psihicheskikh narushenij pogranichnogo urovnja // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2013. – № 15 (6). – С. 42–47.
50. Rudenko G.M., Shatrova N.G., Lepahin V.K. Psihotropnaja aktivnost' i jefektivnost' fenazepama pri lechenii razlichnykh sostojanij // Fenazepam / отв. ред А.В. Богатский. – Киев: Naukova dumka, 1982. – 288 s. – С. 228–245.
51. Gordeev I.G., Oleneva E.V., Globenko A.A., Kapashin A.V., Mosolov S.N. Farmakokineticheskoe issledovanie biojektivnosti orodispergiруemykh tabletoк fenazepama // Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2020. – № 2. – С. 19–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.37.97.003>
52. Avedisova A.S. K voprosu o zavisimosti k benzodiazepinam // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 1999. – № 1 (1). – С. 12–5.
53. Avedisova A.S., Jastrebov D.V., Kostacheva E.A. i dr. Farmakojepidemiologicheskij analiz ambulatornogo naznachenija trunkvilizatorov grupy benzodiazepina v psihiatricheskikh uchrezhdenijah // Rossijskij psihiatricheskij zhurnal. – 2005. – № 4. – С. 10–12.

54. Авруцкий Г.Я., Вовин Р.Я., Личко А.Е., Смуглевич А.Б. Биологическая терапия психических заболеваний. – Л.: Медицина, 1975. – 311 с.
55. Андрющенко А. В., Романов Д.В. Клинико-эпидемиологические аспекты проблемы пограничных психических и психосоматических расстройств в общей медицине (обзор литературы) // Психические расстройства в общей медицине. – 2010. – № 2. – С. 23–42.
56. Дробизhev M.Ю., Лебедева М.О. Ипохондрия и соматоформные расстройства. – М. 1992. – С. 124–135.
57. Смуглевич А.Б., Дробизhev M.Ю., Иванов С.В. Транквилизаторы – производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 1999. – 64 с.
58. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
59. Болдырев А.И. Эпилепсия у взрослых. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
60. Болдырев А.И., Вайнтрауб М.Я., Флейс Э.П. Современные проблемы ней- рофармакологии // Современные проблемы нейропсихиатрической фармакологии, принципы патогенетического лечения больных нервными и психическими заболеваниями: Тез. докл. пленума правления Всесоюз. о-ва невропатологов и психиатров. Полтава, 23–25 окт. 1984 г. – М.: Б. и., 1984. – Т. 2 – С. 13–16.
61. Карлов В.А., Лапин А.А. Неотложная помощь при судорожных состояниях. – М.: Медицина, 1982. – 143 с.
62. Москети К.В., Аксентьев С.Б., Битенский В.С., Моховиков А.Н. Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств. – Киев: Наукова думка, 1988. – 255 с. – С. 201–246.
63. Косой М.Ю. Взаимодействие феназепам с противосудорожными препаратами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1981. – 21 с.
64. Полякова Е.П., Шапиро Б.К., Марьенко П.Б., Долишня Н.И. Применение феназепам при очаговой эпилепсии // Экспресс-информация: новые лекарственные препараты. – 1984. – № 3. – С. 18–20.
65. Иващенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А. и др. Полиморфизм CYP2D6*4 (rs3892097) слабо ассоциирован с безопасностью бромдигидрохлорфенилбензодиазепина у пациентов с синдромом отмены алкоголя: результаты фармакогенетического исследования // Наркология. – 2017. – № 16 (8). – С. 43–51.
66. Гурвич А.М., Воронина Т.А., Мутузкина Е.А. и др. Влияние феназепам и сиднокарба на некоторые функциональные показатели ЦНС животных после гипоксии, вызванной остановкой кровообращения // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: тез. I Всесоюз. конф. – М., 1988. – 40 с.
67. Мирошниченко И.И., Кузьмин И.И., Иващенко Д.В. Терапевтический лекарственный мониторинг феназепам для индивидуализации фармакотерапии синдрома отмены алкоголя // современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 4. – С. 15–21. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.76.73.002>
68. Данилин В.П., Крылов Е.Н., Магалиф А.Ю., Райт М.Л. Влияние феназепам на ночной сон больных с алкогольным абстинентным синдромом // Журн. невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1985. – № 2. – С. 263–266.
69. Nardi A.E., Freire R.C., Mochcovitch M.D., Amrein R. et al. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine // J Clin Psychopharmacol. – 2012. – Vol 32 (1). – Pp. 120–126. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823fe4bd>
70. Nagy L.M., Krystal J.H., Woods S.W., Charney D.S. Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder. 2.5 year naturalistic follow-up study // Arch Gen Psychiatry. – 1989. – Vol. 46 (11). – Pp. 993–999. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110035005>
71. Soumerai S.B., Simoni-Wastila L., Singer C., Mah C., Gao X. et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages // Psychiatr Serv. – 2003. – Vol. 54 (7). – Pp. 1006–1011. – <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.7.1006>
72. Nardi A.E., Freire R.C., Valença A.M., Amrein R., de Cerqueira A.C. et al. Tapering clonazepam in patients with panic disorder after at least 3 years of treatment // J Clin Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30 (3). – Pp. 290–293. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dcb2f3>
73. Арана Дж., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств/ пер. с англ. – М.: БИНОМ, 2004. – 416 с.
74. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders // Expert Rev Neurother. – 2014. – Vol. 14 (11). – Pp. 1275–86. – <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.963057>
75. Психиофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 301 с.
76. Ashton H. Guidelines for the Rational Use of Benzodiazepines // Drugs. – 1994. – Vol. 48. – Pp. 25–40. – <https://doi.org/10.2165/00003495-199448010-00004>
54. Avruckij G.Ja., Vovin R.Ja., Lichko A.E., Smulevich A.B. Biologičeskaja terapija psihičeskih zabolovanij. – L.: Medicina, 1975. – 311 s.
55. Andrjushhenko A. V., Romanov D.V. Kliniko-jepidemiologičeskie aspekty problemy po-graničnyh psihičeskih i psihosomatičeskih rasstrojstv v obshhej medicine (obzor literatury) // Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. – 2010. – № 2. – S. 23–42.
56. Drobizhev M.Ju., Lebedeva M.O. Iponhondrija i somatofornnye rasstrojstva. – M. 1992. – S. 124–135.
57. Smulevich A.B., Drobizhev M.Ju., Ivanov S.V. Trankvilizatory – proizvodnye benzodiazepina v psihiatrii i obshhej medicine. – M.: Media Sfera, 1999. – 64 s.
58. Rajskij V.A. Psihotropnye sredstva v klinike vnutrennih boleznej. – M.: Medicina, 1988. – 256 s.
59. Boldyrev A.I. Jepilepsija u vzroslyh. – M.: Medicina, 1984. – 288 s.
60. Boldyrev A.I., Vajntraub M.Ja., Flejs J.P. Sovremennye problemy nej- rofarmakologii // Sovremennye problemy nejropsihofarmakologii, principy patogenetičeskogo lečeniya bol'nyh nervnymi i psihičeskimi zabolovanijami: Tez. dokl. plenuma pravlenija Vsesojuz. o-va nevropatologov i psihiatrov. Poltava, 23–25 okt. 1984 g. – M.: B. i., 1984. – T. 2 – S. 13–16.
61. Karlov V.A., Lapin A.A. Neotložnaja pomoshh' pri sudorozhnyh sostojanijah. – M.: Medicina, 1982. – 143 s.
62. Mosketi K.V., Aksent'ev S.B., Bitenskiy V.S., Mohovikov A.N. Mehanizmy dejstvija anksiolitičeskikh, protivosudorozhnyh i snotvornyh sredstv. – Kiev: Naukova dumka, 1988. – 255 s. – C. 201–246.
63. Kosoj M.Ju. Vzaimodejstvie fenazepam s protivosudorozhnyimi preparatami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – M., 1981. – 21 s.
64. Poljakova E.P., Shapiro B.K., Mar'enko P.B., Dolishnja N.I. Primenenie fenazepam pri ochagovoj jepilepsii // Jekspress-informacija: novye lekarstvennye preparaty. – 1984. – № 3. – S. 18–20.
65. Ivashhenko D.V., Ryzhikova K.A., Sozaeva Zh.A. i dr. Polimorfizm CYP2D6*4 (rs3892097) slabo associirovan s bezopasnost'ju bromdigidrohlorfenilbenzodiazepina u pacientov s sindromom otmeny alkogolja: rezul'taty farmakogenetičeskogo issledovanija // Narkologija. – 2017. – № 16 (8). – S. 43–51.
66. Gurvich A.M., Voronina T.A., Mutuzkina E.A. i dr. Vlijanie fenazepam i sidnokarba na nekotorye funkcional'nye pokazateli CNS životnyh posle gipoksii, vyzvannoj ostanovkoj krovoobrašhenija // Farmakologičeskaja korrėkcija gipoksičeskikh sostojanij: tez. I Vsesojuz. konf. – M., 1988. – 40 c.
67. Miroshnichenko I.I., Kuz'min I.I., Ivashhenko D.V. Terapevtičeskij lekarstvennyj monitoring fenazepam dlja individualizacii farmakoterapii sindroma otmeny alkogolja // Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2024. – № 4. – С. 15–21. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.76.73.002>
68. Danilin V.P., Krylov E.N., Magalif A.Ju., Rajt M.L. Vlijanie fenazepam na nochnoj son bol'nyh s alkogol'nyim abstinentnym sindromom // Žurn. nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Kor-sakova. – 1985. – № 2. – S. 263–266.
69. Nardi A.E., Freire R.C., Mochcovitch M.D., Amrein R. et al. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine // J Clin Psychopharmacol. – 2012. – Vol 32 (1). – Pp. 120–126. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823fe4bd>
70. Nagy L.M., Krystal J.H., Woods S.W., Charney D.S. Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder. 2.5 year naturalistic follow-up study // Arch Gen Psychiatry. – 1989. – Vol. 46 (11). – Pp. 993–999. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110035005>
71. Soumerai S.B., Simoni-Wastila L., Singer C., Mah C., Gao X. et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages // Psychiatr Serv. – 2003. – Vol. 54 (7). – Pp. 1006–1011. – <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.7.1006>
72. Nardi A.E., Freire R.C., Valença A.M., Amrein R., de Cerqueira A.C. et al. Tapering clonazepam in patients with panic disorder after at least 3 years of treatment // J Clin Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30 (3). – Pp. 290–293. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dcb2f3>
73. Arana Dzh., Rozenbaum D. Farmakoterapija psihicheskikh rasstrojstv/ per. s angl. – M.: BINOM, 2004. – 416 s.
74. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders // Expert Rev Neurother. – 2014. – Vol. 14 (11). – Pp. 1275–86. – <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.963057>
75. Psihofarmakologičeskie i protivosudorožnye preparaty, razreshennye k primeneniju v Rossii / pod red. S.N. Mosolova. – M.: BINOM. Laboratorija znaniy, 2004. – 301 s.
76. Ashton H. Guidelines for the Rational Use of Benzodiazepines // Drugs. – 1994. – Vol. 48. – Pp. 25–40. – <https://doi.org/10.2165/00003495-199448010-00004>

Современные представления о патогенезе и терапии генерализованного тревожного расстройства

В.И. Фролова, Д.К. Егизарян

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Учитывая широкую распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР), а также недостаточную эффективность и высокую частоту нежелательных явлений при относительно низкой приверженности терапии препаратами, рекомендованными для лечения ГТР и влияющими на серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиссию, можно предположить вовлеченность в генез ГТР других патофизиологических факторов, при этом их изученность остается недостаточной. В статье приведены современные данные о факторах патогенеза ГТР, которые могут объяснять механизм действия агомелатина.

Методы. Поиск и анализ публикации из баз данных PubMed и eLIBRARY.RU за 2019–2025 гг. по ключевым словам *генерализованное тревожное расстройство, патогенез, фармакогенетика, полиморфизм генов, терапия, агомелатин*.

Результаты. С целью выявления нейробиологических маркеров риска развития ГТР, а также прогнозирования эффективности и безопасности терапии для применения профилактических и индивидуализированных терапевтических подходов в генетических исследованиях изучены как закономерности геномных ассоциаций при ГТР, так и отдельные гены, отвечающие за степень выраженности и продолжительность тревоги. Результаты нейровизуализационных исследований при ГТР остаются противоречивыми. Полученные данные могут как означать отсутствие значимых морфологических изменений головного мозга при ГТР, так и свидетельствовать о недостаточности методов, исследующих простые линейные ассоциации и необходимости более комплексного анализа результатов. В иммунологических исследованиях ГТР выдвигается гипотеза о возможности использования провоспалительных цитокинов в качестве биомаркеров, позволяющих как диагностировать ГТР, так и прогнозировать ответ на психофармакотерапию. Анксиолитическая эффективность агомелатина может объясняться противовоспалительными, иммуномодулирующими и антицитокиновыми свойствами. Результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что агомелатин эффективно купирует тревогу при ГТР: по частоте ремиссии он превосходит плацебо, а по переносимости сопоставим с ним. Кроме того, агомелатин имеет высокий показатель ремиссии и низкий показатель прекращения терапии.

Заключение. Агомелатин можно рассматривать в качестве препарата первой линии для лечения ГТР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, патогенез, фармакогенетика, полиморфизм генов, терапия, агомелатин

КОНТАКТЫ: Фролова Вероника Игоревна, Frolova_vi@pfur.ru, ORCID: 0000-0003-2261-3812
Егизарян Джульетта Кареновна, ORCID: 0009-0002-8636-3728

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Фролова В.И., Егизарян Д.К. Современные представления о патогенезе и терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 57–64. — DOI: 10.48612/psych/1xte-3z82-eek1

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

Current Understanding of the Pathogenesis and Treatment of Generalized Anxiety Disorder

V.I. Frolova, D.K. Egizaryan

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

SUMMARY

Background. Given the high prevalence of generalised anxiety disorder (GAD), as well as the lack of efficacy and high incidence of adverse events with relatively low adherence to therapy with drugs recommended for the treatment of GAD and affecting serotonergic and noradrenergic neurotransmission, it is reasonable to assume the involvement of other pathophysiological factors in the genesis of GAD, while their study remains insufficient. This article presents current data on the factors of GAD pathogenesis, that may explain the mechanism of action of agomelatine.

Methods. Search and analysis of publications from PubMed and eLIBRARY databases for 2019–2025 years by keywords: *generalized anxiety disorder, pathogenesis, pharmacogenetics, gene polymorphism, therapy, agomelatine*.

Results. In order to identify neurobiological risk markers for the development of GAD, as well as to predict the efficacy and safety of therapy for the application of preventive and individualized therapeutic approaches, genetic studies are investigating both patterns of genomic associations in GAD and individual genes responsible for the severity and duration of anxiety. The results of neuroimaging studies in GAD remain controversial. The data obtained may mean both the absence of significant morphological changes in the brain in patients with GAD and the insufficiency of methods that examine simple linear associations and the need for a more comprehensive analysis of the results. In immunological studies of GAD, it is hypothesized that pro-inflammatory cytokines can be used as biomarkers to both diagnose GAD and predict response to psychopharmacotherapy. The anxiolytic efficacy of agomelatine may be attributed to its anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-cytokine properties. The results of randomized clinical trials and meta-analyses suggest that agomelatine effectively manages anxiety in GAD: it is superior to placebo in remission rate and comparable to placebo in tolerability. In addition, it has high remission rate and low rate of therapy discontinuation.

Conclusion. Agomelatine can be considered as a first-line treatment for GAD.

KEYWORDS: generalised anxiety disorder, pathogenesis, pharmacogenetics, gene polymorphism, therapy, agomelatine

CONTACTS: Frolova Veronika Igorevna, Frolova_vi@pfur.ru, ORCID: 0000-0003-2261-3812
Egizaryan Julietta Karenovna, ORCID: 0009-0002-8636-3728

CITATION: Frolova V.I., Egizaryan D.K. Current understanding of the pathogenesis and treatment of generalized anxiety disorder // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 2. — Pp. 57–64. — DOI: 10.48612/psych/1xte-3z82-eek1 [in Russian].

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

Актуальность

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, тревожными расстройствами (ТР) страдает примерно 3,6 % населения [1]. В недавнем метаанализе эпидемиологических исследований указывается на распространенность ТР среди населения — 6,7 % в течение года и 12,9 % в течение жизни [2]. В другом систематическом обзоре показатель распространенности ТР достигает уже 25 % в популяции [3]. По некоторым данным, на ТР приходится до 1,08 % всех лет жизни (с поправкой на инвалидность (DALY) — до 1,37 %) [4].

Наиболее часто встречающимся ТР считается генерализованное тревожное расстройство (ГТР) [3, 5]. Так, по данным одного из масштабных эпидемиологических исследований, совокупная распространенность ГТР в течение жизни составляет 3,7 % [6]. В других исследованиях приведены сходные показатели: от 3 до 6 % [7, 8]. В систематическом обзоре 12 европейских эпидемиологических исследований медиана распространенности ГТР за 12 месяцев составляет 1,7 % (с диапазоном от 0,2 до 4,3 %) [9]. Результаты перекрестного исследования, проведенного в 26 странах в 2015–2016 гг., указывают на аналогичную распространенность ГТР в течение 12 месяцев — 1,8 %, а в течение жизни — 3,7 % [6].

В отечественных источниках актуальные данные об эпидемиологии ГТР отсутствуют, а имеющиеся показатели касаются распространенности всей группы ТР в целом — 0,3 % населения [10, 11].

Согласно ряду публикаций, частота встречаемости ТР (и, в частности, ГТР) особенно высока у пациентов с соматической патологией [12, 13]. Более того, в первичной медицинской практике ГТР является наиболее распространенным ТР, достигая, по некоторым данным, более 50 % среди всех встречающихся ТР [4]. В то же время показатели распространенности ГТР варьируют в широком диапазоне: в некоторых работах сообщается о достаточно небольшом числе пациентов с ГТР в амбулаторных медицинских учреждениях — 0,96 % [14]; в других, напротив, количество диагностированных случаев ГТР у амбулаторных пациентов, обращающихся за помощью в первичную медицинскую сеть, превышает 20 % и даже достигает 50 % [15].

В систематическом обзоре исследований, посвященных ГТР в США и Европе, отмечается, что расстройство ассоциируется со снижением качества жизни, функционирования и увеличением количества дней нетрудоспособности в год, сопоставимым с таковыми при тяжелой депрессии [16].

Еще одним аспектом проблемы ГТР является высокая частота коморбидности с другими психическими расстройствами, наиболее распространенные из которых — депрессия (52,6 %), паническое расстройство (25,6 %), социальная фобия (26,1 %) и злоупотребление психоактивными веществами (22,5 %) [6, 7]. Кроме того, пациенты с ГТР подвержены значительно более высокому риску суицидальных мыслей и попыток по сравнению с больными без симптомов ГТР [17–19].

Современными стандартами лечения ГТР считаются психотерапия и/или психофармакотерапия

[20, 21]. До настоящего времени, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, в качестве препаратов первой линии терапии используются отдельные представители селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и прегабалин. В качестве второй линии терапии рекомендуются бензодиазепиновые анксиолитики, транквилизаторы других групп и атипичные антипсихотики [21–23].

Однако, как показывают результаты некоторых исследований и клинический опыт, рекомендованные для лечения ГТР препараты демонстрируют недостаточную эффективность у 40–50 % пациентов [7]. Так, у 42 % больных ГТР симптомы сохраняются даже через 12 лет [24] и, по крайней мере, в 30–50 % случаев наблюдается рецидив заболевания после завершения фармакологического лечения [7, 25].

Длительность лечения ГТР препаратами первой линии, согласно клиническим рекомендациям, должна составлять не менее 6 месяцев [22], однако признается, что отсутствие каких-либо признаков ответа в течение первых четырех недель служит достоверным предиктором дальнейшей неэффективности лечения этими средствами [7]. Отсутствие эффекта от препаратов, влияющих на моноаминергическую нейротрансмиссию, может указывать на то, что гипотеза о ее нарушении как о ключевом механизме возникновения ГТР не является единственно возможной. На этом фоне можно предположить, что другие патофизиологические факторы могут быть вовлечены в патогенез ГТР, но обоснование альтернативных патофизиологических механизмов ГТР остается недостаточным.

Наконец, помимо недостаточной эффективности в исследованиях у пациентов с ГТР обнаруживается относительно низкая приверженность терапии с более высокой частотой досрочного прекращения лечения из-за нежелательных явлений (НЯ), включающих сексуальную дисфункцию для СИОЗС и СИОЗСН [26], тошноту и головокружение для прегабалина [27].

Таким образом, разработка новых методов терапии ГТР, основанная на современных представлениях о патогенезе этого расстройства, является важной задачей. В настоящем обзоре приведены современные данные о факторах патогенеза ГТР, которые могут объяснять механизм действия агомелатина.

Методы

Поиск и анализ публикации из баз данных PubMed и eLIBRARY.RU за 2019–2025 гг. по ключевым словам «генерализованное тревожное расстройство» и «патогенез», «генерализованное тревожное расстройство» и «патофизиология», «генерализованное тревожное расстройство» и «фармакогенетика», «генерализованное тревожное расстройство» и «нейровизуализация», «генерализованное тревожное расстройство» и «нейровоспаление», «генерализованное тревожное расстройство» и «лечение», «генерализованное тревожное расстройство» и «агомелатин» (generalized anxiety disorder, pathogenesis,

pathophysiology, pharmacogenetics, neuroimaging, neuroinflammation, treatment, agomelatine). Из 248 публикаций отобрано 52 публикации, посвященные изучению патогенеза ГТР, а также 3 метаанализа, включающих данные об эффективности и переносимости агомелатина при лечении ГТР.

Фармакогенетические исследования при ГТР

Для выяснения закономерностей генетических ассоциаций при ГТР применяются два основных подхода. Используется методология поисков полигенных ассоциаций (от англ. *Genome wide association studies*, GWAS), при которых изучается большое количество образцов без априорного отбора генов риска, либо основанные на гипотезах исследования фокусируются на генах-кандидатах, которые ранее были признаны имеющими специфическое значение для клинической картины ГТР или оценки эффективности различных препаратов.

В масштабном независимом исследовании GWAS при ГТР, включавшем более 200 000 образцов [28], авторы определяют новые значимые геномные ассоциации, влияющие на показатель выраженности тревоги (по шкале ГТР-2) вблизи локусов генов, участвующих в глобальной регуляции экспрессии генов *SATB1* и альфа-рецептора эстрогена *ESR1*. Кроме того, исследователи выявляют локус *MAD1L1*, который был ранее идентифицирован в исследованиях GWAS при биполярном расстройстве и шизофрении, и высказывают предположение, что такая находка служит аргументом в пользу молекулярной основы коморбидности.

По данным еще одного исследования GWAS [29], интеграция его результатов и функциональных геномных данных может улучшить понимание генетического влияния на промежуточные молекулярные фенотипы, такие как уровень экспрессии генов и, таким образом, открыть возможность для поиска лекарственных мишеней для лечения ГТР путем перефилирования препаратов. Авторы использовали сводную статистику GWAS для определения предполагаемых генов, ассоциированных с тревожностью, с помощью MAGMA (от англ. *Multi-marker Analysis of GenoMic Annotation* — вычислительный инструмент, используемый для анализа данных GWAS и выявления ассоциаций на уровне генов с признаками) и анализа колокализации. Было проведено транскриптомное исследование ассоциаций для выявления генов с дифференциальными генетически регулируемыми уровнями экспрессии генов в тканях мозга человека. Эти гены были интегрированы с большой базой данных экспрессии лекарственных генов (ConnectivityMap) [30], что позволило обнаружить 64 предполагаемых гена, связанных с тревогой. Лекарственные механизмы агонистов адренергических рецепторов, агонистов сигма-рецепторов и генов-мишеней агонистов глутаматных рецепторов оказывали противоположное влияние на сигнатуру экспрессии генов, связанную с тревогой. По мнению авторов, исследование демонстрирует генетические

связи между новыми кандидатами в лекарственные препараты, что может способствовать развитию терапии тревоги.

В одном из исследований, направленном на поиск генов-кандидатов [31], проведен биоинформационный анализ с использованием сигнатур экспрессии генов панели основных биомаркеров высокой тревожности. Биомаркерами с наилучшей общей доказательной базой оказались *GAD1*, *NTRK3*, *ADRA2A*, *FZD10*, *GRK4* и *SLC6A4*. Поиск позволяет выявить новые потенциальные терапевтические средства для лечения тревожности, такие как антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов пиренперон, агонист периферических опиоидных рецепторов лоперамид и антиаритмический препарат дизопирамид, женский половой гормон эстрадиол. Выявлены доказательства «участия» указанных биомаркеров тревоги в манифестации других психических расстройств (депрессии — 83 %, алкоголизма — 72 %, шизофрении — 50 % и биполярных расстройств — 44 %).

В других исследованиях, использующих подход «ген-кандидат» в сочетании с нейровизуализацией и физиологическими показателями, получены убедительные доказательства о наличии генов предрасположенности к ГТР в рамках серотонинергической и катехоламинергической систем (*5-HTT*, *5-HT1A*, *MAOA*), а также гена *BDNF*. Фармакогенетические подходы к терапии СИОЗС и СИОЗСН указывают на потенциально прогностическую роль серотонинергических генов-кандидатов (*5-HTT*, *5-HT2A*), а также генов *COMT* и *CRHR1* [32].

В целом ожидается, что данное направление исследований поможет выявить нейробиологические маркеры риска развития ГТР и реакции на лечение для применения профилактических и индивидуализированных терапевтических подходов, а также окажет значимое влияние на поиск новых препаратов для терапии ГТР.

Нейровизуализационные исследования при ГТР

Морфологические изменения в мозге при ГТР продолжают служить важной мишенью нейровизуализационных исследований. Однако полученные данные до настоящего времени остаются противоречивыми. Согласно результатам ряда исследований наиболее часто у пациентов с ГТР выявляется увеличение объема серого вещества в миндале и префронтальной коре головного мозга, сопровождающееся уменьшением объема серого вещества в гиппокампе и в билатеральных субрегионах A243cd поясной извилины [33–35]. По результатам других исследований, клиническая картина ГТР связана с изменением толщины орбитофронтальной коры как в сторону уменьшения [36], так и в сторону увеличения [37] по сравнению со здоровыми добровольцами. Другие авторы указывают на роль изменений толщины коры других областей мозга: теменной [38] и височной [39]. Отмеченные противоречия могут быть связаны с методологическими различиями, малыми размерами и клинической гетерогенностью выборки.

С целью получения более достоверных результатов был проведен крупный метаанализ данных 4019 участников (1020 с диагнозом ГТР и 2999 здоровых лиц), собранных в 28 исследовательских центрах США, Европы и Бразилии (проект ENIGMA) [40]. Анализ учитывал влияние возраста и пола на морфометрию мозга. Согласно полученным результатам, не было обнаружено значимых различий в структуре мозга между группами. Единственным исключением стало увеличение объема правого вентрального диэнцефалона у мужчин с ГТР. Однако, несмотря на наличие этих изменений, не было установлено прямой связи между структурными изменениями головного мозга и клиническими проявлениями ГТР. Такие результаты могут означать как отсутствие значимой роли морфологических изменений головного мозга при ГТР [40], так и то, что связь между толщиной коры и ГТР может быть лучше отражена с помощью комплексных методов, исследующих не только простые линейные ассоциации [41].

Иммунная гипотеза

Дисрегуляция иммунной системы рассматривается в качестве важного патофизиологического фактора развития ГТР [42, 43]. По данным ряда исследований, воспалительные цитокины могут изменять нейропластичность и функции нейронов, что может приводить к нарушению обработки информации и повышению уровня тревоги [27].

В других публикациях указывается на то, что клетки микроглии, играющие ключевую роль в нейровоспалении, также могут быть связаны с манифестацией и персистенцией ГТР. Так, дисфункция микроглии может привести к хроническому воспалению в центральной нервной системе и способствовать поддержанию симптомов тревоги [44].

К настоящему времени проведено множество исследований, в которых сообщается, что в периферической крови пациентов с ГТР значительно повышен уровень С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1, IL-6, TNF- α и др.) по сравнению со здоровыми людьми [29, 45, 46]. В метаанализе, включавшем 14 исследований с участием 1718 пациентов, оценены корреляции между уровнем 16 провоспалительных цитокинов и ГТР [47]. Выявлены значительно повышенные уровни С-реактивного белка, интерферона- γ и фактора некроза опухолей- α по сравнению с контрольной группой в двух или более работах; еще 10 провоспалительных цитокинов значительно повышены при ГТР по крайней мере в одном исследовании.

Однако в 6 из 14 исследований не обнаружено различий хотя бы в одном цитокине. Сходные противоречивые данные получены и в других исследованиях [48, 49]. Так, в публикации L. Gandarella и соавторов [49] снижение уровня тревоги у пациентов с ГТР на фоне психотерапевтического лечения не сопровождается ни снижением уровней провоспалительных маркеров IL-1 β , IL-6, TNF- α и С-реактивного белка, ни повышением уровней противовоспалительных маркеров IL-4 и IL-10. Такая неоднозначность результатов, по мнению некоторых исследователей, может быть следствием различной методологии отбора

проб (без учета суточных колебаний уровня цитокинов, зависимости от приема пищи) [49]. Также среди факторов, способных повлиять на результат исследования цитокинов при ГТР, разные ученые называют выраженную разницу индекса массы тела пациентов, психотропных препаратов, наличие коморбидной депрессии и/или соматического заболевания [48, 49].

Несмотря на противоречивые результаты исследований, во многих публикациях выдвигается гипотеза о возможности использования провоспалительных цитокинов в качестве диагностических биомаркеров, позволяющих осуществить раннюю диагностику ГТР, оценку степени тяжести тревоги [24], а также прогнозирование терапевтического ответа на лекарственные препараты [45, 46].

Альтернативно, в работе J. Lu и соавторов [50] роль маркеров ГТР отводится клеткам периферической иммунной системы. С помощью методов машинного обучения в исследовании была проведена оценка периферических иммунных параметров и подмножеств лимфоцитов у пациентов с ГТР по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы. Уровни нейтрофилов, моноцитов и системного иммуно-воспалительного индекса были значительно повышены у пациентов с ГТР. Количество и пропорциональное соотношение иммунных клеток, включая CD3⁺CD4⁺ Т-клетки, CD3⁺CD8⁺ Т-клетки, CD19⁺ В-клетки и CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NK-клетки, также значительно отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Точность прогнозирования при оценке изменений этих подмножеств лимфоцитов у пациентов с ГТР составляла 95,00 \pm 2,04 %. Авторы [50] пришли к выводу о том, что подмножества лимфоцитов, в частности CD3⁺CD4⁺ Т-клетки могут служить нейровоспалительными биомаркерами для диагностики ГТР, а также являться потенциальными терапевтическими мишенями.

Сходные представления о потенциальной возможности использования в качестве мишеней для терапевтического воздействия звеньев иммунной системы приведены в работе A. Mamun-Or-Rashid и соавторов [24]. По данным исследователей, достоверное повышение концентраций IL-23A и IL-17A в крови пациентов с ГТР свидетельствует об участии этой иммунной оси в патогенезе ГТР и позволяет рассматривать возможность разработки препаратов, направленных на растворимый цитокиновый белок IL-17A/IL-23A или на сигнальный путь рецептора IL-23A (по аналогии с уже существующими анти-IL-17A и анти-IL-23A моноклональными антителами, используемыми для лечения различных аутоиммунных заболеваний), в качестве патогенетического средства терапии ГТР.

На сегодняшний день проведено только одно рандомизированное клиническое исследование, посвященное изучению эффекта специфического противовоспалительного лечения при ГТР. Авторы [51] сравнивают адьювантную терапию симвастатином (20 мг/сут) с приемом пациентами с ГТР плацебо на фоне терапии СИОЗС в течение 8 недель. Ранее было доказано, что статины снижают выработку фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерферона гамма (IFN γ) в стимулированных Т-лимфоцитах и подавляют иммунный ответ Т-хелперных клеток (Th-1),

а также снижают уровень С-реактивного белка, индуцированного циркулирующим интерлейкином 6 (ИЛ-6) [52]. Однако в группе симвастатина не отмечено существенной разницы в выраженности симптомов тревоги (оценка по шкале Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A)).

Таким образом, очевидно, что необходимы дальнейшие исследования в области иммунологии ГТР с целью получения более однозначных результатов изучения роли иммунной системы в патогенезе ГТР, а также определения специфических для ГТР маркеров и их использования в практической деятельности.

Агомелатин в терапии ГТР

По данным ряда исследований, анксиолитическая эффективность агомелатина может объясняться противовоспалительными, иммуномодулирующими и антицитокиновыми свойствами [53–55]. Агомелатин снижает выработку интерлейкина-1-бета (IL-1-β), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) и угнетает активность NLRP3 инфламмосом, индуцирует аутологичные процессы, препятствует развитию макрофагов и клеток микроглии, уменьшает апоптоз клеток за счет влияния на NF-каппа-сигнальный каскад [56, 57].

Механизм действия агомелатина полностью отличен от остальных препаратов, используемых для лечения ГТР. Являясь агонистом мелатониновых M1/M2-рецепторов и антагонистом 5-HT2C-рецепторов, он не распознает сайты обратного захвата моноаминов, не взаимодействует ни с орто-, ни с аллостерическими сайтами на рецепторах ГАМК_A, не связывается с габапентин-чувствительной альфа-2/дельта-субъединицей потенциалзависимых каналов Ca²⁺, лишен сродства к рецепторам 5-HT1A [53]. Указанные особенности позволяют агомелатину эффективно купировать проявления тревоги и нарушения сна при ГТР, сохраняя при этом благоприятный профиль переносимости.

Высокая эффективность и хорошая переносимость агомелатина при лечении ГТР доказана результатами нескольких метаанализов. Так, в исследовании [58], включающем 669 пациентов, в группе агомелатина наблюдается значимое снижение общего балла по HAM-A на 12-й неделе по сравнению с группой плацебо: $6,30 \pm 2,51$, $p = 0,012$. Также обнаружены значимые различия в отношении ответа на терапию (67,1 % пациентов в группе агомелатина по сравнению с 32,5 % пациентов в группе плацебо) и достижения ремиссии (38,8 % пациентов в группе агомелатина по сравнению с 17,3 % пациентов в группе плацебо). Значимо отличаются в пользу группы агомелатина показатели функционального ответа на терапию (79,1 % пациентов из группы агомелатина, по сравнению с 43,2 % пациентов из группы плацебо) и функциональной ремиссии (55,2 % пациентов из группы агомелатина по сравнению с 25,4 % пациентов из группы плацебо) по шкале Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) на 12-й неделе лечения. Показатели переносимости и безопасности (частота нежелательных явлений (НЯ)) сопоставимы в группе агомелатина и плацебо.

В систематический обзор и сетевой метаанализ двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [59] включено 32 исследования, в которых приняли участие 13 338 человек с диагнозом ГТР по критериям DSM-IV. В исследованиях оценивали 11 препаратов. По частоте ремиссии агомелатин, дулоксетин, эсциталопрам, пароксетин, венлафаксин и кветиапин превзошли плацебо. По переносимости сертралин, агомелатин, вортиоксетин и прегабалин оказались сопоставимы с плацебо. Авторы делают вывод о том, что из всех перечисленных препаратов только агомелатин демонстрирует лучшие показатели достижения ремиссии при относительно хорошей переносимости.

В опубликованном в 2025 году систематическом обзоре литературы [60] оценивается эффективность и переносимость агомелатина по сравнению с утвержденными препаратами для лечения ГТР у взрослых пациентов. Исходы ремиссии (20 включенных исследований) и прекращения лечения из-за НЯ (22 включенных исследования) проанализированы с помощью сетевого метаанализа. Статистически значимая разница в частоте ремиссии наблюдается между агомелатином и прегабалином [отношение шансов (ОР), 2,22; 95%-ный доверительный интервал 1,19–4,21]. Для других компараторов результаты незначимы, однако все точечные оценки были в пользу агомелатина. Аналогичным образом, в случае прекращения приема препарата по причине НЯ точечные оценки оказываются в пользу агомелатина, что свидетельствует о его хорошей переносимости. Вероятность того, что агомелатин имеет самый высокий показатель ремиссии и самый низкий показатель прекращения терапии по причине НЯ, составила 67 и 68 % соответственно. Авторы делают заключение о том, что исходя из продемонстрированной эффективности и переносимости, агомелатин можно рассматривать в качестве препарата выбора для лечения ГТР.

Доказанная эффективность агомелатина при лечении ГТР в сочетании с хорошей переносимостью позволила включить его в клинические рекомендации по лечению ГТР 2024–2026 гг. в качестве препарата первой линии [61].

Заключение

Актуальность изучения новых подходов к терапии ГТР диктуется широкой распространенностью расстройства, его негативным влиянием на качество жизни, а также недостаточной эффективностью препаратов, традиционно используемых для его лечения. Значительное количество исследований в области фармакогенетики, морфологии и иммунологии ГТР демонстрируют неоднозначные результаты. Необходимо продолжить изучение процессов, лежащих в основе патогенеза ГТР, с целью поиска новых подходов к терапии этого расстройства. Высокая эффективность и хорошая переносимость агомелатина при лечении ГТР, а также низкая частота досрочного прекращения лечения из-за НЯ доказаны результатами метаанализов. Указанные свойства позволяют обоснованно использовать агомелатин в качестве препарата первой линии при лечении ГТР.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates. – Geneva: WHO–2017. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates> (дата обращения 03.06.2025).
- Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T. et al. The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980–2013 // *Int J Epidemiol.* – 2014. – Vol. 43 (2). – Pp. 476–493. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
- Remes O., Brayne C., van der Linde R. et al. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations // *Brain Behav.* – 2016. – Vol. 6 (7). – e00497. – <https://doi.org/10.1002/brb3.497>
- Mohammadi M.R., Pourdehghan P., Mostafavi S.A. et al. Generalized anxiety disorder: prevalence, predictors, and comorbidity in children and adolescents // *J Anxiety Disord.* – 2020. – Vol. 73. – Art. 102234. – <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102234>
- Weisberg R. Overview of generalized anxiety disorder: Epidemiology, presentation, and course // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 4–9.
- Ruscio A.M., Hallion L.S., Lim C.C.W. et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (5). – Pp. 465–475. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0056>
- Fagan H.A., Baldwin D.S. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: Current practice and future directions // *Expert Rev Neurother.* – 2023. – Vol. 23 (6). – Pp. 535–548. – <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2211767>
- Strawn J.R., Geraciotti L., Rajdev N. et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: An evidence-based treatment review // *Expert Opin Pharmacother.* – 2018. – Vol. 19 (10). – Pp. 1057–1070. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>
- Witcher H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15 (4). – Pp. 357–376.
- Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 2. – С. 2–15.
- Демчева Н.К., Яздовская А.В., Сидорчук О.В. и др. Эпидемиологические показатели и показатели деятельности психиатрических служб в Российской Федерации (2005–2013 гг.): статистический справочник. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2015. – 572 с.
- Li X.J., He Y.L., Ma H. et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in Chinese gastroenterological outpatients // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18 (20). – Pp. 2561–2568. – <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i20.2561>
- Fava G.A., Porcelli P., Rafanelli C. et al. The spectrum of anxiety disorders in the medically ill // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71 (7). – Pp. 910–914. – <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06000blu>
- Sideeq K., Ayub T., Nazir U. Prevalence of generalized anxiety disorder among the patients attending a peripheral health center in Kashmir Valley // *J Med Sci Clin Res.* – 2017. – Vol. 5. – Pp. 26478–26481.
- JyothiKantipudi S., Kannan G.K., Viswanathan S. et al. Antenatal depression and generalized anxiety disorder in a tertiary hospital in South India // *Indian J Psychol Med.* – 2020. – Vol. 42 (6). – Pp. 513–518. – <https://doi.org/10.1177/0253717620928440>
- Revicki D.A., Travers K., Wyrwich K.W. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 140 (2). – Pp. 103–112. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.014>
- Bentley K.H., Franklin J.C., Ribeiro J.D. et al. Anxiety and its disorders as risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analytic review // *Clin Psychol Rev.* – 2016. – Vol. 43. – Pp. 30–46. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.008>
- Norton P.J., Temple S.R., Pettit J.W. Suicidal ideation and anxiety disorders: Elevated risk or artifact of comorbid depression? // *J Behav Ther Exp Psychiatry.* – 2008. – Vol. 39 (4). – Pp. 515–525. – <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.10.010>
- Медведев В.Э. Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 4. – С. 55–65. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.47.73.006>
- Костюкова Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство: основы диагностики, терапии и специфические для России проблемы // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 2. – С. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства // *Современная терапия психических расстройств.* – 2015. – № 2. – С. 24–28. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство // Российское общество психиатров. – 2021–2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/457_2 (дата обращения 12.03.2024).
- Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 28 (5). – Pp. 403–439. – <https://doi.org/10.1177/0269881114525674>
- Mamun-Or-Rashid, Roknuzzaman A.S.M., Sarker R. et al. Altered serum interleukin-17A and interleukin-23A levels may be associated with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14 (1). – Art. 15097. – <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66131-9>
- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates. – Geneva: WHO–2017. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates> (дата обращения 03.06.2025).
- Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T. et al. The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980–2013 // *Int J Epidemiol.* – 2014. – Vol. 43 (2). – Pp. 476–493. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
- Remes O., Brayne C., van der Linde R. et al. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations // *Brain Behav.* – 2016. – Vol. 6 (7). – e00497. – <https://doi.org/10.1002/brb3.497>
- Mohammadi M.R., Pourdehghan P., Pourdehghan P., Mostafavi S.A. et al. Generalized anxiety disorder: prevalence, predictors, and comorbidity in children and adolescents // *J Anxiety Disord.* – 2020. – Vol. 73. – Art. 102234. – <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102234>
- Weisberg R. Overview of generalized anxiety disorder: Epidemiology, presentation, and course // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 4–9.
- Ruscio A.M., Hallion L.S., Lim C.C.W. et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (5). – Pp. 465–475. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0056>
- Fagan H.A., Baldwin D.S. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: Current practice and future directions // *Expert Rev Neurother.* – 2023. – Vol. 23 (6). – Pp. 535–548. – <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2211767>
- Strawn J.R., Geraciotti L., Rajdev N. et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: An evidence-based treatment review // *Expert Opin Pharmacother.* – 2018. – Vol. 19 (10). – Pp. 1057–1070. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>
- Witcher H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15 (4). – Pp. 357–376.
- Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 2. – С. 2–15.
- Demcheva N.K., Jazdovskaja A.V., Sidorjuk O.V. и др. Эпидемиологические показатели и показатели деятельности психиатрических служб в Российской Федерации (2005–2013 гг.): статистический справочник. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2015. – 572 с.
- Li X.J., He Y.L., Ma H. et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in Chinese gastroenterological outpatients // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18 (20). – Pp. 2561–2568. – <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i20.2561>
- Fava G.A., Porcelli P., Rafanelli C. et al. The spectrum of anxiety disorders in the medically ill // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71 (7). – Pp. 910–914. – <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06000blu>
- Sideeq K., Ayub T., Nazir U. Prevalence of generalized anxiety disorder among the patients attending a peripheral health center in Kashmir Valley // *J Med Sci Clin Res.* – 2017. – Vol. 5. – Pp. 26478–26481.
- JyothiKantipudi S., Kannan G.K., Viswanathan S. et al. Antenatal depression and generalized anxiety disorder in a tertiary hospital in South India // *Indian J Psychol Med.* – 2020. – Vol. 42 (6). – Pp. 513–518. – <https://doi.org/10.1177/0253717620928440>
- Revicki D.A., Travers K., Wyrwich K.W. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 140 (2). – Pp. 103–112. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.014>
- Bentley K.H., Franklin J.C., Ribeiro J.D. et al. Anxiety and its disorders as risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analytic review // *Clin Psychol Rev.* – 2016. – Vol. 43. – Pp. 30–46. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.008>
- Norton P.J., Temple S.R., Pettit J.W. Suicidal ideation and anxiety disorders: Elevated risk or artifact of comorbid depression? // *J Behav Ther Exp Psychiatry.* – 2008. – Vol. 39 (4). – Pp. 515–525. – <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.10.010>
- Medvedev V.Je. Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 4. – С. 55–65. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.47.73.006>
- Kostjukova E.G. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo: osnovy diagnostiki, terapii i specificheskie dlja Rossii problemy // *Sovremennaa Terapiia Psichiceskih Rasstrojstv.* – 2024. – № 2. – С. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Mosolov S.N., Alfimov P.V. Algoritm biologiceskoj terapii generalizovannogo trevozhnoogo rasstrojstva // *Sovremennaa Terapiia Psichiceskih Rasstrojstv.* – 2015. – № 2. – С. 24–28. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Klinicheskie rekomendacii. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo // Rossijskoe obshhestvo psihatrov. – 2021–2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/457_2 (дата обращения 12.03.2024).
- Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 28 (5). – Pp. 403–439. – <https://doi.org/10.1177/0269881114525674>
- Mamun-Or-Rashid, Roknuzzaman A.S.M., Sarker R. et al. Altered serum interleukin-17A and interleukin-23A levels may be associated with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14 (1). – Art. 15097. – <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66131-9>

25. Ansara E.D. Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder // *Ment Health Clin.* – 2020. – Vol. 5 (6). – Pp. 326–334. – <https://doi.org/10.9740/mhc.2020.11.326>
26. Салахова А.И., Ягубов М.И. Сексуальная дисфункция при применении антидепрессантов у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами (алгоритм ведения и коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 2. – С. 56–67. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>
27. Zhang Z. A comprehensive overview on the generalized anxiety disorder: Etiology and treatment // *SHS Web Conf.* – 2024. – Vol. 193. – Art. 03008. – <https://doi.org/10.1051/shsconf/202419303008>
28. Levey D.F., Gelernter J., Polimanti R. et al. Reproducible genetic risk loci for anxiety: Results from approximately 200,000 participants in the million veteran program // *Am J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 177. – Pp. 223–232. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030256>
29. Woodward D.J., Thorp J.G., Akosile W. et al. Identification of drug repurposing candidates for the treatment of anxiety: A genetic approach // *Psychiatry Res.* – 2023. – Vol. 326. – Art. 115343. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115343>
30. Lamb J., Crawford E.D., Peck D. et al. The Connectivity map: Using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease // *Science.* – 2006. – Vol. 313. – Pp. 1929–1935. – <https://doi.org/10.1126/science.1132939>
31. Roseberry K., Le-Niculescu H., Levey D.F. et al. Towards precision medicine for anxiety disorders: Objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs // *Mol Psychiatry.* – 2023. – Vol. 28(7). – Pp. 2894–2912. – <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01998-0>
32. He Q., Shen Z., Ren L. et al. The association of catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 polymorphisms and generalized anxiety disorder in the Chinese Han population // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2020. – Vol. 13 (7). – Pp. 1712–1719.
33. Liu H., Hao Z., Gou S. et al. Grey matter structural alterations in anxiety disorders: A voxel-based meta-analysis // *Brain Imaging Behav.* – 2024. – Vol. 18 (2). – Pp. 456–474. – <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00842-x>
34. Shan X., Yan H., Li H. et al. Abnormal causal connectivity of prefrontal-limbic circuit by structural deficits in drug-naïve anxiety disorders // *J Psychiatr Res.* – 2023. – Vol. 163. – Pp. 14–23. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.05.010>
35. Schienle A., Wabnegger A. Chapter 8- structural and functional neuroanatomy of generalized anxiety disorder // Gerlach A., Gloster A. (ed.) *Generalized anxiety disorder and worrying: a comprehensive handbook for clinicians and researchers.* – Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, 2020. – Pp. 151–171.
36. Carnevali L., Mancini M., Koenig J. et al. Cortical morphometric predictors of autonomic dysfunction in generalized anxiety disorder // *Auton Neurosci.* – 2019. – Vol. 217. – Pp. 41–48. – <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.01.001>
37. Maggioni E., Delvecchio G., Grottaroli M. et al. Common and different neural markers in major depression and anxiety disorders: A pilot structural magnetic resonance imaging study // *Psychiatry Res.: Neuroimaging.* – 2019. – Vol. 290. – Pp. 42–50. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.06.006>
38. Sobral M., Morgado S., Moreira H. et al. Association between cortical thickness and anxiety measures: A scoping review // *Psychiatry Res.: Neuroimaging.* – 2022. – Vol. 319. – Art. 111423. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.111423>
39. Dobson E.T., Croarkin P.E., Schroeder H.K. et al. Bridging anxiety and depression: A network approach in anxious adolescents // *J Affect Disord.* – 2021. – Vol. 280. – Pp. 305–314. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.027>
40. Harrewijn A., Cardinale E.M., Groenewold N.A. et al. Cortical and subcortical brain structure in generalized anxiety disorder: Findings from 28 research sites in the ENIGMA-Anxiety Working Group // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 502. – <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01622-1>
41. Yoo C., Kim M.J. Topographical similarity of cortical thickness represents generalized anxiety symptoms in adolescence. *Brain Res Bull.* 2023 Oct 1;202:110728. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.110728. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37558098.
42. Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments // *Neuron.* – 2019. – Vol. 102 (1). – Pp. 75–90. – <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
43. Nagy E.E., Frigy A., Szasz J.A. et al. Neuroinflammation and microglia/macrophage phenotype modulate the molecular background of post-stroke depression: A literature review // *Exp Ther Med.* – 2020. – Vol. 20 (3). – Pp. 2510–2523. – <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8933>
44. Troubat R., Barone P., Leman S. et al. Neuroinflammation and depression: a review // *Eur J Neurosci.* – 2021. – Vol. 53 (1). – Pp. 151–171. – <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
45. Lu H., Yang Q., Zhang Y. The relation of common inflammatory cytokines with anxiety and depression and their values in estimating cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients // *J Clin Lab Anal.* – 2022. – Vol. 36 (6). – e24404. – <https://doi.org/10.1002/jcla.24404>
46. Sarmin N., Roknuzzaman A.S.M., Sarker R. et al. Association of interleukin-2 and interleukin-10 with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder: A case-control study // *BMC Psychiatry.* – 2024. – Vol. 24 (1). – Art. 462. – <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05911-z>
47. Costello H., Gould R.L., Abrol E. et al. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalized anxiety disorder // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9 (7). – e027925. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027925>
25. Ansara E.D. Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder // *Ment Health Clin.* – 2020. – Vol. 5 (6). – Pp. 326–334. – <https://doi.org/10.9740/mhc.2020.11.326>
26. Salahova A.I., Jagubov M.I. Seksual'naja disfunkcija pri primenenii antidepressantov u pacientov s trevozhnymi i depressivnymi rasstrojstvami (algoritm vedenija i korrekcii) // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2024. – № 2. – S. 56–67. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>
27. Zhang Z. A comprehensive overview on the generalized anxiety disorder: Etiology and treatment // *SHS Web Conf.* – 2024. – Vol. 193. – Art. 03008. – <https://doi.org/10.1051/shsconf/202419303008>
28. Levey D.F., Gelernter J., Polimanti R. et al. Reproducible genetic risk loci for anxiety: Results from approximately 200,000 participants in the million veteran program // *Am J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 177. – Pp. 223–232. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030256>
29. Woodward D.J., Thorp J.G., Akosile W. et al. Identification of drug repurposing candidates for the treatment of anxiety: A genetic approach // *Psychiatry Res.* – 2023. – Vol. 326. – Art. 115343. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115343>
30. Lamb J., Crawford E.D., Peck D. et al. The Connectivity map: Using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease // *Science.* – 2006. – Vol. 313. – Pp. 1929–1935. – <https://doi.org/10.1126/science.1132939>
31. Roseberry K., Le-Niculescu H., Levey D.F. et al. Towards precision medicine for anxiety disorders: Objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs // *Mol Psychiatry.* – 2023. – Vol. 28(7). – Pp. 2894–2912. – <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01998-0>
32. He Q., Shen Z., Ren L. et al. The association of catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 polymorphisms and generalized anxiety disorder in the Chinese Han population // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2020. – Vol. 13 (7). – Pp. 1712–1719.
33. Liu H., Hao Z., Gou S. et al. Grey matter structural alterations in anxiety disorders: A voxel-based meta-analysis // *Brain Imaging Behav.* – 2024. – Vol. 18 (2). – Pp. 456–474. – <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00842-x>
34. Shan X., Yan H., Li H. et al. Abnormal causal connectivity of prefrontal-limbic circuit by structural deficits in drug-naïve anxiety disorders // *J Psychiatr Res.* – 2023. – Vol. 163. – Pp. 14–23. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.05.010>
35. Schienle A., Wabnegger A. Chapter 8- structural and functional neuroanatomy of generalized anxiety disorder // Gerlach A., Gloster A. (ed.) *Generalized anxiety disorder and worrying: a comprehensive handbook for clinicians and researchers.* – Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, 2020. – Pp. 151–171.
36. Carnevali L., Mancini M., Koenig J. et al. Cortical morphometric predictors of autonomic dysfunction in generalized anxiety disorder // *Auton Neurosci.* – 2019. – Vol. 217. – Pp. 41–48. – <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.01.001>
37. Maggioni E., Delvecchio G., Grottaroli M. et al. Common and different neural markers in major depression and anxiety disorders: A pilot structural magnetic resonance imaging study // *Psychiatry Res.: Neuroimaging.* – 2019. – Vol. 290. – Pp. 42–50. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.06.006>
38. Sobral M., Morgado S., Moreira H. et al. Association between cortical thickness and anxiety measures: A scoping review // *Psychiatry Res.: Neuroimaging.* – 2022. – Vol. 319. – Art. 111423. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.111423>
39. Dobson E.T., Croarkin P.E., Schroeder H.K. et al. Bridging anxiety and depression: A network approach in anxious adolescents // *J Affect Disord.* – 2021. – Vol. 280. – Pp. 305–314. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.027>
40. Harrewijn A., Cardinale E.M., Groenewold N.A. et al. Cortical and subcortical brain structure in generalized anxiety disorder: Findings from 28 research sites in the ENIGMA-Anxiety Working Group // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 502. – <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01622-1>
41. Yoo C., Kim M.J. Topographical similarity of cortical thickness represents generalized anxiety symptoms in adolescence. *Brain Res Bull.* 2023 Oct 1;202:110728. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.110728. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37558098.
42. Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments // *Neuron.* – 2019. – Vol. 102 (1). – Pp. 75–90. – <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
43. Nagy E.E., Frigy A., Szasz J.A. et al. Neuroinflammation and microglia/macrophage phenotype modulate the molecular background of post-stroke depression: A literature review // *Exp Ther Med.* – 2020. – Vol. 20 (3). – Pp. 2510–2523. – <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8933>
44. Troubat R., Barone P., Leman S. et al. Neuroinflammation and depression: a review // *Eur J Neurosci.* – 2021. – Vol. 53 (1). – Pp. 151–171. – <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
45. Lu H., Yang Q., Zhang Y. The relation of common inflammatory cytokines with anxiety and depression and their values in estimating cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients // *J Clin Lab Anal.* – 2022. – Vol. 36 (6). – e24404. – <https://doi.org/10.1002/jcla.24404>
46. Sarmin N., Roknuzzaman A.S.M., Sarker R. et al. Association of interleukin-2 and interleukin-10 with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder: A case-control study // *BMC Psychiatry.* – 2024. – Vol. 24 (1). – Art. 462. – <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05911-z>
47. Costello H., Gould R.L., Abrol E. et al. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalized anxiety disorder // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9 (7). – e027925. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027925>

48. Shen Z., Cui L., Mou S. et al. Combining S100B and cytokines as neuro-inflammatory biomarkers for diagnosing generalized anxiety disorder: A proof-of-concept study based on machine learning // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 881241. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.881241>
49. Gandarela L., de A. Sampaio T.P., Marçal L. et al. Inflammatory markers changes following acceptance-based behavioral psychotherapy in generalized anxiety disorder patients: Evidence from a randomized controlled trial // *Brain Behav Immun Health*. – 2024. – Vol. 38. – Art. 100779. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100779>
50. Lu J., Liang W., Cui L. et al. Identifying neuro-inflammatory biomarkers of generalized anxiety disorder from lymphocyte subsets based on machine learning approaches // *Neuropsychobiology*. – 2025. – Vol. 84 (2). – Pp. 74–85. – <https://doi.org/10.1159/000543646>
51. Mirzaei E., Mirjalili M., Jahangard L. et al. Influence of simvastatin as augmentative therapy in the treatment of generalized anxiety disorder: A pilot randomized, placebo-controlled study // *Neuropsychobiology*. – 2021. – Vol. 80. – Pp. 242–252. <https://doi.org/10.1159/000510853>
52. Kim S.-W., Kang H.-J., Jhon M. et al. Statins and inflammation: New therapeutic opportunities in psychiatry // *Front Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 103. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00103>
53. Millan M.J. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: Focus on its distinctive mechanism of action // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 20451253221105128. – <https://doi.org/10.1177/20451253221105128>
54. Gupta K., Gupta R., Bhatia M.S. et al. Effect of agomelatine and fluoxetine on HAM-D score, serum brain-derived neurotrophic factor, and tumor necrosis factor- α level in patients with major depressive disorder with severe depression // *J Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 57 (12). – Pp. 1519–1526. – <https://doi.org/10.1002/jcph.963>
55. Медведев В.Э., Боголепова А.Н., Морозов Д.П. и др. Антидепрессивная и противотревожная эффективность и переносимость агомелатина при лечении депрессии после перенесенного COVID-19 в повседневной клинической практике (неинтервенционное исследование TELESFOR) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2024. – Т. 16 (6). – С. 61–70. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-61-70>
56. Hyeon J.Y., Choi E.Y., Choe S.H. et al. Agomelatine, a MT1/MT2 melatonergic receptor agonist with serotonin 5-HT2C receptor antagonistic properties, suppresses Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of proinflammatory mediators in murine macrophages // *Arch Oral Biol*. – 2017. – Vol. 82. – Pp. 11–18. – <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.05.015>
57. Kalkman H.O., Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization // *Pharmacol Ther*. – 2016. – Vol. 163. – Pp. 82–93. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.001>
58. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F. et al. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: a meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther*. – 2021. – Vol. 38 (3). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01583-9>
59. Kong W., Deng H., Wan J. et al. Comparative remission rates and tolerability of drugs for generalized anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials // *Front Pharmacol*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 580858. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580858>
60. Hood S.D., Odufowora-Sita O., Briere J.B. et al. Systematic review and network meta-analysis of agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder in adult patients // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2025. – Vol. 40 (2). – Pp. 62–74. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000551>
61. Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство / Российское общество психиатров. – 2024–2026 (19.09.2024). – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457_3 (дата обращения 24.12.2024).
48. Shen Z., Cui L., Mou S. et al. Combining S100B and cytokines as neuro-inflammatory biomarkers for diagnosing generalized anxiety disorder: A proof-of-concept study based on machine learning // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 881241. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.881241>
49. Gandarela L., de A. Sampaio T.P., Marçal L. et al. Inflammatory markers changes following acceptance-based behavioral psychotherapy in generalized anxiety disorder patients: Evidence from a randomized controlled trial // *Brain Behav Immun Health*. – 2024. – Vol. 38. – Art. 100779. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100779>
50. Lu J., Liang W., Cui L. et al. Identifying neuro-inflammatory biomarkers of generalized anxiety disorder from lymphocyte subsets based on machine learning approaches // *Neuropsychobiology*. – 2025. – Vol. 84 (2). – Pp. 74–85. – <https://doi.org/10.1159/000543646>
51. Mirzaei E., Mirjalili M., Jahangard L. et al. Influence of simvastatin as augmentative therapy in the treatment of generalized anxiety disorder: A pilot randomized, placebo-controlled study // *Neuropsychobiology*. – 2021. – Vol. 80. – Pp. 242–252. <https://doi.org/10.1159/000510853>
52. Kim S.-W., Kang H.-J., Jhon M. et al. Statins and inflammation: New therapeutic opportunities in psychiatry // *Front Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 103. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00103>
53. Millan M.J. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: Focus on its distinctive mechanism of action // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 20451253221105128. – <https://doi.org/10.1177/20451253221105128>
54. Gupta K., Gupta R., Bhatia M.S. et al. Effect of agomelatine and fluoxetine on HAM-D score, serum brain-derived neurotrophic factor, and tumor necrosis factor- α level in patients with major depressive disorder with severe depression // *J Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 57 (12). – Pp. 1519–1526. – <https://doi.org/10.1002/jcph.963>
55. Medvedev V.Е., Bogolepova А.Н., Morozov D.Р. и др. Антидепрессивная и противотревожная эффективность и переносимость агомелатина при лечении депрессии после перенесенного COVID-19 в повседневной клинической практике (неинтервенционное исследование TELESFOR) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2024. – Т. 16 (6). – С. 61–70. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-61-70>
56. Hyeon J.Y., Choi E.Y., Choe S.H. et al. Agomelatine, a MT1/MT2 melatonergic receptor agonist with serotonin 5-HT2C receptor antagonistic properties, suppresses Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of proinflammatory mediators in murine macrophages // *Arch Oral Biol*. – 2017. – Vol. 82. – Pp. 11–18. – <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.05.015>
57. Kalkman H.O., Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization // *Pharmacol Ther*. – 2016. – Vol. 163. – Pp. 82–93. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.001>
58. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F. et al. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: a meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther*. – 2021. – Vol. 38 (3). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01583-9>
59. Kong W., Deng H., Wan J. et al. Comparative remission rates and tolerability of drugs for generalized anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials // *Front Pharmacol*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 580858. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580858>
60. Hood S.D., Odufowora-Sita O., Briere J.B. et al. Systematic review and network meta-analysis of agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder in adult patients // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2025. – Vol. 40 (2). – Pp. 62–74. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000551>
61. Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство / Российское общество психиатров. – 2024–2026 (19.09.2024). – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457_3 (дата обращения 24.12.2024).

Ламотриджин и фолиевая кислота при биполярном расстройстве — несовместимая комбинация? Клинические случаи

Т.В. Жилиева^{1, 2}, Т.В. Богданова¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Ламотриджин является антиконвульсантом, широко используемым в схемах лечения различных форм эпилепсии, а также в схемах лечения психических расстройств (при биполярном расстройстве — в качестве терапии первого выбора при лечении биполярной депрессии и для поддерживающей терапии). При этом известно, что противоэпилептические препараты, в том числе ламотриджин, влияют на метаболизм фолатов, поэтому при их применении широко рекомендуется дополнительное назначение фолатов, а именно фолиевой кислоты. В 2016 году в журнале *Lancet Psychiatry* была опубликована статья, авторы которой в результате двойного слепого рандомизированного исследования применения ламотриджина при биполярной депрессии пришли к выводу, что «фолиевая кислота, по-видимому, сводит на нет эффект ламотриджина» (Geddes et al., 2016). Однако дальнейших исследований, посвященных теме взаимодействия фолатов и ламотриджина, в доступной литературе (на май 2025 года) не было обнаружено. До сих пор не проведено ни одного исследования по оценке взаимодействия других форм фолатов, не фолиевой кислоты (например, метилфолата) с ламотриджином. Кроме того, данные о снижении эффекта ламотриджина на фоне приема фолиевой кислоты были получены в выборке пациентов с биполярной депрессией, поэтому результаты исследований Geddes et al. (2016) преждевременно экстраполировать на пациентов с другими психическими и неврологическими расстройствами, поскольку механизмы эффекта ламотриджина могут различаться при разных состояниях. Представленные в статье два клинических случая демонстрируют актуальность дальнейшего изучения возможных нежелательных эффектов взаимодействия ламотриджина с фолиевой кислотой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ламотриджин, фолиевая кислота, метилфолат, биполярное аффективное расстройство

КОНТАКТЫ: Жилиева Татьяна Владимировна, bizet@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-6155-1007

Богданова Татьяна Владимировна, tbgdnv@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-9338-7185

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Жилиева Т.В., Богданова Т.В. Ламотриджин и фолиевая кислота при биполярном расстройстве — несовместимая комбинация? Клинические случаи // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 65–72. — DOI: 10.48612/psych/khh7-grev-1zr9

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lamotrigine and Folic Acid in Bipolar Disorder — An Incompatible Combination? Clinical Cases

T.V. Zhilyaeva^{1, 2}, T.V. Bogdanova¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Lamotrigine is an anticonvulsant widely used in the treatment of various forms of epilepsy, as well as in the treatment of mental disorders (bipolar disorder — as a first-line treatment for bipolar depression and for maintenance therapy). At the same time, antiepileptic drugs, including lamotrigine, are known to affect folate metabolism, so supplementation with folate, namely folic acid, is widely recommended when using them. In 2016, an article was published in the *Lancet Psychiatry* in which the authors concluded, as a result of a double-blind, randomized trial of the use of lamotrigine in bipolar depression, that “folic acid appears to nullify the effect of lamotrigine” (Geddes et al., 2016). However, no further studies on the interaction of folates and lamotrigine were found in the available literature (May 2025); no studies have yet been conducted to assess the interaction of other forms of folates other than folic acid (e.g. methylfolate) with lamotrigine. Moreover, the results on the decrease in the effect of lamotrigine against the background of folic acid intake were obtained in a sample of patients with bipolar depression, so it is premature to extrapolate the data of Geddes et al. (2016) to patients with other mental and neurological disorders, as the mechanisms of action of lamotrigine may vary in different conditions. The two clinical cases presented in this article demonstrate the relevance of further study of possible adverse effects of the interaction of lamotrigine with folic acid.

KEYWORDS: lamotrigine, folic acid, methylfolate, bipolar affective disorder

CONTACTS: Zhilyaeva Tatiana Vladimirovna, bizet@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-6155-1007

Bogdanova Tatiana Vladimirovna, tbgdnv@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-9338-7185

CITATION: Zhilyaeva T.V., Bogdanova T.V. Lamotrigine and folic acid in bipolar disorder — an incompatible combination? Clinical cases // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 2. — Pp. 65–72. — DOI: 10.48612/psych/khh7-grev-1zr9 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Ламотриджин является антиконвульсантом, широко используемым в схемах лечения различных форм эпилепсии, а также психических расстройств (при биполярном расстройстве — в качестве терапии первого выбора при лечении биполярной депрессии и для поддерживающей терапии) [1, 2]. Офф-лейбл ламотриджин применяется в психиатрии для лечения синдрома деперсонализации-дереализации [3, 4], шизоаффективного расстройства [5], пограничного расстройства личности [6], длительного расстройства восприятия, вызванного галлюциногенами [7], резистентного обсессивно-компульсивного расстройства [8] и ряда других состояний [1, 9]; в неврологии — для лечения периферической невропатии, невралгии тройничного нерва, кластерных головных болей, мигрени, нейропатической боли [10–12]. Благоприятный профиль переносимости и относительно малое количество нежелательных эффектов этого препарата по сравнению с другими антиконвульсантами, нормотимиками и психотропными препаратами других классов (отсутствие влияния на вес, когнитивные функции, седации), влияние его на кортикальную нейропластичность и другие патогенетические процессы открывают большие перспективы для дальнейших исследований и расширения показаний для применения этого препарата [13, 14].

В 2016 г. в высокорейтинговом журнале *Lancet Psychiatry* была опубликована статья, авторы которой в результате двойного слепого рандомизированного исследования применения ламотриджина при биполярной депрессии пришли к выводу, что «фолиевая кислота, по-видимому, сводит на нет эффект ламотриджина» [15].

В многочисленных публикациях отмечено, что противозэпилептические препараты (ПЭП) влияют на метаболизм фолатов [16]. Однако число исследований о связи именно ламотриджина с метаболизмом фолатов крайне ограничено [17]. Имеются указания на то, что изначально этот препарат разрабатывался как антагонист фолатов, но этот эффект оказался слабым [18]. В исследовании на животных было показано, что у потомства крыс, получавших ламотриджин в дозах, эквивалентных таковым у людей, наблюдалась пониженная концентрация фолатов [19]. Большинство экспериментальных и клинических исследований о взаимодействии с фолатами посвящено вальпроатам и фенитоину либо оценке ПЭП в целом, применявшихся в реальной клинической практике в комбинации (2 и более ПЭП) [16]. При этом существуют вполне убедительные данные о том, что фолаты могут снижать эффект отдельных ПЭП, а именно фенитоина [20–22]. Аналогичных исследований о других ПЭП не опубликовано, поэтому в некоторых рекомендациях данные, полученные для фенитоина, экстраполируются на другие ПЭП (https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1129-0,1430-0&professional=1).

Тем не менее при применении большинства ПЭП широко рекомендуется дополнительное назначение фолатов, а именно фолиевой кислоты. Особенно это касается вальпроатов, которые и при эпилепсии,

и при биполярном расстройстве иногда назначают в комбинации с ламотриджином. В исследованиях показано, что применение фолиевой кислоты совместно с вальпроатами и другими антиконвульсантами способствует снижению их тератогенного эффекта [23]. Кроме того, фолаты можно применять для аугментации эффекта антидепрессантов при биполярной депрессии и в качестве биодобавки при целом ряде других психических расстройств [24].

Фолиевая кислота входит в состав большинства комплексных поливитаминов, а также добавляется в витаминные премиксы, используемые для обогащения пищевых продуктов в целом ряде стран [25]. Таким образом, большая доля пациентов, принимающих ламотриджин, может подвергнуться случайному или намеренному одновременному приему фолиевой кислоты и снижению эффекта препарата, если результаты и выводы Geddes et al. [15] верны.

В *Lancet Psychiatry* в 2016 году был опубликован ответ (комментарий) на статью Geddes et al. [17]. По мнению авторов ответной публикации, применение фолатов при аффективных расстройствах является важной стратегией дополнения лечения. Кроме того, фолаты снижают риск потенциального тератогенного эффекта ламотриджина, поэтому они предупреждают врачебное сообщество от отказа от фолатов на фоне приема ламотриджина, считая, что это может привести к серьезным последствиям в области общественного здоровья. Согласно Mischoulon et al. (2016), гипотетически с ламотриджином может взаимодействовать только фолиевая кислота, которая метаболизируется с ним общим ферментом — дигидрофолатредуктазой [17]. При этом другие формы фолатов, а именно L-метилфолат и фолиниевая кислота, не метаболизируются дигидрофолатредуктазой, поэтому могут не взаимодействовать с ламотриджином. В заключение Mischoulon et al. (2016) говорят о необходимости новых исследований по этой теме [17], в последующем об этой необходимости заявляют другие авторы [26], однако новых исследований на эту тему в поисковых базах данных PubMed, Cochrane, Киберленинка и Google-Scholar к настоящему времени не обнаружено (по данным на май 2025 г.).

В 2017 г. был проведен повторный анализ данных исследования Geddes et al. (2016). [15, 27] и были получены сведения о том, что фолиевая кислота не влияла на сывороточную концентрацию ламотриджина у участников исследования [27]. Таким образом, авторы заключили, что взаимодействие «фолиевая кислота — ламотриджин» не является фармакокинетическим. Кроме того, авторы показали отсутствие корреляции между сывороточной концентрацией ламотриджина и клиническим улучшением у пациентов. Они подтвердили, что фолиевая кислота действительно снижает эффект ламотриджина, особенно у носителей определенного генотипа фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT), участвующего в метаболизме моноаминов. Однако анализ был осуществлен в подгруппах с малым количеством участников. Авторы предположили, что эффект взаимодействия связан с влиянием фолатов на утилизацию гомоцистеина и, как следствие, снижение синтеза

восстановленного глутатиона, что требует дальнейшего изучения.

Исследование Geddes et al. (2016) было относительно малочисленным (всего 46 пациентов начали получать комбинацию ламотриджина с фолиевой кислотой и только 39 из них были включены в анализ по прошествии 12 недель) [15]. Гипотеза Tunbridge et al. (2017) о влиянии фолиевой кислоты на метаболизм гомоцистеина, основанная на данных генетического анализа малого числа участников [27], не согласуется с гипотезой Mischoulon et al. (2016) о том, что ламотриджин взаимодействует с фолиевой кислотой в результате метаболизма общим ферментом дигидрофолатредуктазой. Если верна первая гипотеза, то любые фолаты (в том числе метилфолат) должны снижать эффект ламотриджина, поскольку все они участвуют в метаболизме гомоцистеина. Если верна вторая гипотеза, то метилфолат, который не взаимодействует с дигидрофолатредуктазой, не будет снижать эффект ламотриджина. Наконец, нельзя исключить тот факт, что обе гипотезы верны, тогда фолиевая кислота сильнее, чем другие фолаты, может снижать эффект ламотриджина, но и другие фолаты (в том числе метилфолат) будут влиять на эффект этого препарата.

Необходимость дальнейшего изучения механизмов взаимодействия ламотриджина с фолатами обусловлена также тем, что Geddes et al. (2016) [15] в своем исследовании продемонстрировали «обнуление» эффекта ламотриджина при лечении только биполярной депрессии. Другие состояния (в частности, эпилепсия) с этой точки зрения не изучались.

Особенно актуальной эта тема является в отношении ведения беременности на фоне приема ламотриджина. Несмотря на то что препарат относится к группе наименьшего риска осложнений со стороны плода по сравнению с другими антиконвульсантами [28, 29], подавляющее большинство экспертов сходятся во мнении, что в периоде подготовки к беременности и во время беременности требуется назначение фолиевой кислоты для снижения риска врожденных пороков [28, 30], хотя до сих пор нет единого мнения о режиме дозирования фолиевой кислоты на фоне приема ламотриджина во время беременности [30]. Более того, имеются данные о том, что эффективность ламотриджина при беременности снижается, поскольку его концентрация в плазме при беременности снижается [31]. Авторы последнего систематического обзора на эту тему рекомендуют проводить оценку содержания ламотриджина в плазме при беременности для поддержания терапевтической концентрации и сообщают о необходимости дальнейших исследований для разработки соответствующих протоколов [32].

Таким образом, исследований, посвященных теме взаимодействия разных форм фолатов и ламотриджина, в доступной литературе (по данным на май 2025 года) не обнаружено, до сих пор не проведено ни одного исследования по оценке взаимодействия метилфолата с ламотриджином. В официальной инструкции к ламотриджину отсутствуют сведения о возможном неблагоприятном взаимодействии с фолиевой кислотой. Ниже представлены два кли-

нических случая, демонстрирующие возможность дестабилизации психического состояния пациента с биполярным расстройством при присоединении к ламотриджину фолиевой кислоты.

Описание клинических случаев

Клинический случай № 1

Пациентка О., 26 лет, репетитор (преподает дистанционно). Первичное обращение в сентябре 2023 г. На приеме в медицинском центре мать пациентки, пациентка приехать не смогла, так как 2 года не выходит из дома из-за страха, опасается повторения «приступов паники» (со слов пациентки), сопровождающихся деперсонализационно-дереализационной симптоматикой. Общается по видеосвязи, охотно идет на контакт.

Жалуется на приступы выраженной тревоги, страха при попытке выйти из дома («жутко», «страшно», «не могу понять, что происходит»). Сообщает о перепадах настроения «как по щелчку» — «переклинивает», повышается раздражительность, «все плохо, невыносимо», при этом чувствует «внутреннее бешенство», «злость». Перед засыпанием вечером отмечает «неспокойное возбужденное состояние», «взбудораженность». Ночной сон «неустойчивый», периодически трудности с засыпанием, ночные пробуждения, сон поверхностный. Помогает родителям с домашними делами, занимается дистанционной работой (репетиторство).

При осмотре многословна, эмоционально выразительна, периодически при рассказе о своем состоянии на глазах слезы, активно ищет помощи. Мышление последовательное, несколько ускоренное. Мимика и жестикация оживленные, голос модулированный, речь с небольшим напором. Психотической симптоматики (галлюцинаторной, бредовой, кататонической) не выявлено. На вопросы, не опасается ли, что ей кто-то пытается навредить, влиять специфическим образом, следит, отвечает отрицательно. При расспросе отмечает, что периодически отмечаются периоды, когда «загораюсь», появляется вдохновение.

Анамнез. Мать заботливая, эмпатичная, тревожится из-за состояния дочери, внимательна к любым изменениям в состоянии ее здоровья. Отец спокойный, уравновешенный. Среди близких родственников суицидов, зависимостей от психоактивных веществ, психических расстройств (обращений к психиатрам) не отмечалось. Росла единственным ребенком в семье, в условиях гиперопеки. Развивалась в соответствии с возрастом. С детства была чувствительной к любому стрессу, нагрузке, настроению и самочувствию было неустойчивым, периодически были жалобы на утомляемость, нарушения сна, головокружения.

С 15 лет обращалась к неврологам, выставляли диагноз вегетососудистой дистонии, назначали ноотропы, витамины. К психиатру впервые обратилась в 2019 г. с жалобами на повышенную тревожность, «приступы паники» (первый приступ возник в магазине в окружении большого количества людей,

сопровождался страхом смерти, утраты сознания, криками о помощи, вызывали скорую медицинскую помощь). Назначали эсциталопрам 10 мг/сут, алимемазин 10 мг/сут, пропранолол 10 мг/сут, тревога усиливалась («снижалась только тогда, когда объедалась алимемазином»). В 2020 г. принимала эсциталопрам 5 мг/сут, этифоксин 50 мг/сут, метопролол (суточную дозу не помнит), алимемазин эпизодически 5–10 мг; в 2021 г. — флуоксетин 20 мг/сут, этифоксин 50 мг/сут, метопролол, алимемазин эпизодически; затем был назначен сертралин 100 мг/сут. На фоне вышеперечисленных схем лечения эффекта не отмечалось, тревога нарастала, усиливалась раздражительность, появилась «внутренняя агрессия». С осени 2021 г. перестала выходить из дома, лечение прекратила, так как «не помогает», «становится даже хуже».

Летом 2023 г. был прилив сил, энергии, мотивации, чувствовала себя бодрой, отмечалась повышенная активность (самостоятельно в одиночку сделала дома ремонт), спала примерно по 5 часов и чувствовала себя отдохнувшей, отмечала повышенное настроение, наличие «вдохновения», много общалась с друзьями по телефону, утомляла родителей повышенной говорливостью. Состояние длилось около двух недель, при этом выходить из дома по-прежнему не могла из-за выраженного усиления тревоги при попытке покинуть квартиру.

После первичной консультации выставлен *предварительный диагноз: паническое расстройство с агорафобией, циклотимия*. В соответствии с рекомендациями начала принимать ламотриджин, сначала 25 мг/сут, дозу увеличивала в 2 раза с шагом 1 раз в 2 недели до достижения 200 мг/сут, одновременно принимала габапентин 1200 мг/сут.

Через 2 месяца во время дистанционного осмотра сообщает, что на фоне приема 200 мг ламотриджина и 1200 мг габапентина начала «немного» выходить из дома — до соседних домов, но не далее. При этом сообщает, что в последние 3 недели ничего не радует, снижены интересы и удовольствие, появилась апатия, настроение «скачет»: отмечаются периоды подавленного настроения «с небольшими просветами». Отмечает, что стала набирать вес («заедаю» тревогу), «очень нервная», тревога сохраняется. Учитывая наличие в прошлом указаний на гипоманиакальный эпизод (летом 2023 года: состояние в течение двух недель с повышенным настроением, повышенной активностью, сниженной потребностью во сне, повышенной общительностью), а также наличие в течение последних трех недель жалоб на подавленность, апатию, снижение интересов и удовольствия, повышение аппетита (симптомы были представлены ежедневно большую часть времени и определялись пациенткой как не характерные для нее проявления), диагноз уточнен: *биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод депрессии легкой степени тяжести, паническое расстройство с агорафобией*. Галлюцинаторно-бредовой, кататонической симптоматики, черепно-мозговых травм, нарушений развития, эпилептиформных пароксизмов, зависимостей и злоупотребления психоактивными веществами у пациентки выявлено не было. С учетом того что в этот период пациентка уже

принимала ламотриджин (стабилизатор настроения с антидепрессивной активностью), было принято решение добавить второй препарат с наличием показания «депрессивный эпизод при биполярном расстройстве» и низким риском набора веса: к текущей схеме лечения добавлен луразидон 80 мг вечером вместе с приемом пищи не менее 350 ккал. Через 4 месяца на дистанционной консультации отмечает, что настроение стало «просто ровное, ни весело, ни грустно», что вызывает дискомфорт («эмоции сгладились»), начала выходить из дома в ближайшие магазины, при этом сохраняются вегетативные признаки тревоги (учащается сердцебиение), страх, что «станет плохо и никто не поможет». Появилось желание вернуться к вождению автомобиля, чтобы выезжать в Нижний Новгород, погулять, пообщаться с друзьями (живет в районном центре). Однако опасается покидать дом надолго, пользоваться транспортом. Похудела на 10 кг. Отмечает периодическую дневную сонливость. С учетом того что рекомендованный режим дозирования луразидона составляет от 20 до 160 мг, текущее состояние пациентки (эмоциональная «сглаженность») было расценено как проявление избыточной блокады дофаминовых рецепторов из-за относительно высокой дозы препарата, доза луразидона снижена до 40 мг/сут, остальные препараты продолжила принимать в тех же дозах. По рекомендации врача стала читать литературу и использовать цифровые приложения для самопомощи при паническом расстройстве, начала курс психотерапии (когнитивно-поведенческой). Через 4 месяца на очном приеме отмечает, что состояние стабилизировалось, настроение хорошее, ровное, без агрессии, «взбудораженности», ночной сон около 8 часов, без пробуждений, стала выходить из дома на большие расстояния, пользоваться транспортом, ездить в областной центр, общается с друзьями очно. Работает с психологом (когнитивно-поведенческая терапия). После консультации продолжила прием ламотриджина (200 мг/сут), луразидона (40 мг/сут), габапентин начала постепенно снижать — на 300 мг/сут каждую неделю до полной отмены.

После полной отмены габапентина состояние оставалось стабильным в течение 3,5–4 мес. В начале января 2025 г. обратилась дистанционно в связи с резким ухудшением состояния, сообщила, что возобновилась повышенная тревожность, вернулся страх выходить из дома (перестала выходить), снизилось настроение, ухудшилась память (субъективно). Со слов пациентки, психотравмирующих ситуаций и других внешних триггеров не отмечалось, назначенную терапию принимала, режим питания и физической активности не меняла, алкоголь и другие психоактивные вещества не употребляла. При расспросе выяснилось, что в течение месяца до этого принимала поливитаминный препарат, в состав которого входит фолиевая кислота в дозе 400 мкг. Рекомендовано заменить препарат на аналогичный комплекс, содержащий вместо фолиевой кислоты метилфолат (содержит метилфолат 400 мкг, цианокобаламин, пиридоксин, витамин С и железа бисглицинат).

В течение недели после замены витаминного препарата почувствовала некоторое улучшение

самочувствия, начала выходить из дома («до магазина»), в феврале 2025 г., спустя 3 недели после замены фолиевой кислоты метилфолатом, сохранялись остаточные проявления агорафобии (тревога нарастает при перемещении на большие расстояния от дома), фон настроения стал ближе к ровному с субдепрессивным оттенком, жалоб на когнитивные нарушения не предъявляла. В марте-апреле 2025 года состояние полностью стабилизировалось, вернулась к прежнему образу жизни: общается с друзьями очно, проблем с выходом из дома и перемещением в транспорте не испытывает, фон настроения ровный, ночной сон достаточный (в среднем около 8 часов), работает, жалоб не предъявляет.

Клинический случай № 2

Пациентка С., 30 лет, лингвист, преподает английский язык в частной школе. Первичное обращение в мае 2018 г., на прием пришла самостоятельно.

Жалобы на перепады настроения и активности: временами «все плохо, ни сил, ни энергии, подавленность», после чего «постепенно выплываю в нормальное настроение». Это сменяется эпизодами в 1–2 дня — «чувство, как будто крепко напилась, предложила другому не близко знакомому человеку встречаться, вела себя неадекватно, много говорила, меня было сложно перебить». Сообщает о повышенной тревожности («ощущение неопределенной угрозы, штиль перед бурей»), периодических опасениях, что забыла закрыть дверь, что не выдернула шнур для зарядки телефона из розетки. В последние две недели отмечает «тоскливо-раздражительный» фон настроения. Жалуется на трудности с концентрацией, проблемы с памятью, «такого давно не было, чтобы четко мыслить», бывает просто «пусто в голове». Испытывает трудности с засыпанием, сон прерывистый, с пробуждениями, есть кошмарные сновидения. В последние 2 месяца появилось ощущение, что реальность не настоящая, что на самом деле не все так хорошо, как кажется. Настроение резко меняется в ответ на критику, любое резкое слово со стороны подруги сопровождается страхом быть «брошенной».

При осмотре много и быстро говорит, с напором, громко. Периодически смеется, рассказывая о прошлых эпизодах «подъема» настроения, когда «чудила». Мимика и жестикуляция оживленные. На голове «дреды» ярко-синего цвета. Мышление ускоренное, последовательное, целенаправленное, при рассказе о себе пользуется записями, показывает «дневники настроения». Дистанцию с врачом держит. Критика к состоянию присутствует, ищет помощи. Лишний вес (при росте 165 см вес 80 кг).

Анамнез. Воспитывалась матерью-одиночкой (со слов пациентки, холодная, критикующая, в дошкольном возрасте пациентка практически не помнит ее в своей жизни, всегда была занята на работе или домашними делами), отца не знает. Среди близких родственников суицидов, зависимостей от психоактивных веществ, психических расстройств (обращений к психиатрам) не припоминает. Училась хорошо. В школе был буллинг (из-за полноты). Всегда испытывала влечение к своему полу. С мужчинами

отношений не было, с девушками отношения были неустойчивыми, интенсивными, сопровождались конфликтами с чувством покинутости и «пустоты». Отмечает наличие импульсивности и неспособности планировать.

В течение последних двух лет занималась с психотерапевтом-психоаналитиком (продолжает до сих пор), отмечает привязанность и «зависимость» от психотерапевта (бурно реагирует, когда терапевт не отвечает на сообщения, уходит в отпуск — появляются подавленное настроение, гнев, обида, пустота, ощущение «брошенности»).

Вспоминает, что весной 2016 г. «ходила примерно месяц в эйфории», что не было спровоцировано внешними ситуациями, приемом психоактивных веществ или медицинским состоянием. В этот период избыточно много общалась с друзьями, много говорила, была суетливой, из-за чего ссорилась с коллегами, мало спала (меньше 5 часов) и чувствовала себя необычно бодрой и активной, тратила много денег (брала кредиты, которые потом с трудом возвращала). Состояние отмечалось практически каждый день большую часть времени дня.

В этот период отмечался как минимум один эпизод нарушения дистанции с учениками в школе, что привело к дисциплинарным взысканиям (выговор и угроза увольнения). Сообщает, что отмечались и другие, менее заметные периоды подъемов настроения, как правило, в эти периоды появляются новые увлечения, например, изучение французского языка. Галлюцинаторно-бредовой и кататонической симптоматики ретроспективно выявлено не было. Также были отчетливые периоды, когда много спала, были приступы неконтролируемого переедания, длительные периоды «настроения по низам».

После первичной консультации, учитывая наличие указаний на перенесенный в прошлом как минимум один маниакальный эпизод (состояние эйфории на протяжении двух месяцев, не спровоцированное внешними ситуациями, приемом психоактивных веществ, медицинским состоянием, в течение которого большую часть времени практически каждый день отмечались повышенное настроение, избыточная, не характерная для пациентки активность, повышенная говорливость, избыточные траты, нарушения дистанции с окружающими), а также наличие в текущем психическом статусе не менее трех симптомов маниакального эпизода (речевой напор, экстравагантный внешний вид, ускоренное мышление, сообщения о необдуманных поступках в течение последних двух месяцев) и не менее трех симптомов депрессивного эпизода (жалобы на когнитивные нарушения, нарушения сна, тоскливо-раздражительный фон настроения в течение двух недель) выставлен *предварительный диагноз: биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод смешанного характера, эмоционально-неустойчивое расстройство личности (пограничный тип)*. На наличие эмоционально-неустойчивого расстройства личности указывали такие критерии, как заметная дисгармония в межличностных отношениях, возникшая в подростковом возрасте (отсутствие отношений с противоположным полом, неустойчивые отношения с окружающими,

в том числе с подругами и психотерапевтом), наличие дистресса по этому поводу, хронический и всеобъемлющий характер нарушений, импульсивность, неспособность планировать, резкие перепады настроения в течение суток в ответ на триггеры в отношениях, чувство пустоты и покинутости при отсутствии внимания и поддержки со стороны партнера в отношениях, а также эпизоды дереализации.

После этого наблюдалась амбулаторно, в течение пяти лет принимала антипсихотики 2–3 поколения (карипразин, арипипразол, оланзапин, рисперидон, лurasидон), стабилизаторы настроения (ламотриджин, вальпроевая кислота, лития карбонат) — препараты подбирали в зависимости от преобладающего фона настроения с учетом индивидуальной переносимости и наблюдаемого эффекта. Удавалось добиться периодов ремиссии на несколько месяцев (от 2 до 12), после чего развивалась новая фаза. Осенью 2023 г. с учетом преобладания в смешанных фаз в периоде наблюдения с 2018 г. была подобрана терапия: зипразидон 60 мг/сут, ламотриджин 200 мг/сут, лития карбонат 300 мг/сут, на которой в течение года отмечалось состояние медикаментозной ремиссии. Параллельно получала психотерапию (психоаналитическую, категорически отказывалась от диалектической поведенческой терапии, поскольку не хотела менять психотерапевта).

Подобранную осенью 2023 года терапию, со слов пациентки, тщательно соблюдала в течение 2024 года, образ жизни, физической активности, питания не меняла, других лекарственных назначений не получала (в том числе соматотропных), психоактивных веществ не употребляла. В сентябре 2024 г. начала принимать комплексные поливитамины, в состав которых входит фолиевая кислота в дозе 1000 мкг/сут. На этом фоне снизилось настроение, ухудшилась концентрация, появилась апатия, повышенная сонливость.

На очередном приеме (октябрь 2024) оценка по шкале депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D) — 26 баллов (легкая депрессия). Было рекомендовано заменить комплексные поливитамины метилфолатом в дозе 200 мкг/сут. В течение недели пациентка отметила повышение активности, мотивации, улучшение концентрации, появились элементы гипомании (много говорила, шутила, совершала импульсивные покупки). Рекомендовано увеличить дозу лития карбоната до 600 мг/сут. На этом фоне состояние стабилизировалось, через 6 недель на приеме спокойна, уравновешена, жалоб нет («испытываю состояние дзен — жесткая стабильность»). Отмечает, что импульсивности нет, взвешенно принимает решения, снизила расходы, чтобы закрыть кредит, нашла новых студентов (работает репетитором английского языка), сон 8–9 часов, в свободное время учится играть на гитаре. При осмотре в феврале 2025 состояние без отрицательной динамики, схема лечения без изменений (зипразидон 60 мг/сут, ламотриджин 200 мг/сут, лития карбонат 600 мг/сут, метилфолат 200 мкг/сут).

Обсуждение

Представленные клинические случаи демонстрируют дестабилизацию психического состояния после присоединения к текущей схеме лечения фолиевой кислоты (поливитаминного препарата, содержащего фолиевую кислоту) у пациенток с биполярным расстройством, у которых ранее было достигнуто и в течение нескольких месяцев продолжалось состояние ремиссии. Обе пациентки получали ламотриджин в дозе 200 мг/сут. Психотравмирующих ситуаций, смены схемы терапии, изменений физической активности, характера питания, соматических заболеваний, употребления психоактивных веществ в период дестабилизации состояния не отмечалось. У обеих пациенток ранее не отмечалось сезонных аффективных колебаний. В обоих случаях нельзя исключить влияние других компонентов поливитаминных комплексов, которые пациентки начали принимать незадолго до изменения психического состояния. Однако в доступной литературе не обнаружено указаний на возможность взаимодействия других витаминов с ламотриджином, кроме фолиевой кислоты. Опубликованные Geddes et al. (2016) [15] данные свидетельствуют о нежелательном взаимодействии именно фолиевой кислоты с ламотриджином, что и наблюдалось в обоих клинических случаях. При этом замена фолиевой кислоты метилфолатом приводила к улучшению психического состояния. Это позволяет предполагать, что гипотеза Mischoulon et al. (2016) [17] об отсутствии взаимодействия других форм фолатов (не фолиевой кислоты) с ламотриджином верна. Применение метилфолата при депрессии, в том числе биполярной, может оказывать дополнительный стабилизирующий эффект и рассматривается в настоящее время как один из доказанных эффективных способов augmentation фармакотерапии [33, 34].

Ограничения

Несмотря на связь начала приема фолиевой кислоты с дестабилизацией психического состояния по времени, в обоих случаях нельзя исключить влияние других компонентов поливитаминных комплексов. Кроме того, в первом клиническом случае ухудшение состояния пациентки произошло спустя 14–16 недель после полной отмены габапентина, что не исключает возникновения рецидива по этой причине.

Заключение

Имеющиеся литературные данные и представленные клинические случаи свидетельствуют об актуальности дальнейшего изучения взаимодействия ламотриджина с разными формами фолатов для оптимизации применения этого препарата при биполярной депрессии и других психических и неврологических расстройствах.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Петрова Н.Н. Диагностика и терапия биполярного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 41–51. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.005>
- Быков Ю.В., Беккер Р.А. Ламотриджин в качестве корректора ряда поведенческих нарушений при различных психических патологиях // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 39–51.
- Medford N., Sierra M., Baker D., David A.S. Understanding and treating depersonalisation disorder // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2005. – Vol. 11 (2). – Pp. 92–100. – <https://doi.org/10.1192/apt.11.2.92>
- Sierra M., Baker D., Medford N. et al. Lamotrigine as an add-on treatment for depersonalization disorder: a retrospective study of 32 cases // *Clinical Neuropharmacology*. – 2006. – Vol. 29 (5). – Pp. 253–258. – <https://doi.org/10.1097/O1.WNF.0000228368.17970.DA>
- Erfurth A., Walden J., Grunze H. Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder // *Neuropsychobiology*. – 1998. – Vol. 38 (3). – Pp. 204–205. – <https://doi.org/10.1159/000026540>
- Lieb K., Völlm B., Rucker G. et al. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials // *The British Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 196 (1). – Pp. 4–12. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.062984>
- Hermle L., Simon M., Ruchow M., Geppert M. Hallucinogen-persisting perception disorder // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 2 (5). – Pp. 199–205. – <https://doi.org/10.1177/2045125312451270>
- Hussain A., Dar M.A., Wani R.A. et al. Role of lamotrigine augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a retrospective case review from South Asia // *Indian Journal of Psychological Medicine*. – 2015. – Vol. 37 (2). – Pp. 154–158. – <https://doi.org/10.4103/0253-7176.155613>
- Naguy A., Al-Enezi N. Lamotrigine uses in psychiatric practice // *American Journal of Therapeutics*. – 2019. – Vol. 26 (1). – Pp. e96–e102. – <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000535>
- Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain // *Current Pain and Headache Reports*. – 2004. – Vol. 8. – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1007/s11916-004-0054-4>
- Jensen T.S. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence // *European Journal of Pain*. – 2002. – Vol. 6. – Pp. 61–68. – <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0324>
- Pappagallo M. Newer antiepileptic drugs: Possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine // *Clinical Therapeutics*. – 2003. – Vol. 25 (10). – Pp. 2506–2538. – [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80314-4](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80314-4)
- Delvendahl I. et al. Effects of lamotrigine on human motor cortex plasticity // *Clinical Neurophysiology*. – 2013. – Vol. 124 (1). – Pp. 148–153. – <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.05.011>
- Eren I., Nazıroğlu M., Demirdaş A. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain // *Neurochemical Research*. – 2007. – Vol. 32. – Pp. 1188–1195. – <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9289-x>
- Geddes J.R. et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): A 2x2 factorial randomised trial // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (1). – Pp. 31–39. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00450-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00450-2)
- Huang H.L. et al. Effects of antiepileptic drugs on the serum folate and vitamin B12 in various epileptic patients // *Biomedical Reports*. – 2016. – Vol. 32 (4). – Pp. 413–416. – <https://doi.org/10.3892/br.2016.737>
- Mischoulon D. et al. Does folic acid interfere with lamotrigine? // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (8). – Pp. 704–705. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30167-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30167-5)
- Абаимов Д.А. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг ламотриджина: разработка фармакокинетических подходов с целью индивидуализации противосудорожной фармакотерапии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 44–48.
- Дмитренко Д.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Т. S1. – С. 31–38.
- Steinweg D.L., Bentley M.L. Seizures following reduction in phenytoin level after orally administered folic acid // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64 (11). – Art. 1982. – <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163997.67472.C5>
- Seligmann H. et al. Phenytoin-folic acid interaction: A lesson to be learned // *Clinical Neuropharmacology*. – 1999. – Vol. 22 (5). – Pp. 268–272.
- Berg M.J. et al. Phenytoin pharmacokinetics: Before and after folic acid administration // *Epilepsia*. – 1992. – Vol. 33 (4). – Pp. 712–720. – <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02352.x>
- Umur A.S. et al. Simultaneous folate intake may prevent adverse effect of valproic acid on neurotating nervous system // *Child's Nervous System*. – 2012. – Vol. 28. – Pp. 729–737. – <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1673-9>
- Lam N.S.K. et al. The potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: A systematic review // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 146. – Art. 112541. – <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112541>
- Crider K.S., Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions // *Nutrients*. – 2011. – Vol. 3 (3). – Pp. 370–384. – <https://doi.org/10.3390/nu3030370>
- Petrova N.N. Diagnostika i terapija bipoljnogoro rasstrojstva // *Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 2. – S. 41–51. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.005>
- Bykov Ju.V., Bekker R.A. Lamotridzhin v kachestve korrektora rjada povedencheskih narushenij pri razlichnyh psihicheskikh patologijah // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. – 2019. – T. 21, № 3. – S. 39–51.
- Medford N., Sierra M., Baker D., David A.S. Understanding and treating depersonalisation disorder // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2005. – Vol. 11 (2). – Pp. 92–100. – <https://doi.org/10.1192/apt.11.2.92>
- Sierra M., Baker D., Medford N. et al. Lamotrigine as an add-on treatment for depersonalization disorder: a retrospective study of 32 cases // *Clinical Neuropharmacology*. – 2006. – Vol. 29 (5). – Pp. 253–258. – <https://doi.org/10.1097/O1.WNF.0000228368.17970.DA>
- Erfurth A., Walden J., Grunze H. Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder // *Neuropsychobiology*. – 1998. – Vol. 38 (3). – Pp. 204–205. – <https://doi.org/10.1159/000026540>
- Lieb K., Völlm B., Rucker G. et al. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials // *The British Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 196 (1). – Pp. 4–12. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.062984>
- Hermle L., Simon M., Ruchow M., Geppert M. Hallucinogen-persisting perception disorder // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 2 (5). – Pp. 199–205. – <https://doi.org/10.1177/2045125312451270>
- Hussain A., Dar M.A., Wani R.A. et al. Role of lamotrigine augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a retrospective case review from South Asia // *Indian Journal of Psychological Medicine*. – 2015. – Vol. 37 (2). – Pp. 154–158. – <https://doi.org/10.4103/0253-7176.155613>
- Naguy A., Al-Enezi N. Lamotrigine uses in psychiatric practice // *American Journal of Therapeutics*. – 2019. – Vol. 26 (1). – Pp. e96–e102. – <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000535>
- Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain // *Current Pain and Headache Reports*. – 2004. – Vol. 8. – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1007/s11916-004-0054-4>
- Jensen T.S. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence // *European Journal of Pain*. – 2002. – Vol. 6. – Pp. 61–68. – <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0324>
- Pappagallo M. Newer antiepileptic drugs: Possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine // *Clinical Therapeutics*. – 2003. – Vol. 25 (10). – Pp. 2506–2538. – [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80314-4](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80314-4)
- Delvendahl I. et al. Effects of lamotrigine on human motor cortex plasticity // *Clinical Neurophysiology*. – 2013. – Vol. 124 (1). – Pp. 148–153. – <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.05.011>
- Eren I., Nazıroğlu M., Demirdaş A. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain // *Neurochemical Research*. – 2007. – Vol. 32. – Pp. 1188–1195. – <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9289-x>
- Geddes J.R. et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): A 2x2 factorial randomised trial // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (1). – Pp. 31–39. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00450-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00450-2)
- Huang H.L. et al. Effects of antiepileptic drugs on the serum folate and vitamin B12 in various epileptic patients // *Biomedical Reports*. – 2016. – Vol. 32 (4). – Pp. 413–416. – <https://doi.org/10.3892/br.2016.737>
- Mischoulon D. et al. Does folic acid interfere with lamotrigine? // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (8). – Pp. 704–705. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30167-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30167-5)
- Абаимов Д.А. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг ламотриджина: разработка фармакокинетических подходов с целью индивидуализации противосудорожной фармакотерапии // *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanja*. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 44–48.
- Dmitrenko D.V. Profilaktika vrozhennyh porokov razvitija u ploda s uchetom farmakogeneticheskikh osobennostej metabolizma antiepilepticheskikh preparatov i nasledstvennyh narushenij folatnogo cikla // *Nevrologija, nejpopsihiatrija, psihosomatika*. – 2014. – Т. S1. – С. 31–38.
- Steinweg D.L., Bentley M.L. Seizures following reduction in phenytoin level after orally administered folic acid // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64 (11). – Art. 1982. – <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163997.67472.C5>
- Seligmann H. et al. Phenytoin-folic acid interaction: A lesson to be learned // *Clinical Neuropharmacology*. – 1999. – Vol. 22 (5). – Pp. 268–272.
- Berg M.J. et al. Phenytoin pharmacokinetics: Before and after folic acid administration // *Epilepsia*. – 1992. – Vol. 33 (4). – Pp. 712–720. – <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02352.x>
- Umur A.S. et al. Simultaneous folate intake may prevent adverse effect of valproic acid on neurotating nervous system // *Child's Nervous System*. – 2012. – Vol. 28. – Pp. 729–737. – <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1673-9>
- Lam N.S.K. et al. The potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: A systematic review // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 146. – Art. 112541. – <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112541>
- Crider K.S., Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions // *Nutrients*. – 2011. – Vol. 3 (3). – Pp. 370–384. – <https://doi.org/10.3390/nu3030370>

26. Besag, F.M.C. et al. Efficacy and safety of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder across the lifespan: A systematic review // Therapeutic Advances in Psychopharmacology. – 2021. – Vol. 11. – Art. 20451253211045870. – <https://doi.org/10.1177/20451253211045870>
27. Tunbridge E.M. et al. Biochemical and genetic predictors and correlates of response to lamotrigine and folic acid in bipolar depression: analysis of the CEQUEL clinical trial // Bipolar Disorders. – 2017. – Vol. 19 (6). – Pp. 477–486. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12531>
28. Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А., Шифман Е.М., Мосолов С.Н. Фармакотерапия психических расстройств при беременности // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 913–982.
29. Nucera B. et al. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: A practical guide // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2022. – Vol. 15. – Art. 17562864221101687. – <https://doi.org/10.1177/17562864221101687>
30. Harden C.L. et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50 (5). – Pp. 1247–1255. – <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02130.x>
31. Müffelmann B. et al. Frauen mit Epilepsie: Wie erfolgt die Beratung bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft? – Eine Fallserie aus einer spezialisierten Epilepsieambulanz [Women with epilepsy before and during pregnancy: a case series of outpatient counseling in a tertiary epilepsy center] // Der Nervenarzt. – 2022. – Vol. 93 (6). – Pp. 566–574. – <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01198-7>
32. Goo Y. et al. Dose monitoring of lamotrigine monotherapy in pregnancy: Are pregnant women with epilepsy currently optimally managed? A systematic review // Therapeutic Drug Monitoring. – 2024. – Vol. 46 (2). – Pp. 181–194. – <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001186>
33. Sarris J. et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce // The World Journal of Biological Psychiatry. – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 424–455. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>
34. Maruf A. et al. Systematic review and meta-analysis of L-Methylfolate augmentation in depressive disorders // Pharmacopsychiatry. – 2022. – Vol. 55 (03). – Pp. 139–147. – <https://doi.org/10.1055/a-1681-2047>
29. Nucera B. et al. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: A practical guide // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2022. – Vol. 15. – Art. 17562864221101687. – <https://doi.org/10.1177/17562864221101687>
30. Harden C.L. et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50 (5). – Pp. 1247–1255. – <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02130.x>
31. Müffelmann B. et al. Frauen mit Epilepsie: Wie erfolgt die Beratung bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft? – Eine Fallserie aus einer spezialisierten Epilepsieambulanz [Women with epilepsy before and during pregnancy: a case series of outpatient counseling in a tertiary epilepsy center] // Der Nervenarzt. – 2022. – Vol. 93 (6). – Pp. 566–574. – <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01198-7>
32. Goo Y. et al. Dose monitoring of lamotrigine monotherapy in pregnancy: Are pregnant women with epilepsy currently optimally managed? A systematic review // Therapeutic Drug Monitoring. – 2024. – Vol. 46 (2). – Pp. 181–194. – <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001186>
33. Sarris J. et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce // The World Journal of Biological Psychiatry. – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 424–455. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>
34. Maruf A. et al. Systematic review and meta-analysis of L-Methylfolate augmentation in depressive disorders // Pharmacopsychiatry. – 2022. – Vol. 55 (03). – Pp. 139–147. – <https://doi.org/10.1055/a-1681-2047>

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				