СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

Sovremennaâ terapiâ psihičeskih rasstrojstv/Sovrem. ter. psih. rasstrojstv

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4/2025

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)
Гаранян Н.Г. (Москва)
Горобец Л.Н. (Москва)
Грюнзе Х. (Германия)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)
Казаковцев Б.А. (Москва)
Кибитов А.О. (Москва)
Кирилочев О.О. (Астрахань)
Краснов В.Н. (Москва)
Крок М.-А. (Франция)
Крупицкий 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)
Скрябин В.Ю. (Москва)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)
Усов Г.М. (Омск)
Холмогорова А.Б. (Москва)
Цукарзи Э.Э. (Москва)
Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)

EDITORIAL BOARD

Avedisova A.S. (Moscow)
Alexandrovsky Yu.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)
Neznanov N.G. (St. Petersburg)
Petrova N.N. (St. Petersburg)
Poyurovsky M. (Israel)
Retyunsky K.Yu. (Ekaterinburg)
Skryabin V.Yu. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Usov G.M. (Omsk)
Kholmogorova A.B. (Moscow)
Tsukarzi E.E. (Moscow)
Shamrey V.K. (St. Petesrburg)

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 квартиль рекомендованного ВАК РФ перечня изданий для публикации материалов диссертаций, «Белый список» научных журналов, 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 № 0002
Отпечатано в ООО «Типография А1»
117105 Москва, Варшавское шоссе 28А, 4 этаж, офис № 414

СОДЕРЖАНИЕ/CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

Когнитивная уязвимость у пожилых пациентов с депрессией: кто в группе риска?
Сафарова Т.П., Колыхалов И.В. **2**

Cognitive Vulnerability in the Elderly Patients with Depression: Who is at Risk?
Safarova T.P., Kolykhalov I.V. **2**

Многомерный предиктивный анализ реабилитационного потенциала у пациентов с первым психотическим эпизодом: роль терапевтической стратегии, клинико-функциональных показателей и типа отношения к болезни
Чинарев В.А., Малинина Е.В. **9**

Multidimensional Predictive Analysis of Rehabilitation Potential in Patients with the First Psychotic Episode: The Role of Therapeutic Strategy, Clinical and Functional Indicators and the Type of Attitude to the Disease
Chinarev V.A., Malinina E.V. **9**

Полиморфизм гена *OPRM1* (rs1799971) и клинические характеристики при терапии пролонгированным налтрексоном пациентов с алкогольной зависимостью: проспективное наблюдательное исследование ассоциаций
Мирошкин С.С., Скрябин В.Ю., Поздняков С.А., Иванченко В.А., Шипицын В.В., Масякин А.В. **20**

OPRM1 (rs1799971) Genetic Polymorphism and Clinical Characteristics in Prolonged Naltrexone Therapy in Patients with Alcohol Dependence: A Prospective Observational Study of Associations
Miroshkin S.S., Skryabin V.Yu., Pozdniakov S.A., Ivanchenko V.A., Shipitsyn V.V., Masyakin A.V. **20**

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

Аугментации клозапина другими антипсихотиками при резистентной шизофрении (анализ рандомизированных контролируемых исследований)
Булатова Д.Р., Малин Д.И. **28**

Augmentation of Clozapine with Other Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia (Analysis of Randomized Controlled Trials)
Bulatova D.R., Malin D.I. **28**

Терапевтические стратегии коррекции повышения массы тела у пациентов с биполярным расстройством
Яковлева Я.В., Корягина Д.А., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. **38**

Therapeutic Strategies for Weight Gain Management in Patients with Bipolar Disorder
Yakovleva Ya.V., Koryagina D.A., Kasyanov E.D., Mazo G.E. **38**

ДИСКУССИЯ / DISCUSSION

Инсулинокоматозная терапия: ушедший в прошлое неэффективный метод лечения психических расстройств или жертва предвзятого отношения?
Шмуклер А.Б. **48**

Insulin Coma Therapy: A Bygone Ineffective Method of Treating Mental Disorders or a Victim of Prejudice?
Shmukler A.B. **48**

Клозапин: терапевтический потенциал и возможности снижения терапевтических рисков
Сиволап Ю.П., Портнова А.А. **55**

Clozapine: Therapeutic Potential and Possibilities of Reducing Therapeutic Risks
Sivolap Yu.P., Portnova A.A. **55**

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 2—8.
DOI: 10.48612/psyph/txgg-u7bv-mb26

Когнитивная уязвимость у пожилых пациентов с депрессией: кто в группе риска?

Т.П. Сафарова[1], И.В. Колыхалов[1, 2]

[1] *ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия*

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Депрессия у пожилых людей служит одной из основных причин глобальной инвалидности и снижения качества жизни. Депрессии позднего возраста часто сопровождаются когнитивными нарушениями, которые могут сохраняться после завершения депрессивной фазы. Выявление клинико-биологических предикторов развития и прогрессирования когнитивных расстройств является актуальной проблемой современных исследований.

Цель — изучение влияния клинико-биологических особенностей больных с поздними депрессиями на когнитивное функционирование (клинико-катамнестическое исследование).

Материал и методы. 51 больной в возрасте 60 лет и старше с депрессиями позднего возраста, проходившие лечение в геронтопсихиатрическом стационаре, были повторно обследованы через 1 и 3 года. К окончанию периода стационарного лечения были выделены две группы больных: 1-я группа, без когнитивных нарушений в структуре депрессии, — 38 человек (74,5 %) и 2-я группа, с наличием субъективных жалоб на ухудшение памяти, — 13 человек (25,5 %). В дальнейшем было выполнено сравнительное проспективное катамнестическое наблюдение за больными выделенных групп. Обследование проводилось с применением клинико-психопатологического, психометрического, клинико-катамнестического, иммунологического и статистического методов.

Результаты. Больные с наличием когнитивных нарушений (2-я группа) отличались от больных 1-й группы возрастом на момент обследования (73,4 ± 7,7 и 67,8 ± 5,9 лет соответственно, $p < 0,05$), психопатологической структурой депрессий (депрессии из круга негативной аффективности встречались в 76,9 и 55,3 % случаев соответственно, $p < 0,05$), отягощенностью поликоморбидной соматической патологией, в том числе кардиальной патологией (100 и 76,3 % случаев соответственно, $p < 0,05$), более низкой эффективностью терапии ($p < 0,001$). Кроме того, сравниваемые группы различались по иммунологическим характеристикам: все больные с жалобами на ухудшение памяти относились к иммунофенотипу 2 (с пониженной активностью лейкоцитарной эластазы и ее протеазного ингибитора).

Заключение. Исследование выявило у пожилых пациентов с депрессией высокий риск ухудшения когнитивного функционирования, который был связан с определенными клинико-биологическими характеристиками. Среди предикторов когнитивного снижения отмечены: более старший возраст больных, преобладание в структуре депрессии явлений негативной аффективности, высокая отягощенность поликоморбидной соматической патологией, неполные ремиссии и особенности иммунного статуса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, когнитивное функционирование, клинико-биологические особенности, пожилой возраст, предикторы когнитивного снижения

КОНТАКТЫ: Сафарова Татьяна Петровна, saftatiana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3509-1622
Колыхалов Игорь Владимирович, ikolykhalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2358-1579

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Сафарова Т.П., Колыхалов И.В. Когнитивная уязвимость у пожилых пациентов с депрессией: кто в группе риска? // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 2–8. — DOI: 10.48612/psyph/txgg-u7bv-mb26

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive Vulnerability in the Elderly Patients with Depression: Who is at Risk?

T.P. Safarova[1], I.V. Kolykhalov[1, 2]

[1] *Mental Health Research Center, Moscow, Russia*

[2] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

SUMMARY

Background. Depression among the elderly is one of the main causes of global disability and a decline in the quality of life. Late-life depressions often accompany cognitive impairments, which can persist after the end of the depressive phase. The identification of clinico-biological predictors of the development and progression of cognitive disorders is an urgent problem of modern research.

Objective — to study the influence of clinical and biological characteristics of patients with late-onset depression on cognitive functioning (clinical and follow-up study).

Material and methods. 51 patients aged 60 years and older with late-life depression who were treated in a gerontopsychiatric hospital were re-examined after 1 and 3 years. By the end of the inpatient treatment period, two groups of patients were identified: group 1 — without cognitive impairment in the structure of depression — 38 participants (74.5 %) and group 2 — 13 participants (25.5 %) — with subjective complaints of memory impairment. Subsequently, a comparative prospective follow-up of patients from the selected groups was carried out. The examination was conducted using clinical-psychopathological, psychometric, immunological and statistical methods and clinical follow-up.

Results. Patients with cognitive impairment (group 2), compared with group 1, differed in age at the time of examination (73.4 ± 7.7 and 67.8 ± 5.9 years, respectively, $p < 0.05$), the psychopathological structure of depression (depression with predominant negative affectivity occurred in 76.9 and 55.3 % of cases, respectively, $p < 0.05$), the burden of multiple comorbidities, including cardiac pathology (100 and 76.3 % of cases, respectively, $p < 0.05$), lower efficacy of therapy, ($p < 0.001$). In addition, the compared groups differed in immunological characteristics: all patients with complaints of memory impairment belonged to immunophenotype 2 (with reduced activity of leukocyte elastase and its protease inhibitor).

Conclusion. The study revealed a high risk of cognitive impairment in elderly patients with depression, which was associated with certain clinical and biological characteristics. The study revealed the following predictors of cognitive decline: the older age of patients, the predominance of negative affectivity in the structure of depression, multiple comorbidities, incomplete remissions, and features of the immune status.

KEYWORDS: depression, cognitive functioning, clinical and biological features, older age, predictors of cognitive decline

CONTACTS: Safarova Tatiana Petrovna, saftatiana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3509-1622
Kolykhalov Igor Vladimirovich, ikolykhalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2358-1579

CITATION: Safarova T.P., Kolykhalov I.V. Cognitive vulnerability in the elderly patients with depression: Who is at risk? // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 2–8. — DOI: 10.48612/psyph/txgg-u7bv-mb26 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Депрессия служит одной из основных причин глобальной инвалидности среди пожилых людей, где распространенность и частота тяжелой депрессии увеличиваются в 2 раза, особенно после 70 лет [1].

С учетом факторов старения, физических заболеваний и определенных психологических характеристик есть основания говорить о том, что депрессии позднего возраста часто сопровождаются когнитивными нарушениями, которые могут сохраняться после завершения депрессивного эпизода [2]. По оценкам исследователей, треть пациентов с депрессией испытывает определенный уровень когнитивного снижения, которое может резко прогрессировать в пожилом возрасте [3, 4].

Неглубокую тяжесть депрессии, начало депрессии до 60 лет и лучшее социальное функционирование связывают с улучшением когнитивных функций после наступления ремиссии [5]. И наоборот, такие факторы риска, как низкие показатели базовых когнитивных функций, пожилой возраст, позднее начало депрессии и большая сосудистая нагрузка, связаны с ухудшением когнитивного функционирования при депрессии [6].

Несмотря на продолжающиеся исследования, нейробиологические механизмы, связывающие депрессию с повышенным риском снижения когнитивных функций и деменции, остаются плохо изученными, а поиск клинических и нейробиологических коррелятов развития когнитивной дисфункции при депрессии позднего возраста представляет собой одну из важных проблем психиатрии.

Цель — изучение влияния клинико-биологических особенностей больных с поздними депрессиями на когнитивное функционирование (клинико-катамнестическое исследование).

Материал и методы

Было обследовано 55 больных с депрессивными расстройствами в возрасте 60 лет и старше, из них 17 мужчин — 30,9 % и 38 женщин — 69,1 %. Больные проходили обследование и лечение в условиях геронтопсихиатрического стационара. У всех был диагностирован депрессивный эпизод легкой и умеренной степени тяжести в соответствии с классификацией МКБ-10: однократный депрессивный эпизод (ДЭ) — 2 больных (3,6 %), депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) — 37 больных (67,3 %), в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) — 16 больных (29,1 %).

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 408 от 26.12.2017), а также проводилась с соблюдением этических норм и правил биомедицинских исследований (Хельсинкское соглашение Всемирной медицинской ассоциации в редакциях 1975/2013 г.). Все больные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В последующий период катамнестического наблюдения сведения удалось получить у 51 человека, которые и были включены в группу анализа. К окончанию периода лечения больных в условиях геронтопсихиатрического стационара по поводу депрессивного эпизода были выделены две группы больных: 1-я группа — без когнитивных нарушений в структуре депрессии — 38 человек (74,5 %), 2-я группа — с наличием субъективных жалоб на ухудшение памяти — 13 человек (25,5 %). В дальнейшем было проведено сравнительное проспективное катамнестическое наблюдение за больными в выделенных группах. Повторно больные были обследованы через 1 и 3 года.

В работе применяли клинико-психопатологический, психометрический клинико-катамнестический, иммунологический и статистический методы. Для оценки тяжести депрессии и тревоги использовали шкалу депрессии и тревоги Гамильтона (HAMD-17; HARS). Эффективность терапии определяли по степени редукции оценки по шкале HAMD-17 на 28-й день лечения по отношению к исходной оценке (в процентах). Для оценки уровня и динамики когнитивного функционирования больных применяли краткую шкалу оценки когнитивного статуса MMSE (Mini-Mental State Examination — мини-тест оценки памяти) и клиническую шкалу деменции CDR (Clinical Dementia Rating). Выраженность когнитивных нарушений и их влияния на повседневную активность пациентов оценивали по шкале CDR: 0 баллов — отсутствие нарушений, от 0,5 баллов — легкое когнитивное расстройство, 1 балл и выше — развитие деменции.

Статистический анализ результатов проводили в программе Statistica для Windows с использованием непараметрического анализа сравнения групп с применением U-теста Манна — Уитни и частотных сравнений с использованием коэффициента χ^2. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В предшествующей работе с помощью иммунологического и статистического методов были выделены два иммунофенотипа больных, которые различались по уровню энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и протеазного ингибитора — α1-ПИ [7]. «Иммунологическая картина» группы иммунофенотипа 1 (с повышенной активностью ЛЭ и ингибитора α1-ПИ) соответствовала сбалансированному иммунному ответу, направленному на восстановление гомеостаза. Иммунофенотип 2 характеризовался пониженной активностью ЛЭ и ее ингибитора α1-ПИ, что соответствовало дисбалансу протеазно-ингибиторной системы.

В исследовании типологии депрессий позднего возраста была применена бинарная модель, основанная на превалировании в структуре депрессий психопатологических расстройств, относящихся к категориям негативной и позитивной аффективности [8]. Следует подчеркнуть, что термины *позитивная* и *негативная аффективность* используются в качестве категориальных типологических разновидностей непосредственно в рамках психической патологии. Указанные психопатологические расстройства существуют только во время депрессивной фазы и редуцируются при наступлении ремиссии, т. е. эти расстройства временны и обратимы, в отличие от проявлений шизофренического дефекта. В соответствии с бинарной моделью депрессии позднего возраста были разделены на две группы: с преобладанием в психопатологической структуре признаков позитивной или негативной аффективности. В группу патологически позитивной аффективности вошли депрессии с преобладанием тревожного и/или тревожно-тоскливого компонента, сенесто-ипохондрические депрессии, депрессии с наличием бредовых расстройств. Депрессии круга негативной аффективности характеризовались апатией, ангедонией, изменениями активности, витальности, инициативы.

Результаты

Результаты проспективного катамнестического наблюдения обследованной группы показали значимое увеличение числа больных с когнитивными нарушениями как при ближайшем (1 год), так и при отдаленном (3 года) наблюдении. В начале наблюдения когнитивные нарушения в виде субъективных жалоб на снижение памяти отмечались у 13 больных (25,5 %). Через год наблюдения число больных с когнитивными нарушениями увеличилось до 26 человек (51 %), из них у 17 человек (33,3 %) отмечались субъективные жалобы на ухудшение памяти, у 9 человек (17,7 %) — легкое когнитивное расстройство. Через 3 года наблюдения когнитивные расстройства различной степени выраженности отмечались у 30 человек (58,8 %). Из этой группы у 16 человек (31,4 %) отмечались субъективные жалобы на ухудшение памяти, у 11 человек (21,6 %) — легкое когнитивное расстройство и у 3 больных (5,9 %) была диагностирована деменция (табл. 1).

Сравнительная социально-демографическая и клиническая характеристика депрессивных больных 1-й и 2-й групп в период лечения в геронтопсихиатрическом стационаре представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, группы больных были сопоставимы по полу, диагнозу, возрасту манифестации и длительности заболевания, качеству предшествующей ремиссии, тяжести депрессии и тревоги. В то же время больные 2-й группы (по сравнению с 1-й группой) статистически значимо отличались по возрасту на момент обследования (73,4 ± 7,7 и 67,8 ± 5,9 лет соответственно, $p < 0,05$), во второй группе преобладали больные с депрессиями психопатологической структуры из круга негативной аффективности ($p < 0,05$). Средняя оценка когнитивной деятельности по шкале MMSE была значимо ниже у больных 2-й группы по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$), хотя показатели в обеих группах соответствовали возрастной норме. Больные 2-й группы были более отягощены мультиморбидной соматической патологией, в том числе кардиальной патологией ($p < 0,05$). Эффективность терапии при выписке из стационара в этой группе больных была ниже по сравнению с 1-й группой, $p < 0,001$ (см. табл. 2). Кроме того, сравниваемые группы отличались по иммунологическим характеристикам. Все больные с жалобами на ухудшение памяти относились к иммунофенотипу 2 (с пониженной активностью ЛЭ и ее ингибитора — α1-ПИ).

Таблица 1. Сравнительные показатели когнитивного функционирования у 51 больного с поздними депрессиями в зависимости от сроков катамнестического наблюдения)

Table 1. *Comparative indicators of cognitive functioning in patients with late-onset depression, depending on the duration of follow-up*

Показатель	На момент стационарного лечения	1 год катамнеза	3 года катамнеза
Отсутствие когнитивных расстройств	38 (74,5 %)	25 (49,0 %)	21 (41,2 %)
Наличие когнитивных расстройств, из них:	13 (25,5 %)	26 (51,0 %)*	30 (58,8 %)**
– субъективные жалобы на снижение памяти	13 (25,5 %)	17 (33,3 %)	16 (31,4 %)
– легкие когнитивные расстройства (MCI)	–	9 (17,7 %)	–
– деменция	–	–	

Примечание. Сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента χ^2. Статистически значимые различия: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Note. Comparison of intergroup frequency indicators using the χ^2 coefficient. Statistically significant differences: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.001$.

Таблица 2. Сравнительная социально-демографическая и клиническая характеристика больных с поздними депрессиями в группах сравнения

Table 2. *Comparative socio-demographic and clinical characteristics of patients with late-onset depression in comparison groups*

Показатель	1-я группа: отсутствие когнитивных расстройств (n = 38)	2-я группа: наличие субъективных жалоб на снижение памяти (n = 13)
Пол:		
мужчины	13 (34,2 %)	3 (23,1 %)
женщины	25 (65,8 %)	10 (76,9 %)
Средний возраст больных	67,81 ± 5,95 67 [60; 79]	73,38 ± 7,71† 72 [63; 86]
Диагноз:		
ДЭ	1 (2,6 %)	–
РДР	25 (65,8 %)	9 (69,2 %)
БАР	12 (36,6 %)	4 (30,8 %)
Тип депрессии:		
с позитивной аффективностью	21 (44,7 %)	3 (23,1 %)
с негативной аффективностью	17 (55,3 %)	10 (76,9 %)*
Возраст манифестации заболевания	52,6 ± 16,0	53,5 ± 14,2
Длительность заболевания (в годах)	16,9 ± 12,4	19,0 ± 12,2
Качество предшествующей ремиссии:	+	
полная	26 (70,3 %)	6 (62,2 %)
неполная	11 (29,7 %)	7 (53,9 %)
Тяжесть депрессии (сумма баллов HAMD-17) при поступлении	23,02 ± 2,56	23,07 ± 1,70
Выраженность тревоги (сумма баллов HARS) при поступлении	19,4 ± 4,56	19,23 ± 3,67
MMSE	29,16 ± 0,82	28,31 ± 0,75†
Соматическая отягощенность:		
менее трех заболеваний	9 (23,7 %)	–
четыре и более заболевания	29 (76,3 %)	13 (100 %)*
Кардиальная патология	4 (20,0 %)	24 (77,4 %)*
Изменений на КТ/МРТ:		
отсутствуют	1 (2,6 %)	–
только сосудистые	4 (10,5 %)	–
только атрофические	11 (28,9 %)	2 (15,4 %)
сочетанные	22 (57,9 %)	11 (84,6 %)
Динамика среднего суммарного балла по шкале HAMD-17 через месяц терапии	7,61 ± 2,69	10,15 ± 2,26††
Иммунофенотип 1 (n = 20)	20 (100 %)	0*
Иммунофенотип 2 (n = 31)	18 (58,1 %)	13 (41,9 %)*

Примечание. Сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента χ^2. Статистически значимые различия: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$. Сравнение межгрупповых средних показателей с использованием коэффициента U-теста Манна — Уитни. Статистически значимые различия: † — $p < 0,05$; †† — $p < 0,001$; + — качество предшествующей ремиссии n = 37.

Note. Intergroup frequency indicators were compared using the χ^2 coefficient. Statistically significant differences: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.001$. Intergroup mean values were compared using the Mann–Whitney U test coefficient. Statistically significant differences: † — $p < 0.05$; †† — $p < 0.001$; + — Quality of prior remission n = 37.

Таблица 3. Сравнительные показатели когнитивного функционирования у больных двух групп на протяжении 3-летнего катамнестического наблюдения

Table 3. *Comparative indicators of cognitive functioning in patients of the two groups during 3-year follow-up*

Когнитивный статус	1-я группа: отсутствие когнитивных расстройств (n = 38)	2-я группа: наличие когнитивных расстройств (n = 13)	Всего (n = 51)
Фон			
Субъективные жалобы на снижение памяти	0	13	13
1 год катамнеза			
Отсутствие когнитивных расстройств	25 (65,8 %)	0	25
Жалобы на снижение памяти	12(31,6 %)	5 (38,5 %)	17
Легкие когнитивные расстройства (MCI)	1 (2,63 %)	8 (61,5 %)**	9
Деменция	0	0	0
3 года катамнеза			
Отсутствие когнитивных расстройств	21 (55,3 %)	0*	21
Субъективные жалобы на снижение памяти	13 (34,2 %)	3 (23,1 %)	16
Легкие когнитивные расстройства (MCI)	4 (10,5 %)	7 (53,8 %)*	11
Деменция	0	3 (23,1 %)*	3

Примечание. Сравнение межгрупповых показателей с использованием коэффициента χ^2. Статистически значимые различия: * — χ^2 ($p < 0,05$), ** — χ^2 ($p < 0,001$).

Note. Comparison of intergroup indicators using the χ^2 coefficient. Statistically significant differences: * — χ^2 ($p < 0.05$), ** — χ^2 ($p < 0.001$).

В работе был проведен сравнительный анализ показателей когнитивного функционирования у больных в изучаемых группах на протяжении катамнестического наблюдения (табл. 3).

Как представлено в табл. 3, через 1 год наблюдения у большинства больных 1-й группы когнитивные нарушения не отмечались или присутствовали субъективные жалобы на нарушения памяти. Во 2-й группе преобладали больные с легким когнитивным расстройством. Через 3 года наблюдения у большинства больных 1-й группы когнитивные расстройства также отсутствовали или отмечались субъективные жалобы на снижение памяти. Во 2-й группе когнитивные нарушения разной степени (от субъективных жалоб на нарушения памяти до начальной деменции) отмечались у всех больных.

В работе также был проведен сравнительный анализ клинико-биологических характеристик больных из 1-й группы в подгруппах пациентов без когнитивных расстройств на протяжении катамнеза (21 человек) и с развитием когнитивных расстройств в период наблюдения (17 человек). В результате такого анализа было установлено, что в подгруппе больных с развитием когнитивных нарушений чаще встречались пациенты, перенесшие депрессии из круга негативной аффективности (64,7 и 23,8 % соответственно, $p < 0,05$), большинство больных относились к иммунофенотипу 2 (64,7 и 23,8 % соответственно, $p < 0,05$) и были отягощены поликоморбидной соматической патологией (94,2 и 61,9 % соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, в период катамнестического наблюдения у больных с развитием когнитивных расстройств значимо чаще по сравнению с больными без когнитивных расстройств встречались неполные ремиссии [9]: в первый год катамнеза в 76,9 и 19 % случаев соответственно, $p < 0,05$, и в 94,1 % случаев по сравнению с 38,1 % случаев через 3 года катамнеза, $p < 0,05$.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтверждают высокую частоту когнитивных нарушений у пожилых пациентов с депрессивными расстройствами и их тенденцию к прогрессированию. Уже к первому году катамнестического наблюдения более половины обследованных (51 %) демонстрировали когнитивные нарушения различной степени выраженности, а к трем годам такие расстройства отмечались у 58,8 % больных, из которых у 5,9 % пациентов было установлено развитие деменции. Эти данные согласуются с концепцией о том, что депрессия в пожилом возрасте часто сопряжена с когнитивными нарушениями, которые могут быть как проявлением самой депрессии, так и маркером начинающейся деменции [10–12]. Ранее проведенные исследования показывают, что легкие когнитивные расстройства могут быть самой ранней идентифицируемой клинической стадией деменции [11]. Так, в работе R.J. Mourao и соавт. [13] было показано, что у больных депрессией, имеющих легкие когнитивные расстройства, риск развития деменции увеличивается в 1,28 раза.

Особый интерес представляют факторы, способствующие неблагоприятной когнитивной динамике. Более пожилой возраст, обнаруженный у пациентов с когнитивными нарушениями, согласуется с данными о возрастной уязвимости мозга к нейродегенеративным процессам. Существенное влияние оказывает структура депрессии: негативная аффективность,

включающая апатию, ангедонию и снижение витальности, значимо чаще ассоциировалась с когнитивным снижением. Это подчеркивает важность типологической дифференциации депрессий при оценке риска когнитивных расстройств. Не менее важным предиктором оказалось качество ремиссии. У больных с неполной ремиссией когнитивные расстройства сохранялись или прогрессировали значимо чаще, чем у пациентов с полной редукцией депрессивной симптоматики. Это подтверждает данные о том, что остаточные депрессивные симптомы, особенно из круга негативной аффективности, играют важную роль в поддержании когнитивного дефицита.

В современных исследованиях отмечается тесная связь между апато-ангедонической симптоматикой, с одной стороны, и уровнем когнитивного функционирования — с другой. В работе E.A. Vares и соавт. были выделены группы симптомов, которые характеризуют депрессивную патологию. Наибольшее клиническое значение представлял кластер, объединяющий в своей структуре апатию, ангедонию и когнитивные нарушения [14]. Связь апатии и когнитивных нарушений показана и в других исследованиях [15, 16].

Мультиморбидная соматическая патология, особенно кардиоваскулярного профиля, также оказывала влияние на когнитивное функционирование. Хронические соматические заболевания могут усиливать нейровоспаление, нарушать мозговое кровообращение и метаболизм, что способствует ухудшению когнитивных функций. Это подтверждается многими исследованиями [17–19].

Наиболее значимым биологическим маркером риска когнитивных нарушений оказался иммунофенотип 2, характеризующийся сниженной активностью лейкоцитарной эластазы и ее ингибитора. Этот фенотип отражает дисбаланс воспалительных механизмов, что, вероятно, связано с хроническим нейровоспалением, способствующим нарастанию когнитивного дефицита. Нейровоспаление рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов депрессии и когнитивных нарушений, опосредующих их связь с развитием деменции.

В последние годы было показано, что депрессия может способствовать развитию патологического процесса, ведущего к деменции, за счет активизации нейровоспалительного каскада или блокирования выработки в мозге нейротрофических факторов. Сложная динамическая перекрестная связь между нейровоспалением и другими соответствующими нейробиологическими коррелятами депрессии добавляет доказательств того, что нейровоспаление может быть ключевой терапевтической целью для будущих терапевтических стратегий при аффективных расстройствах [20–23].

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о необходимости проведения интегративной клинико-патогенетической оценки пожилых пациентов с депрессивными расстройствами, предусматривающей комплексный анализ психопатологических, соматических и иммунологических факторов. Установление достоверных предикторов прогрессирования когнитивного дефицита имеет ключевое значение для стратификации пациентов по степени риска и разработки персонифицированных профилактических и терапевтических стратегий, направленных на предупреждение деменции. Согласно полученным данным, в течение 4–5-летнего периода наблюдения у более чем 70 % пациентов с исходной депрессией, сопровождавшейся когнитивными нарушениями, наблюдалась трансформация когнитивного снижения в деменцию. В то же время у 18% обследованных деменция развилась при отсутствии клинически значимых когнитивных нарушений на исходном этапе исследования [24].

Заключение

Исследование выявило, что у пожилых пациентов с депрессией высокий риск ухудшения когнитивного функционирования связан с определенными клинико-биологическими характеристиками. Среди предикторов когнитивного снижения отмечены пожилой возраст, преобладание в структуре депрессии явлений негативной аффективности, мультиморбидная соматическая отягощенность, неполные ремиссии и особенности иммунного статуса больных. Эти данные подчеркивают необходимость в ранней диагностике и комплексном подходе к лечению депрессий у пожилых с учетом возможного прогрессирования когнитивного дефицита и риска развития деменции. В данной связи становится актуальной интеграция в стандартные схемы терапии депрессии у пожилых пациентов компонентов с нейропротективным, нейротрофическим и нейрометаболическим действием. Использование таких препаратов позволяет не только купировать симптомы депрессии, но и воздействовать на механизмы, лежащие в основе когнитивного снижения, включая нейровоспаление, нарушения нейрогенеза, сосудистую дисфункцию и оксидативный стресс. Идентификацию пациентов группы риска и внедрение персонализированных схем, включающих курсовое назначение нейропротективных средств, можно рассматривать как инструмент вторичной профилактики деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huang C., Fang Y., Yan F. et al. Efficacy of problem-solving therapy in treating late-life depression with potential cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis // BMJ Open. – 2024. – Vol. 14 (10). – e084130. – https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-084130
2. Rhee T.G., Shim S.R., Manning K.J. et al. Neuropsychological assessments of cognitive impairment in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis with meta-regression // Psychother Psychosom. – 2024. – Vol. 93. – Pp. 8–23. – https://doi.org/10.1159/000535665

REFERENCES

1. Huang C., Fang Y., Yan F. et al. Efficacy of problem-solving therapy in treating late-life depression with potential cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis // BMJ Open. – 2024. – Vol. 14 (10). – e084130. – https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-084130
2. Rhee T.G., Shim S.R., Manning K.J. et al. Neuropsychological assessments of cognitive impairment in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis with meta-regression // Psychother Psychosom. – 2024. – Vol. 93. – Pp. 8–23. – https://doi.org/10.1159/000535665

3. Минздрав РФ. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые: электронное издание. – М., 2021. – 89 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301_2 (дата обращения 10.10.2025).
4. Knight M.J., Baune B.T. Cognitive dysfunction in major depressive disorder // Curr Opin Psychiatry. – 2018. – Vol. 31. – Pp. 26–31. – https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000378
5. Siddarth P., Funes C.M., Laird K.T. et al. Predictors of cognitive improvement following treatment for late-life depression // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2021. – Vol. 34. – Pp. 162–8. – https://doi.org/10.1177/0891988720915515
6. Koenig A.M., Bhalla R.K., Butters M.A. Cognitive functioning and late-life depression // J Int Neuropsychol Soc. – 2014. – Vol. 20 (5). – Pp. 461–467. – https://doi.org/10.1017/S1355617714000198
7. Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Андросова Л.В. и др. Некоторые факторы воспаления и иммунофенотипы при депрессиях у пожилых больных // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (2). – С. 53–58. – https://doi.org/10.17116/jnevro202012002153
8. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: Медицинское информационное агентство,– 2003. – 432 с.
9. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B., Keller M.D., Kuper D.J., Lavori P.W., Rush A.J., Weissman M.M. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence // Arch Gen Psychiatry. – 1991. – Vol. 48 (9). – Pp. 851–855. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011
10. Wiels W., Baeken C. S. Engelborghs S. Depressive symptoms in the elderly – an early symptom of dementia? A systematic review // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11 (34). – https://doi.org/10.3389/fphar.2020.0003422
11. Kaup A.R., Byers A.L., Falvey C. et al. Trajectories of depressive symptoms in older adults and risk of dementia // JAMA Psychiatry. – 2016 – Vol. 73 (5). – Pp. 525–31. – https://doi/org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0004
12. Panza F., Frisardi V., Capurso C. et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: Possible continuum? // Am J Geriatr Psychiatry. – 2010. – Vol. 18 (2). – Pp. 98–116. – https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13.
13. Mourao R.J., Mansur G., Malloy-Diniz L.F. et al. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: Systematic review and metaanalysis // Int J Geriatr Psychiatry. – 2016. – Vol. 31 (8). – Pp. 905–11. – https://doi.org/10.1002/gps.4406
14. Vares E.A., Salum G.A., Spanemberg L. et al. Depression dimensions: Integrating clinical signs and symptoms from the perspectives of clinicians and patients // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (8). – e0136037. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136037
15. Lanctot K.L., Agüera-Ortiz L., Brodaty H. et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions // Alzheimers Dement. – 2017. – Vol. 13 (1). – Pp. 84–100. – https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.008
16. Montoya-Murillo G., Ibarretxe-Bilbao N., Pena J. et al. The impact of apathy on cognitive performance in the elderly // Int J Geriatr Psychiatry. – 2019. – Vol. 34 (5). – Pp. 657–65. – https://doi.org/10.1002/gps.5062
17. Li N., Chen G., Zeng P. et al. Prevalence and factors associated with mild cognitive impairment among Chinese older adults with depression // Geriatrics and Gerontology International. – 2018. – Vol. 18 (2). – Pp. 263–268. – https://doi.org/10.1111/ggi.13171
18. Wu Z., Su G., Lu W. et al. Clinical symptoms and their relationship with cognitive impairment in elderly patients with depressive disorder // Front Psychiatry. – 2022. –Vol. 13. – Art. 1009653. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1009653
19. Zhong X., Wu. Z., Ouyang C. et al. Cardiovascular diseases and related risk factors accelerated cognitive deterioration in patients with late-life depression: A one-year prospective study // Int Psychogeriatr. – 2019. Vol. 31 (10). – Pp. 1483–1489. – https://doi.org/10.1017/S1041610218002041
20. Wu A., Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: New approaches to hippocampal neurogenesis // J Neuroinflammation. – 2023. – Vol. 20 (1). – Art. 283. – https://doi.org/10.1186/s12974-023-02964-x
21. Jiang P., Gao Y., Wang L. et al. Factors influencing cognitive function in elderly patients with late-life depression: A scoping review // Brain Behav. – 2025. – Vol. 15 (1). – e70265. – https://doi.org/10.1002/brb3.70265.
22. Касьянова А.А., Лиманкин О.В., Петрова Н.Н. Противовоспалительная терапия биполярного аффективного расстройства: текущий уровень доказательств // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 1. – С. 24–32. – https://doi.org/10.48612/psyph/p3n7-t14h-zdea
23. Янушко М.Г., Шаманина М.В. Факторы нейровоспаления и когнитивный дефицит при рекуррентной депрессии: поиски патогенетических и терапевтических мишеней // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 4. – С. 22–28. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.61.34.003
24. Mars J.A., Marwaha R. Depressive cognitive disorders // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – PMID: 32644682

3. Minzdrav RF. Depressivnyj jepizod. Rekurrentnoe depressivnoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye: jelektronnoe izdanie. – M., 2021. – 89 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301_2 (data obrashhenija 10.10.2025).
4. Knight M.J., Baune B.T. Cognitive dysfunction in major depressive disorder // Curr Opin Psychiatry. – 2018. – Vol. 31. – Pp. 26–31. – https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000378
5. Siddarth P., Funes C.M., Laird K.T. et al. Predictors of cognitive improvement following treatment for late-life depression // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2021. – Vol. 34. – Pp. 162–8. – https://doi.org/10.1177/0891988720915515
6. Koenig A.M., Bhalla R.K., Butters M.A. Cognitive functioning and late-life depression // J Int Neuropsychol Soc. – 2014. – Vol. 20 (5). – Pp. 461–467. – https://doi.org/10.1017/S1355617714000198
7. Safarova T.P., Jakovleva O.B., Androsova L.V. i dr. Nekotorye faktory vospalenija i immunofenotipy pri depressijah u pozhilyh bol'nyh // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – № 120 (2). – S. 53–58. – https://doi.org/10.17116/jnevro202012002153
8. Smulevich A.B. Depressii pri somaticheskih i psihicheskih zabolevanijah. – M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo,– 2003. – 432 s.
9. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B., Keller M.D., Kuper D.J., Lavori P.W., Rush A.J., Weissman M.M. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence // Arch Gen Psychiatry. – 1991. – Vol. 48 (9). – Pp. 851–855. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011
10. Wiels W., Baeken C. S. Engelborghs S. Depressive symptoms in the elderly – an early symptom of dementia? A systematic review // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11 (34). – https://doi.org/10.3389/fphar.2020.0003422
11. Kaup A.R., Byers A.L., Falvey C. et al. Trajectories of depressive symptoms in older adults and risk of dementia // JAMA Psychiatry. – 2016 – Vol. 73 (5). – Pp. 525–31. – https://doi/org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0004
12. Panza F., Frisardi V., Capurso C. et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: Possible continuum? // Am J Geriatr Psychiatry. – 2010. – Vol. 18 (2). – Pp. 98–116. – https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13.
13. Mourao R.J., Mansur G., Malloy-Diniz L.F. et al. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: Systematic review and metaanalysis // Int J Geriatr Psychiatry. – 2016. – Vol. 31 (8). – Pp. 905–11. – https://doi.org/10.1002/gps.4406
14. Vares E.A., Salum G.A., Spanemberg L. et al. Depression dimensions: Integrating clinical signs and symptoms from the perspectives of clinicians and patients // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (8). – e0136037. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136037
15. Lanctot K.L., Agüera-Ortiz L., Brodaty H. et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions // Alzheimers Dement. – 2017. – Vol. 13 (1). – Pp. 84–100. – https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.008
16. Montoya-Murillo G., Ibarretxe-Bilbao N., Pena J. et al. The impact of apathy on cognitive performance in the elderly // Int J Geriatr Psychiatry. – 2019. – Vol. 34 (5). – Pp. 657–65. – https://doi.org/10.1002/gps.5062
17. Li N., Chen G., Zeng P. et al. Prevalence and factors associated with mild cognitive impairment among Chinese older adults with depression // Geriatrics and Gerontology International. – 2018. – Vol. 18 (2). – Pp. 263–268. – https://doi.org/10.1111/ggi.13171
18. Wu Z., Su G., Lu W. et al. Clinical symptoms and their relationship with cognitive impairment in elderly patients with depressive disorder // Front Psychiatry. – 2022. –Vol. 13. – Art. 1009653. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1009653
19. Zhong X., Wu. Z., Ouyang C. et al. Cardiovascular diseases and related risk factors accelerated cognitive deterioration in patients with late-life depression: A one-year prospective study // Int Psychogeriatr. – 2019. Vol. 31 (10). – Pp. 1483–1489. – https://doi.org/10.1017/S1041610218002041
20. Wu A., Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: New approaches to hippocampal neurogenesis // J Neuroinflammation. – 2023. – Vol. 20 (1). – Art. 283. – https://doi.org/10.1186/s12974-023-02964-x
21. Jiang P., Gao Y., Wang L. et al. Factors influencing cognitive function in elderly patients with late-life depression: A scoping review // Brain Behav. – 2025. – Vol. 15 (1). – e70265. – https://doi.org/10.1002/brb3.70265.
22. Kas'janova A.A., Limankin O.V., Petrova N.N. Protivovospalitel'naja terapija bipoljarnogo affektivnogo rasstrojstva: tekushhij uroven' dokazatel'stv // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2025. – № 1. – S. 24–32. – https://doi.org/10.48612/psyph/p3n7-t14h-zdea
23. Janushko M.G., Shamanina M.V. Faktory nejrovospalenija i kognitivnyj deficit pri rekurrentnoj depressii: poiski patogeneticheskih i terapevticheskih mishenej // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 4. – S. 22–28. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.61.34.003
24. Mars J.A., Marwaha R. Depressive cognitive disorders // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – PMID: 32644682

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 9—19.
DOI: 10.48612/psyph/3ta5-3m92-496d

Многомерный предиктивный анализ реабилитационного потенциала у пациентов с первым психотическим эпизодом: роль терапевтической стратегии, клинико-функциональных показателей и типа отношения к болезни

В.А.Чинарев[1, 2], Е.В.Малинина[2]

[1] *ГБУЗ «Областная клиническая специализированная психоневрологическая больница № 1», Челябинск, Россия*

[2] *ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Сохраняющийся функциональный и социальный дефицит при психотических расстройствах, несмотря на достигнутую психофармакотерапией симптоматическую ремиссию, остается ключевой детерминантой неблагоприятного долгосрочного прогноза, определяя актуальность эффективных реабилитационных стратегий.

Цель — разработка многомерной прогностической модели реабилитационного потенциала у пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ), позволяющей оценивать сравнительный вклад комплексной терапии (психофармакотерапия + психосоциальная реабилитация), динамических показателей симптоматики и уровня функционирования, а также типа отношения к болезни (ТОБОЛ) для персонализации ранних реабилитационных вмешательств.

Материалы и методы. Открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование включало 188 пациентов (основная группа: n = 109, комбинированная терапия психофармакотерапией и 12-месячной структурированной психосоциальной реабилитацией; контрольная группа: n = 79, только психофармакотерапия). Оценку выполняли с использованием анамнестического, клинико-психопатологического, динамического методов и следующих психометрических шкал: шкала позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), шкала краткой оценки негативных симптомов (Brief Negative Symptoms Scale, BNSS), шкала глобального функционирования (Global Assessment of Functioning Scale, GAF), ТОБОЛ. Оценку проводили в четырех временных точках (исходно, 1, 6, 12 месяцев). Реабилитационный потенциал (РП) (бинарная зависимая переменная) определяли на 12-й месяц как достижение клинической ремиссии (снижение общего балла PANSS ≥ 50 % от исходного уровня) и функционального восстановления (GAF ≥ 65 баллов). Для выявления предикторов РП использовали бинарную логистическую регрессию.

Результаты. Подтверждено статистически значимое преимущество комбинированной терапии в достижении клинической ремиссии, редукции негативной симптоматики и функционального восстановления (p < 0,001). Многомерная модель (Nagelkerke R^2 = 0,814, площадь под кривой (area under the curve, AUC) = 0,95 [95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ): 0,92–0,98]) выявила доминирующее влияние: комбинированной терапии (отношение шансов (Odds Ratio, OR) = 24,1; 95%-ный ДИ: 8,9–65,2; p < 0,001), уровня функционирования (GAF на 12 мес.: OR = 1,20; 95%-ный ДИ: 1,11–1,30; p < 0,001) и дезадаптивных типов ТОБОЛ, особенно анозогнозического (OR = 0,01; 95%-ный ДИ: 0,002–0,07; p < 0,001) и апатического (OR = 0,02; 95%-ный ДИ: 0,004–0,12; p < 0,001). Тяжесть симптоматики (PANSS, BNSS) снижала вероятность успеха, а нозологическая принадлежность (шизофрения/шизоаффективное расстройство) не определяла исход.

Выводы. Интеграция структурированной психосоциальной реабилитации является обязательным компонентом терапии ППЭ. Персонализированный подход должен включать мониторинг негативной симптоматики и функционирования, а также коррекцию патологических типов отношения к болезни (особенно анозогнозического и апатического) для преодоления разрыва между симптоматической ремиссией и функциональным восстановлением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: реабилитационный потенциал, психосоциальная реабилитация, функционирование, первый психотический эпизод, шизофрения, отношение к болезни

КОНТАКТЫ: Чинарев Виталий Александрович, va.chinarev@bk.ru, ORCID: 0000-0003-3471-5293
Малинина Елена Викторовна, malinina.e@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5811-4428

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Чинарев В.А., Малинина Е.В. Многомерный предиктивный анализ реабилитационного потенциала у пациентов с первым психотическим эпизодом: роль терапевтической стратегии, клинико-функциональных показателей и типа отношения к болезни // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 9–19. — DOI: 10.48612/psyph/3ta5-3m92-496d

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multidimensional Predictive Analysis of Rehabilitation Potential in Patients with the First Psychotic Episode: The Role of Therapeutic Strategy, Clinical and Functional Indicators and the Type of Attitude to the Disease

V.A. Chinarev[1, 2], E.V. Malinina[2]

[1] *Regional Clinical Specialized Neuropsychiatric Hospital No. 1, Chelyabinsk, Russia*

[2] *South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia*

SUMMARY

Relevance. The persistence of functional and social deficits in psychotic disorders, despite symptomatic remission achieved through psychopharmacotherapy, remains a key determinant of unfavorable long-term outcomes. This underscores the urgent need for effective rehabilitation strategies.

This study ***aimed*** to develop a multidimensional predictive model of rehabilitation potential (RP) in patients with first-episode psychosis (FEP), assessing the comparative contribution of combined therapy (psychopharmacotherapy + psychosocial rehabilitation), dynamic indicators of symptomatology, level of functioning, and type of attitude towards the disease (TOBOL) to personalize early rehabilitation interventions.

Materials and methods. A prospective randomized controlled trial was conducted at the Clinical Department of the Regional Clinical Specialized Neuropsychiatric Hospital No. 1 in Chelyabinsk. The study included 188 patients, divided into two groups: the main group (n = 109) who received combined therapy with psychopharmacotherapy and 12-month structured psychosocial rehabilitation, and the control group (n = 79) who only received psychopharmacotherapy. Assessment was performed using anamnestic, clinical-psychopathological, and dynamic methods, as well as psychometric scales (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Brief Negative Symptoms Scale (BNSS), Global Assessment of Functioning Scale (GAF), TOBOL) at 4 time points (baseline, 1, 6, 12 months). Rehabilitation potential (binary dependent variable) was defined at the 12th month as achieving clinical remission (≥ 50 % reduction in total PANSS score from baseline) and functional recovery (GAF ≥ 65). Binary logistic regression was used to identify predictors of RP.

Results. A statistically significant advantage of combined therapy in achieving clinical remission, reducing negative symptoms, and functional recovery was confirmed ($p < 0.001$). The multivariate model (Nagelkerke R^2 = 0.814, area under the curve (AUC) = 0.95 [95% confidence interval (95% CI): 0.92–0.98]) revealed dominant influences of: combined therapy (Odds ratio (OR) = 24.1; 95% CI: 8.9–65.2; $p < 0.001$), level of functioning (GAF at 12 months: OR = 1.20; 95% CI: 1.11–1.30; $p < 0.001$), and maladaptive TOBOL types, particularly anosognosic (OR = 0.01; 95% CI: 0.002–0.07; $p < 0.001$) and apathetic (OR = 0.02; 95% CI: 0.004–0.12; $p < 0.001$). Symptom severity (PANSS, BNSS) reduced the likelihood of success, and nosological affiliation (schizophrenia/schizoaffective disorder) did not determine the outcome.

Conclusion. These findings justify the integration of structured psychosocial rehabilitation into FEP treatment standards as a mandatory component. A personalized approach should include monitoring of negative symptoms and functioning, as well as correction of pathological attitudes towards the disease (especially anosognosic and apathetic) to bridge the gap between symptomatic remission and functional recovery.

KEYWORDS: rehabilitation potential, psychosocial rehabilitation, functioning, first psychotic episode, schizophrenia, attitude towards illness

CONTACTS: Chinarev Vitaly Alexandrovich, va.chinarev@bk.ru, ORCID: 0000-0003-3471-5293
Malinina Elena Viktorovna, malinina.e@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5811-4428

CITATION: Chinarev V.A., Malinina E.V. Multidimensional predictive analysis of rehabilitation potential in patients with the first psychotic episode: the role of therapeutic strategy, clinical and functional indicators and the type of attitude to the disease // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 9–19. — DOI: 10.48612/psyph/3ta5-3m92-496d [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Реабилитация пациентов с психотическими расстройствами представляет собой сложную клиническую и социальную задачу, эффективность решения которой в значительной степени определяет долгосрочный прогноз и качество жизни данной категории пациентов. Несмотря на неоспоримые успехи современной психофармакотерапии в достижении симптоматической ремиссии, особенно при психотических расстройствах [1, 2], восстановление функционального статуса и социальной интеграции зачастую остается ограниченным [3, 4]. Этот разрыв между купированием симптомов и восстановлением психосоциального функционирования подчеркивает необходимость комплексных подходов, интегрирующих биологические и психосоциальные вмешательства [5, 6]. Эмпирически подтвержденная эффективность психосоциальной реабилитации в дополнение к фармакотерапии для улучшения социального функционирования и снижения регоспитализации является общепризнанной [7, 8], однако индивидуальная вариабельность ответа на реабилитационные программы остается значительной, что подчеркивает необходимость поиска надежных предикторов реабилитационного исхода.

Исследования факторов, влияющих на успешность реабилитации, традиционно фокусировались на клинико-анамнестических переменных, таких как нозологическая принадлежность (по МКБ-10/DSM-5), длительность нелеченного психоза (ДНП), выраженность позитивной и негативной симптоматики, а также уровень общего функционирования [9, 10]. Однако результаты часто оказываются противоречивыми, а прогностическая сила отдельных клинических показателей — умеренной, что указывает на недостаточность исключительно биомедицинской модели для объяснения вариативности реабилитационного потенциала (РП) [11, 12].

В последние десятилетия нарастает понимание роли субъективных факторов, в частности, внутренней картины болезни и типа отношения к болезни (ТОБОЛ) (А.Е. Личко, Н.Я. Иванов) [13]. Конструкты ТОБОЛ, отражающие систему личностных смыслов, копинг-стратегий и мотивационных установок пациента в отношении своего заболевания и лечения, рассматривают как ключевые детерминанты терапевтического альянса, комплаенса и, в конечном

счете, успеха реабилитационных усилий [14]. Однако, несмотря на теоретическую обоснованность, комплексный вклад динамических психометрических показателей (включая тип отношения к болезни) в прогнозирование РП, их взаимодействие с традиционными клиническими предикторами, а также модулирующая роль различных терапевтических стратегий (изолированная психофармакотерапия и комбинированная терапия) остаются недостаточно изученными в научных исследованиях, в частности, при первом эпизоде психоза.

Существующие предиктивные модели РП часто имеют методологические ограничения: они преимущественно концентрируются на ограниченном наборе детерминант, редко включают психологические конструкты, психометрические шкалы, лишь в немногих моделях используются современные многомерные статистические методы, позволяющие учесть взаимное влияние переменных и построить модели с высокой объяснительной силой [15]. Недостаточно исследован и вопрос о том, как именно тип терапевтического вмешательства (с применением структурированной психосоциальной реабилитации) модулирует влияние как клинических, так и психологических предикторов на конечный РП.

Цель настоящего исследования — разработка многомерной прогностической модели РП у пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ), позволяющей оценивать сравнительный вклад комплексной терапии (психофармакотерапия + психосоциальная реабилитация), динамических показателей симптоматики и уровня функционирования, а также типа отношения к болезни для персонализации ранних реабилитационных вмешательств.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе клинического отделения первого психотического эпизода ГБУЗ «Областная клиническая специализированная психоневрологическая больница № 1» г. Челябинска. В открытое рандомизированное контролируемое исследование было включено 188 пациентов (109 в основную группу, 79 в контрольную группу) в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст 27,8 ± 13,8 лет) с верифицированным ППЭ (длительность заболевания ≤ 5 лет, число госпитализаций ≤ 3), госпитализированных в психиатрический стационар в период с 2023 по 2025 г. Критерии исключения: отказ от участия, психические расстройства вследствие употребления психоактивных веществ (включая алкоголь), текущие тяжелые соматические/неврологические заболевания или органические поражения центральной нервной системы, интеллектуальная недостаточность (IQ < 70 по тесту Векслера (Wechsler Adult Intelligence, WAIS-IV)). Пациенты поэтапно включались в исследование при госпитализации в стационар и были распределены методом случайного распределения.

Основная группа (n = 109) получала комплексную терапию, предусматривающую стандартизированную психофармакотерапию (согласно клиническим рекомендациям) и структурированную психосоциальную реабилитацию (СПР), тогда как пациенты контрольной группы (n = 79) получали только психофармакотерапию. Основу психосоциальной реабилитации составили методики, реализованные полипрофессиональной бригадой, включающей врача-психиатра, медицинского психолога, психотерапевта и социального работника. Комплексное терапевтическое вмешательство и психометрическая оценка начинались на 2-й неделе стационарного лечения после стабилизации острой психотической симптоматики и продолжались на амбулаторном этапе в течение 12 месяцев.

Когнитивно-поведенческая терапия проводилась в малых группах (5–7 человек) дважды в неделю по 45 минут и была сфокусирована на когнитивной реструктуризации бредовых идей и коррекции дисфункциональных интерпретаций пережитого болезненного опыта. Тренинг социальных навыков был реализован в формате еженедельных 60-минутных сессий, направленный на развитие коммуникативных навыков, разрешения межличностных конфликтов и профессиональной адаптации через поведенческое моделирование и ролевые игры. Семейная терапия осуществлялась с частотой 1–2 сеанса в месяц и включала элементы психообразования с информированием пациентов и их семей о природе заболевания, подходов в преодолении симптоматики и профилактике рецидивов. Психообразовательный модуль представлял собой цикл из 12 тематических занятий, охватывающих нейробиологические механизмы развития психозов, фармакологическое действие антипсихотических препаратов, ранние симптомы рецидива и методы преодоления стигматизации [16]. Повышение осведомленности как самого пациента, так и его семьи являлось фундаментальной задачей, способствующей устранению предрассудков, снижению стигмы и формированию реалистичных представлений о ходе лечения. Цифровое сопровождение посредством telegram-бота, сертифицированного Роспатентом (№ 2025615920, 2025 г.), обеспечивало ежедневный мониторинг корректности лечения и автоматизированное напоминание о приеме лекарственных препаратов, позволяя минимизировать эффект терапевтического вакуума между очными сессиями [17, 18].

В рамках исследования применяли анамнестический, клинико-психопатологический и динамический методы с использованием набора стандартных психометрических шкал с оценкой общего балла в четырех временных точках (исходно (0-й день), 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев) с последующим определением РП (бинарная переменная) на 12-й месяц по интегральному критерию, который включал:

1) клиническую ремиссию: редукция ≥ 50 % общего балла по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) от исходного уровня [19, 20];

2) функциональное восстановление: достижение уровня ≥ 65 баллов по шкале глобального функционирования (Global Assessment of Functioning, GAF) [21, 22];

Дополнительными инструментами оценки стали:

1) тяжесть негативной симптоматики, которую устанавливали по шкале оценки негативных симптомов (Brief Negative Symptom Scale, BNSS) [23, 24];

2) тип отношения к болезни (ТОБОЛ), который находили по стандартизированному полуструктурированному интервью в амбулаторный период на 12-й месяц наблюдения и классифицировали в соответствии с общепринятой типологией (анозогнозический, апатический, гармоничный и др.) [13];

3) интеллектуальный уровень, который определяли с помощью теста Векслера (WAIS) при скрининге [25, 26].

Все участники предоставили письменное добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15 от 18.06.2025) и соответствует принципам Хельсинкской декларации.

Статистический анализ выполнен в пакете прикладных программ Statistica 12 (Copyright StatSoft, Inc., 2013). Для выявления предикторов РП (бинарная переменная: достигнут / не достигнут) использовали многомерную логистическую регрессию. В модель были включены следующие переменные: группа терапии (комбинированная / только психофармакотерапия), баллы PANSS, BNSS, GAF на момент поступления, 1, 6 и 12-й месяц, диагноз по МКБ-10, тип ТОБОЛ. Предварительно проводили анализ на нормальность распределения (критерий Шапиро — Уилка) и получали описательную статистику, оценку межгрупповых различий выполняли в зависимости от количественных или качественных переменных по критерию Манна — Уитни и χ^2. Для проверки значимости использовалось моделирование по методу Монте-Карло. Для оценки динамики показателей психометрических шкал между двумя временными точками использовался парный критерий Уилкоксона (Z). Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$. Качество модели оценивали по критерию χ^2, отношению правдоподобия, псевдо-R^2 (Кокса — Снелла, Нагелькерке), анализу рабочей характеристики кривой ROC (area under the curve, AUC). Сила связи предикторов с исходом была представлена как отношения шансов (Odds Ratio, OR) с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ный ДИ). Для обработки пропущенных данных (менее 5 % по всем переменным) применяли метод полного информационного максимального правдоподобия (FIML). Достоверность обеспечивалась репрезентативностью выборки, валидностью психометрических инструментов, корректным выбором статистических методов и контролем уровня значимости.

Результаты

С целью установления исходной сопоставимости формируемых групп и последующей интерпретации результатов была проведена систематизация социально-демографических данных (возраст манифестации, гендерный состав, место жительства, уровень образования) и клинических параметров (стаж заболевания, ДНП, срок госпитализации, нозологическая принадлежность по МКБ-10, структура типов отношения к болезни по ТОБОЛ) для обеих групп (табл. 1).

При анализе возрастного распределения не было выявлено статистически значимых различий между группами ($p = 0,175$). В основной группе средний возраст составил 28 лет ($Q_1 - Q_3$: 26–30 лет), в группе

Таблица 1. Социально-демографическая и клиническая характеристика пациентов в основной и контрольной группах

Table 1. *Socio-demographic and clinical characteristics of patients in the main and control groups*

Показатель	Основная группа (n = 109)	Контрольная группа (n = 79)	Всего (n = 188)
Возраст, годы: $U_{(109;\,79)} = 3809^{***}$; $p = 0,175^{**}$			
Минимум – максимум	19 – 36	18 – 36	18 – 36
Среднее [95%-ный ДИ]	28,2 [27,5; 28,9]	27,2 [26,3; 28,1]	27,8 [27,2; 28,3]
Медиана ($Q_1 - Q_3$)	28 (26 – 30)	27 (25 – 30)	27 (25 – 30)
Половая структура: $\chi^2_{(1)} = 0,14^{*}$; $p = 0,704^{**}$			
Мужчины	61 / 56,0 % [46,6; 65,0]	42 / 53,2 % [42,2; 63,9]	103 / 54,8 % [47,6; 61,8]
Женщины	48 / 44,0 % [35,0; 53,4]	37 / 46,8 % [36,1; 57,8]	85 / 45,2 % [38,2; 52,4]
Место жительства: $\chi^2_{(1)} = 0,17^{*}$; $p = 0,683^{**}$			
Город	70 / 64,2 % [54,9; 72,8]	53 / 67,1 % [56,3; 76,7]	123 / 65,4 % [58,4; 71,9]
Сельская местность	39 / 35,8 % [27,2; 45,1]	26 / 32,9 % [23,3; 43,7]	65 / 34,6% [28,1; 41,6]
Образование: $\chi^2_{(3)} = 0,26^{*}$; $p = 0,968^{**}$			
Среднее неоконченное	18 / 16,5 % [10,5; 24,3]	15 / 19,0 % [11,5; 28,7]	33 / 17,6 % [12,6; 23,5]
Среднее	47 / 43,1 % [34,1; 52,5]	33 / 41,8 % [31,4; 52,8]	80 / 42,6 % [35,6; 49,7]

Окончание таблицы 1

Показатель	Основная группа (n = 109)	Контрольная группа (n = 79)	Всего (n = 188)
Среднее профессиональное	20 / 18,3 % [12,0; 26,4]	15 / 19,0 % [11,5; 28,7]	35 / 18,6 % [13,6; 24,6]
Высшее	24 / 22,0 % [15,0; 30,5]	16 / 20,3 % [12,6; 30,1]	40 / 21,3 % [15,9; 27,5]
Стаж заболевания, полные годы: $U_{(109;\,79)}$ = 4008,5***; p = 0,405**			
Минимум – максимум	0 – 5	0 – 5	0 – 5
Среднее [95%-ный ДИ]	2,2 [2,0; 2,4]	2,4 [2,1; 2,7]	2,3 [2,1; 2,5]
Медиана (Q_1 – Q_3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)
Длительность нелеченного психоза, сут: $U_{(109;\,79)}$ = 3764,5***; p = 0,142**			
Минимум – максимум	8 – 118	9 – 117	8 – 118
Среднее [95%-ный ДИ]	66 [61; 71]	72 [66; 77]	68 [64; 72]
Медиана (Q_1 – Q_3)	61 (47 – 89)	73 (54 – 91)	67 (48 – 91)
Срок госпитализации, сут: $U_{(109;\,79)}$ = 3784***; p = 0,157**			
Минимум – максимум	21 – 90	21 – 88	21 – 90
Среднее [95%-ный ДИ]	49 [45; 52]	52 [48; 56]	50 [48; 53]
Медиана (Q_1 – Q_3)	46 (33 – 59)	53 (37 – 61)	50 (35 – 61)
Диагноз по МКБ: $\chi^2_{(5)}$ = 2,80*; p = 0,731**			
F20.00	26 / 23,9 % [16,6; 32,5]	19 / 24,1 % [15,7; 34,3]	45 / 23,9 % [18,3; 30,4]
F20.01	21 / 19,3 % [12,7; 27,4]	16 / 20,3 % [12,6; 30,1]	37 / 19,7 % [14,5; 25,8]
F20.09	13 / 11,9 % [6,9; 19,0]	14 / 17,7 % [10,5; 27,20]	27 / 14,4 % [9,9; 19,9]
F23.0	19 / 17,4 % [11,2; 25,4]	8 / 10,1 % [4,9; 18,2]	27 / 14,4% [9,9; 19,9]
F23.1	15 / 13,8 % [8,3; 21,1]	11 / 13,9 % [7,6; 22,8]	26 / 13,8 % [9,5; 19,3]
F25	15 / 13,8 % [8,3; 21,1]	11 / 13,9 % [7,6; 22,8]	26 / 13,8 % [9,5; 19,3]

Примечание. * — указаны значения, рассчитанные с помощью критерия χ^2; ** — указаны уровни достоверности между двумя группами; *** — указаны значения, рассчитанные с помощью U-критерия Манна — Уитни.

Note. * — values calculated using the χ^2 test; ** — significance levels between the two groups; *** — values calculated using the Mann–Whitney U test.

контроля — 27 лет (25–30 лет). Гендерная структура в обеих группах была сопоставима (p = 0,704) с преобладанием лиц мужского пола (56,0 и 53,2 % соответственно). Большинство участников являлись жителями городской местности (64,2 и 67,1 %, p = 0,683). Распределение по уровню образования (неоконченное среднее, среднее, среднее профессиональное, высшее) было однородным в сравниваемых группах (p = 0,968). Продолжительность заболевания не выявила статистически значимых различий между основной группой и группой контроля (p = 0,405). Медиана стажа в обеих группах составила 2 года (1–3 года) при общем диапазоне от 0 до 5 лет.

Показатель средней длительности заболевания также имел сопоставимые значения в сравниваемых группах. Статистически значимые различия отсутствовали и в отношении длительности текущей госпитализации (p = 0,157). Средний срок стационарного лечения в основной группе достиг 46 суток (Q_1 – Q_3: 33–59 суток), тогда как в группе сравнения пациенты находились в стационаре в течение 53 суток (Q_1 – Q_3: 33–61 суток). Общий диапазон продолжительности госпитализации изменялся от 21 до 90 суток. Средние значения длительности пребывания в стационаре между группами существенно не различались. Отсутствие статистически значимых различий по основным социально-демографическим показателям (возраст, пол, место жительства, образование) свидетельствует о сопоставимости групп на исходном уровне. Статистически значимые различия между группами выявлены при анализе типов отношения к болезни по ТОБОЛ (p_{MC} < 0,001 с поправкой Монте-Карло) (табл. 2). В основной группе достоверно чаще отмечался эгоцентрический тип (p = 0,002), тогда как в группе сравнения преобладал анозогнозический тип (p = 0,009).

Таблица 2. Показатели шкалы типа отношения к болезни (ТОБОЛ) в основной и контрольной группах

Table 2. *Indicators of the scale of the type of attitude to the disease (TOBOL) in the main and control groups*

Показатель	Основная группа (*n* = 109)	Контрольная группа (*n* = 79)	Всего (*n* = 188)
	n / % [95%-ный ДИ]	*n* / % [95%-ный ДИ]	*n* / % [95%-ный ДИ]
ТОБОЛ: $\chi^2_{(9)}$=26,85*; p_{MC} < 0,001**			
Анозогнозический	8 / 7,3 % [3,5; 13,4]	16 / 20,3 % [12,6; 30,1]	24 / 12,8 % [8,6; 18,1]
Апатический	6 / 5,5 % [2,3; 11,0]	6 / 7,6 % [3,2; 15,0]	12 / 6,4 % [3,5; 10,6]
Гармоничный	7 / 6,4 % [2,9; 12,2]	8 / 10,1 % [4,9; 18,2]	15 / 8,0 % [4,7; 12,5]
Ипохондрический	19 / 17,4 % [11,2; 25,4]	7 / 8,9 % [4,1; 16,6]	26 / 13,8 % [9,5; 19,3]
Меланхолический	5 / 4,6 % [1,8; 9,8]	6 / 7,6 % [3,2; 15,0]	11 / 5,9 % [3,1; 9,9]
Неврастенический	44 / 3,7 % [1,3; 8,5]	9 / 11,4 % [5,8; 19,8]	13 / 6,9 % [3,9; 11,2]
Сенситивный	5 / 4,6 % [1,8; 9,8]	5 / 6,3 % [2,5; 13,3]	10 / 5,3 % [2,8; 9,2]
Тревожный	8 / 7,3 % [3,5; 13,4]	9 / 11,4 % [5,8; 19,8]	17 / 9,0 % [5,6; 13,8]
Эгоцентрический	21 / 19,3 % [12,7; 27,4]	3 / 3,8 % [1,1; 9,8]	24 / 12,8 % [8,6; 18,1]
Эргопатический	26 / 23,9 % [16,6; 32,5]	10 / 12,7 % [6,7; 21,3]	36 / 19,1 % [14,0; 25,2]

Примечание. * — указано значение, рассчитанное с помощью критерия χ^2; ** — указан уровень статистической значимости при $p < 0,05$.

Note. * — value calculated using the χ^2 test; ** — statistical significance level at $p < 0.05$.

Динамика психопатологической симптоматики и функционального восстановления выявила существенные межгрупповые различия в течение 12-месячного наблюдения (табл. 3). Исходно группы были сопоставимы по тяжести ППЭ (PANSS: медиана (*Me*) составила 160 в основной и 158 в контрольной группе соответственно), выраженности негативных симптомов (BNSS: *Me* = 31 и 31) и уровню функционирования (GAF: *Me* = 50 и 50). К 1-му месяцу в основной группе зафиксирована значимая редукция психотической симптоматики (PANSS: *Me* = 134), тогда как в контрольной группе улучшение было незначительным (*Me* = 142). К 6-му месяцу основная группа достигла снижения PANSS до 92 баллов при умеренном улучшении в контрольной группе до 112 баллов, параллельно показывая уменьшение негативной симптоматики (BNSS: Me = 21 и 23). К 12-му месяцу основная группа сохранила тенденцию к снижению (PANSS: *Me* = 68, BNSS: *Me* = 15), превосходя результаты контрольной (PANSS: *Me* = 89, BNSS: *Me* = 18). У пациентов основной группы медиана показателя по шкале глобального функционирования (GAF) составляла 60 баллов в 1-м месяце наблюдения, повысилась до 75 баллов в 6-м месяце и достигла 85 баллов в 12-м месяце. В контрольной группе динамика улучшения была скромнее: медиана GAF увеличилась с 60 баллов в 1-м месяце лишь до 65 баллов в 6-м и 75 баллов в 12-м месяце. В результате к 12-му месяцу между группами сформировалась статистически значимая разница ($p < 0,001$).

В рамках анализа детерминант РП у пациентов с ППЭ была построена многомерная модель бинарной логистической регрессии, представленная в табл. 4.

Статистическая модель продемонстрировала высокую объяснительную способность, о чем свидетельствует значимое улучшение соответствия данных при переходе от нулевой модели к финальной ($\chi^2 = 223,322$, $p < 0,001$). Значения псевдо-R^2 достигли показателей, указывающих на значимую прогностическую силу: коэффициент Нагелькерке (0,814) свидетельствует, что модель объясняет свыше 80 % дисперсии зависимой переменной, что в клинических исследованиях встречается редко и подтверждает релевантность включенных в модель предикторов. Аналогично, высокие значения коэффициентов Кокса — Снелла (0,695) и Макфаддена (0,618) дополнительно верифицируют адекватность выбранной методологии и статистическую надежность полученных результатов.

Таблица 3. Показатели психометрических шкал PANSS, BNSS, GAF в основной и контрольной группах

Table 3. *Indicators of the psychometric scales PANSS, BNSS, GAF in the main and control groups*

Показатель	Основная группа (n = 109) Me [Q_1; Q_3]*	Группа контроля (n = 79) Me [Q_1; Q_3]*
PANSS, общий балл, 0-й день	160 [152; 163]	158 [153; 163]
PANSS, общий балл, 1-й месяц	134 [127; 139]	142 [138; 145]
PANSS, общий балл, 6-й месяц	92 [87; 96]	112 [106; 119]
PANSS, общий балл, 12-й месяц	68 [64; 71]	89 [85; 96]
BNSS, 0-й день	31 [28; 33]	31 [29; 33]
BNSS, 1-й месяц	30 [27; 30]	27 [25; 30]
BNSS, 6-й месяц	21 [16; 21]	23 [20; 25]
BNSS, 12-й месяц	15 [11; 15]	18 [16; 19]
GAF, 0-й день	50 [40; 60]	50 [40; 60]
GAF, 1-й месяц	60 [50; 70]	60 [60; 70]
GAF, 6-й месяц	75 [65; 85]	65 [65; 75]
GAF, 12-й месяц	85 [75; 95]	75 [68; 85]

Примечание. * — указаны медиана и 25- и 75%-ный квартили при статистически значимой разнице между группами $p < 0{,}001$.

Note. * — indicates the median and the 25th and 75th percentiles for statistically significant differences between groups at $p < 0.001$.

Таблица 4. Модель многомерной бинарной логистической регрессии реабилитационного потенциала

Table 4. *A model of multidimensional binary logistic regression for predicting rehabilitation potential*

Параметр	Коэффициент β	p	95%-ный ДИ
*$\chi^2(12) = 223{,}322$, $p < 0{,}001$; AUC = 0,95 (95%-ный ДИ: 0,92–0,98)*****			
PANSS, общий балл, 12-й месяц	−0,299	< 0,001***	−0,413; −0,185
BNSS, общий балл, 12-й месяц	−0,532	< 0,001***	−0,770; −0,294
GAF, балл, 12-й месяц	0,182	< 0,001***	0,110; 0,255
Диагноз по МКБ-10			
F20.00	−0,865	0,254	−2,353; 0,623
F20.01	−0,279	0,713	−1,766; 1,208
F20.09	0,037	0,965	−1,604; 1,679
F23.0	2,890	0,002**	1,048; 4,732
F23.1	−2,061	0,023*	−3,838; −0,284
ТОБОЛ			
Анозогнозический	−4,657	< 0,001***	−6,648; −2,666
Апатический	−3,847	0,001**	−6,033; −1,661
Гармоничный	0,958	0,367	−1,125; 3,041
Ипохондрический	−2,292	0,006**	−3,915; −0,669
Меланхолический	−1,505	0,129	−3,446; 0,437
Неврастенический	−3,095	0,005**	−5,254; −0,937
Сенситивный	−1,515	0,253	−4,113; 1,082
Тревожный	−2,776	0,006**	−4,752; −0,801
Эгоцентрический	0,426	0,593	−1,135; 1,987

Примечание. Коэффициент β — логарифм отношения шансов, ассоциированный с единичным изменением предиктора; условное обозначение уровня статистической значимости p-value, где * — $p < 0{,}05$, ** — $p < 0{,}01$, *** — $p < 0{,}001$; 95%-ный ДИ, который с 95%-ной вероятностью содержит истинное значение коэффициента регрессии β в генеральной совокупности; **** — указаны показатели качества модели (χ^2, AUC).

Note. The β coefficient represents the logarithm of the odds ratio associated with a one-unit change in the predictor. Significance levels are denoted as follows: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$, *** — $p < 0.001$. The 95% confidence interval (CI) indicates the range within which the true regression coefficient β lies with 95% probability in the population. **** — model performance metrics (χ^2, AUC) are provided.

Клинико-динамические, психометрические показатели по истечении 12-месячного периода наблюдения выступили значимыми предикторами РП. Продемонстрирована выраженная негативная корреляция между тяжестью психопатологической симптоматики и успешностью реабилитации: как позитивные психотические симптомы (PANSS общ., 12-й месяц: $\chi^2 = -0{,}299$, $p < 0{,}001$), так и негативные расстройства (BNSS, 12-й месяц: $\beta = -0{,}532$, $p < 0{,}001$) существенно снижали вероятность благоприятного исхода. Напротив, показатель глобального функционирования (GAF, 12-й месяц: $\beta = 0{,}182$, $p < 0{,}001$) выступал значимым позитивным предиктором, подтверждая гипотезу о критической роли сохранных адаптационных ресурсов в реабилитационном процессе.

Пациенты с острым полиморфным психотическим расстройством без симптомов шизофрении (F23.0) показали высокие результаты ($\beta = 2{,}890$, $p = 0{,}002$), что может объясняться транзиторным характером психопатологии и сохранностью преморбидной личности. Напротив, при остром полиморфном расстройстве с симптомами шизофрении (F23.1) отмечалось значимое снижение РП ($\beta = -2{,}061$, $p = 0{,}023$). Примечательно, что при диагнозе параноидной шизофрении (F20.00, F20.01, F20.09) не наблюдалось статистически значимых отличий от шизоаффективного расстройства (F25).

Наиболее значимым психологическим предиктором успешности реабилитации выступил тип отношения к болезни (ТОБОЛ). Анозогнозический ($\beta = -4{,}657$, $p < 0{,}001$), апатический ($\beta = -3{,}847$, $p = 0{,}001$), ипохондрический ($\beta = -2{,}292$, $p = 0{,}006$), неврастенический ($\beta = -3{,}095$, $p = 0{,}005$) и тревожный ($\beta = -2{,}776$, $p = 0{,}006$) типы достоверно снижали вероятность благоприятного исхода по сравнению с эргопатическим типом.

Статистический анализ динамики клинико-функциональных показателей выявил значимые различия между группами на всех этапах наблюдения. В основной группе ($n = 109$) зафиксирована выраженная редукция психотической симптоматики по PANSS уже к 1-му месяцу ($Z = -9{,}066$, $p < 0{,}001$), тогда как в контрольной группе ($n = 79$) у 22 пациентов (27,8 %) отмечалось парадоксальное усиление симптоматики в этот период ($Z = -7{,}766$, $p < 0{,}001$). К 12-му месяцу 85 пациентов (78,0 %) основной группы достигли значимого снижения PANSS относительно исходного уровня ($Z = -7{,}200$, $p < 0{,}001$), в то время как в контрольной группе ни один пациент не продемонстрировал устойчивой редукции ($Z = -7{,}725$, $p < 0{,}001$). Важным является выявленное различие в динамике негативной симптоматики (BNSS): в основной группе зафиксировано последовательное улучшение на всех временных точках (к 12-му месяцу, исходный: $Z = -9{,}077$, $p < 0{,}001$), тогда как в контрольной группе 6 пациентов (7,6 %) имели негативную динамику к 1-му месяцу, а к 12-му месяцу 3 пациента (3,8 %) показали ухудшение относительно 6-месячного уровня (BNSS, 12-й месяц, и BNSS, 6-й месяц: $Z = -7{,}620$, $p < 0{,}001$).

Функциональное восстановление по шкале GAF показало принципиальные межгрупповые различия: если в основной группе все 109 пациентов (100 %) достигли значимого улучшения функционирования к 6-му месяцу ($Z = -9{,}167$, $p < 0{,}001$) с дальнейшим прогрессом к 12-му месяцу (82 пациента, 75,2 %), то в контрольной группе 6 пациентов (7,6 %) имели ухудшение показателей GAF к 6-му месяцу, а 9 (11,4 %) — к 12-му месяцу относительно 1-го месяца. Внимания заслуживает динамика между 6-м и 12-м месяцами: в основной группе у 82 пациентов (75,2 %) отмечалось повышение функциональных показателей (GAF, 12-й месяц, и GAF, 6-й месяц: $Z = -8{,}100$, $p < 0{,}001$), тогда как в контрольной группе значимый прирост функционирования отмечался лишь у 54 пациентов (68,4 %, $Z = -6{,}687$, $p < 0{,}001$). Тест Фридмана подтвердил статистически значимую разницу в траекториях восстановления между группами (основная: $\chi^2 = 314{,}009$, $p < 0{,}001$; контрольная: $\chi^2 = 161{,}915$, $p < 0{,}001$), что свидетельствует о качественно различных паттернах реабилитационного процесса.

Обсуждение

Полученные данные подтвердили значимость комплексной терапии, интегрирующей психофармакотерапию со структурированной психосоциальной реабилитацией, над изолированной психофармакотерапией в отношении РП пациентов с ППЭ. Представленная прогностическая модель с высокой объяснительной способностью (Nagelkerke $R^2 = 0{,}814$) согласуется с современной биопсихосоциальной парадигмой, подчеркивающей необходимость комплексного подхода к лечению психозов [27]. Протективный эффект комбинированного лечения ($\beta = -10{,}067$, $p < 0{,}001$) соответствует данным метаанализов, подтверждающим, что психосоциальные интервенции существенно повышают эффективность психофармакотерапии в достижении функциональной ремиссии [28], однако полученная модель впервые позволила количественно определить вклад этого фактора в рамках многомерного прогноза РП.

Межгрупповые сравнения с использованием U-критерия Манна — Уитни выявили статистически значимые различия ($p < 0{,}001$) между основной и контрольной группами по баллам шкал PANSS, BNSS и GAF на всех этапах наблюдения (1, 6 и 12 месяцев), подтверждая преимущество комплексной терапии. Значимая отрицательная корреляция между выраженностью психопатологической симптоматики через 12 месяцев терапии (PANSS общий: $\beta = -0{,}299$; BNSS: $\beta = -0{,}532$) и РП подтверждает концепцию «клинического и функционального разрыва» [29], согласно которой редукция симптомов является необходимым, но недостаточным условием успешной реабилитации. При этом выявленные различия в динамике симптоматики между группами имеют большое значение: парадоксальное усиление психотической симптоматики у 27,8 % пациентов контрольной группы в первый месяц и отсутствие устойчивой редукции PANSS к 12-му месяцу в этой группе согласуются с данными о важной роли ранних психосоциальных интервенций в предотвращении хронификации психотических расстройств [30]. Последовательное улучшение негативной симптоматики

в основной группе на всем периоде наблюдения имеет особенное значение с учетом резистентности этих симптомов к психофармакотерапии [31– 33].

Принципиальные межгрупповые различия в динамике функционального восстановления, где 100 % пациентов основной группы достигли значимого улучшения к 6-му месяцу с прогрессированием у 75,2 % к 12-му месяцу, согласуются с нейрокогнитивными моделями, предполагающими, что структурированная реабилитация усиливает нейропластичность и компенсаторные механизмы [34]. Контраст с контрольной группой, где у 11,4 % отмечалось ухудшение функционирования к 12-му месяцу, подчеркивает роль психосоциальных вмешательств в поддержании устойчивой адаптации в 1-й год после манифестации психоза [35].

Ключевым фактором является доминирующая роль типа отношения к болезни (ТОБОЛ) как предиктора РП. Выявленное снижение вероятности благоприятного исхода при анозогнозическом ($\beta = -4{,}657$) и апатическом ($\beta = -3{,}847$) типах соответствует концепциям, связывающим критическое отношение к болезни и мотивацию с успехом реабилитации [36], однако предложенная модель впервые количественно установила силу этого влияния относительно других факторов. Полученные данные подчеркивают необходимость включения в программы раннего вмешательства психокоррекционных модулей, направленных на трансформацию патологических типов реагирования в адаптивные, в частности, модулей коррекции внутренней картины болезни. Особое внимание следует уделять пациентам с анозогнозическими и апатическими установками, учитывая доказанную пластичность картины болезни при целенаправленных воздействиях [37, 38].

Пороговые значения логистической модели позволили выявить нелинейный характер взаимосвязи между совокупностью предикторов и РП, что указывает на существование критических точек в процессе реабилитации, при достижении которых вероятность качественного изменения функционального статуса существенно возрастает. Коэффициент групповой принадлежности ($\beta = -10{,}067$, $p < 0{,}001$) показал значимый протективный эффект комплексного вмешательства, что свидетельствует о повышении вероятности благоприятного реабилитационного исхода при включении психосоциального компонента. Значение данного коэффициента предполагают, что механизмы действия психосоциальной реабилитации выходят за рамки симптоматического улучшения, потенциально затрагивая фундаментальные аспекты нейрокогнитивного функционирования, социальной компетентности и адаптационных ресурсов личности, что согласуется с современными биопсихосоциальными парадигмами.

Несмотря на значительную объяснительную силу построенной модели и проспективный когортный дизайн, настоящее исследование имеет ряд методологических ограничений, требующих осторожности при интерпретации результатов. Относительно умеренный объем выборки ($n = 188$) при проведении многомерного анализа с большим количеством включенных признаков и категориальных переменных (типы ТОБОЛ, нозологическая принадлежность), может потенциально повлиять на стабильность оценки. Хотя группы были сопоставимы по ключевым социально-демографическим и клиническим характеристикам, метод формирования групп не позволяет полностью исключить систематические ошибки и влияние неучтенных факторов, таких как преморбидный уровень социального функционирования, когнитивные функции, семейная поддержка и социально-экономический статус, которые могут влиять на РП. Длительность катамнестического наблюдения, ограниченная 12-ю месяцами, достаточна для оценки краткосрочных и среднесрочных исходов, но не позволяет судить о долгосрочной стабильности достигнутых функциональных результатов и устойчивости выявленных предикторов на отдаленных этапах течения заболевания. Хотя модель продемонстрировала высокую прогностическую значимость (AUC = 0,95), необходима ее внешняя валидизация на независимой выборке для подтверждения устойчивости выявленных предикторов и пороговых значений в условиях различных подходов психосоциальной реабилитации. Учет этих ограничений важен при внедрении результатов в терапию пациентов и планировании мультицентровых рандомизированных контролируемых исследований с включением дополнительных факторов (нейрокогнитивные тесты, биомаркеры).

Заключение

Настоящее исследование подтвердило высокую прогностическую состоятельность многомерной модели РП у пациентов с ППЭ. Установлено значимое влияние комплексного терапевтического подхода, интегрирующего фармакотерапию со структурированной психосоциальной реабилитацией, что проявляется не только в ускоренном достижении клинической ремиссии, но и в формировании устойчивых траекторий функционального восстановления. Критически значимым предиктором успеха выступает положительная динамика негативной симптоматики, где комбинированное вмешательство обеспечивает последовательное улучшение, преодолевая известную резистентность негативных симптомов к медикаментозной монотерапии.

Выявлена сложная нелинейная зависимость РП от выраженности актуальной психопатологии, где тяжесть как позитивных, так и негативных симптомов на отдаленных этапах наблюдения независимо снижает вероятность благоприятного исхода, подтверждая концепцию критического порога симптоматической нагрузки. Диагностический анализ опровергает традиционные прогностические иерархии: при сохранении ожидаемо высокого РП при острых транзиторных психотических расстройствах отсутствие значимых различий между параноидной шизофренией и шизоаффективными расстройствами свидетельствует о клинической гетерогенности первичных (эндогенных) психозов и необходимости перехода к функционально-ориентированным прогностическим моделям.

Доказана существенная роль психологических детерминант, где тип отношения к болезни (ТОБОЛ)

превосходит по прогностической значимости клинические параметры. Анозогнозический и апатический типы реагирования ассоциированы со значительным снижением вероятности успеха реабилитации, что подчеркивает необходимость обязательного включения модулей коррекции внутренней картины болезни в программы раннего вмешательства. Полученные данные обосновывают внедрение персонализированных алгоритмов реабилитации, предусматривающих рутинное назначение структурированной психосоциальной помощи как компонента терапии первого выбора, раннюю психокоррекцию дезадаптивных типов отношения к болезни и системный мониторинг функциональных показателей в качестве ключевых маркеров эффективности. Реализация этих принципов позволит преодолеть разрыв между симптоматической ремиссией и функциональным восстановлением в периоде после манифестации психоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tramazzo S., Lian W., Ajnakina O. et al. Long-term course of remission and recovery in psychotic disorders // American Journal of Psychiatry. – 2024. – Vol. 181 (6). – Pp. 532–540. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230189
2. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
3. El Helou M., Hein M., Cimpaye B. C., Wacquier B., Mungo A. First episode psychosis in patients aged 18 to 30 admitted involuntarily: Characteristics and risk factors for functional non-remission // Brain Sciences. – 2025. – Vol. 15 (7). – Art. 697. – https://doi.org/10.3390/brainsci15070697
4. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Цукарзи Э.Э. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: метод. указания. – М.: ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, 2017. – 73 с.
5. Mosolov S., Potapov A.V., Ushakov U.V. et al. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 167–181.
6. Gouveia M., Morgado T., Costa T., Sampaio F., Rosa A., Sequeira C. Intervention programmes for first-episode psychosis: A scoping review // Nursing Reports. – 2025. – Vol. 15 (1). – Art. 16. – https://doi.org/10.3390/nursrep15010016
7. Buckle J., Kavanagh G., Connolly A., Arora S., Forshall E., Murphy T. Employment, education or training status (NEET) at baseline predicts high-threshold symptomatic remission in first episode psychosis: A cohort study // Early Intervention in Psychiatry. – 2025. – Vol. 19 (1). – e13586. – https://doi.org/10.1111/eip.13586
8. Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood Ph. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 1867–1878.
9. Orsolini L., Longo G., Volpe U. Psychosocial Interventions in the Rehabilitation and the Management of Psychosis and Schizophrenia: A Systematic Review on Digitally-Delivered Interventions // Actas Españolas de Psiquiatría. – 2025. – Vol. 53 (2). – Art. 379. – https://doi.org/ 10.62641/aep.v53i2.1851
10. Llorca-Bofí V., Madero S., Amoretti S., Cuesta M. J., Moreno C., González-Pinto A. Inflammatory blood cells and ratios at remission for psychosis relapse prediction: A three-year follow-up of a cohort of first episodes of schizophrenia // Schizophrenia Research. – 2024. – Vol. 267. – Pp. 24–31. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.03.011
11. Усов Г.М., Коломыцев Д.Ю. Концепция раннего вмешательства в терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 3–13. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.69.86.001
12. Rojas M., Barrios M., Gómez-Benito J. et al. Functioning problems in persons with schizophrenia in the Russian context // Int J Environ. – 2021. – Vol. 18. – Art. 10276. – https://doi.org/10.3390/ijerph181910276
13. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. – М.: Медицина, 1983. – 312 с.
14. Grunfeld G., Lemonde A.C., Gold I., Paquin V., Iyer S.N., Lepage M. Consistency of delusion themes across first and subsequent episodes of psychosis // JAMA Psychiatry. – 2024. – Vol. 81 (10). – Pp. 1039–1046. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2040
15. Youn S., Guadagno B.L., Byrne L.K., Watson A.E., Murrihy S., Cotton S.M. Systematic review and meta-analysis: rates of violence during first-episode psychosis (FEP) // Schizophrenia Bulletin. – 2024. – Vol. 50 (4). – Pp. 757–770. – https://doi.org/10.1093/schbul/sbae010
16. Незнанов Н.Г., Коцюбинский А.П., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная психиатрия: руководство для врачей. – М.: Специальное издательство медицинских книг, 2020. – 904 с.
17. Чинарев В.А., Малинина Е.В. Цифровая платформа персонализированной психолого-психиатрической помощи пациентам с первым психотическим эпизодом. Чат-бот в Telegram // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025615920 Российская Федерация. – Заявл. 02.03.2025, опубл. 11.03.2025.
18. Чинарев В.А., Забозлаева И.В. Этические и методологические аспекты внедрения чат-бота в клиническую практику ведения пациентов с шизофренией: проспективное когортное исследование // Психология, психиатрия, наркология XXI века: первые шаги в науку и практику: II Междунар. междисципл. науч.-практ. конф.: сб. матер. – Кемерово: Кемер. гос. мед. ун-т, 2025. – С. 890–898.

REFERENCES

1. Tramazzo S., Lian W., Ajnakina O. et al. Long-term course of remission and recovery in psychotic disorders // American Journal of Psychiatry. – 2024. – Vol. 181 (6). – Pp. 532–540. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230189
2. Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psihicheskih rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – klinicheskoj praktike. – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – 1073 s.
3. El Helou M., Hein M., Cimpaye B. C., Wacquier B., Mungo A. First episode psychosis in patients aged 18 to 30 admitted involuntarily: Characteristics and risk factors for functional non-remission // Brain Sciences. – 2025. – Vol. 15 (7). – Art. 697. – https://doi.org/10.3390/brainsci15070697
4. Mosolov S.N., Potapov A.V., Cukarzi Je.Je. Standartizirovannye kliniko-funkcional'nye kriterii terapevticheskoj remissii pri shizofrenii: metod. ukazanija. – M.: FGBU «NMICPN im. V.P. Serbskogo» MZ RF, 2017. – 73 s.
5. Mosolov S., Potapov A.V., Ushakov U.V. et al. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 167–181.
6. Gouveia M., Morgado T., Costa T., Sampaio F., Rosa A., Sequeira C. Intervention programmes for first-episode psychosis: A scoping review // Nursing Reports. – 2025. – Vol. 15 (1). – Art. 16. – https://doi.org/10.3390/nursrep15010016
7. Buckle J., Kavanagh G., Connolly A., Arora S., Forshall E., Murphy T. Employment, education or training status (NEET) at baseline predicts high-threshold symptomatic remission in first episode psychosis: A cohort study // Early Intervention in Psychiatry. – 2025. – Vol. 19 (1). – e13586. – https://doi.org/10.1111/eip.13586
8. Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood Ph. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 1867–1878.
9. Orsolini L., Longo G., Volpe U. Psychosocial Interventions in the Rehabilitation and the Management of Psychosis and Schizophrenia: A Systematic Review on Digitally-Delivered Interventions // Actas Españolas de Psiquiatría. – 2025. – Vol. 53 (2). – Art. 379. – https://doi.org/ 10.62641/aep.v53i2.1851
10. Llorca-Bofí V., Madero S., Amoretti S., Cuesta M. J., Moreno C., González-Pinto A. Inflammatory blood cells and ratios at remission for psychosis relapse prediction: A three-year follow-up of a cohort of first episodes of schizophrenia // Schizophrenia Research. – 2024. – Vol. 267. – Pp. 24–31. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.03.011
11. Usov G.M., Kolomycev D.Ju. Koncepcija rannego vmeshatel›stva v terapii shizofrenii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 1. – S. 3–13. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.69.86.001
12. Rojas M., Barrios M., Gómez-Benito J. et al. Functioning problems in persons with schizophrenia in the Russian context // Int J Environ. – 2021. – Vol. 18. – Art. 10276. – https://doi.org/10.3390/ijerph181910276
13. Kabanov M.M., Lichko A.E., Smirnov V.M. Metody psihologicheskoj diagnostiki i korrekcii v klinike. – M.: Medicina, 1983. – 312 s.
14. Grunfeld G., Lemonde A.C., Gold I., Paquin V., Iyer S.N., Lepage M. Consistency of delusion themes across first and subsequent episodes of psychosis // JAMA Psychiatry. – 2024. – Vol. 81 (10). – Pp. 1039–1046. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2040
15. Youn S., Guadagno B.L., Byrne L.K., Watson A.E., Murrihy S., Cotton S.M. Systematic review and meta-analysis: rates of violence during first-episode psychosis (FEP) // Schizophrenia Bulletin. – 2024. – Vol. 50 (4). – Pp. 757–770. – https://doi.org/10.1093/schbul/sbae010
16. Neznanov N.G., Kocjubinskij A.P., Mazo G.Je. Biopsihosocial›naja psihiatrija: rukovodstvo dlja vrachej. – M.: Special›noe izdatel›stvo medicinskih knig, 2020. – 904 s.
17. Chinarev V.A., Malinina E.V. Cifrovaja platforma personalizirovannoj psihologo-psihiatricheskoj pomoshhi pacientam s pervym psihoticheskim jepizodom. Chat-bot v Telegram // Svidetel›stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlja JeVM № 2025615920 Rossijskaja Federacija. – Zajavl. 02.03.2025, opubl. 11.03.2025.
18. Chinarev V.A., Zabozlaeva I.V. Jeticheskie i metodologicheskie aspekty vnedrenija chat-bota v klinicheskuju praktiku vedenija pacientov s shizofreniej: prospektivnoe kogortnoe issledovanie // Psihologija, psihiatrija, narkologija XXI veka: pervye shagi v nauku i praktiku: II Mezhdunar. mezhdiscipl. nauch.-prakt. konf.: sb. mater. – Kemerovo: Kemer. gos. med. un-t, 2025. – S. 890–898.

19. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261
20. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 237 с.
21. Endicott J., Spitzer R.L., Fleiss J.L., Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance // Archives of General Psychiatry. – 1976. – Vol. 33 (6). – Pp. 766–71. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770060086012
22. Солдаткин В.А. Клиническая психометрика: учеб. пособие. – М.: Кнорус, 2022. – 644 с.
23. Kirkpatrick B., Strauss G.P., Nguyen L., Fischer B.A., Daniel D.G., Cienfuegos A., Marder S.R. The brief negative symptom scale: Psychometric properties // Schizophrenia Bulletin. – 2011. – Vol. 37 (2). – Pp. 300–305.
24. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Гладышев И.О., Шмуклер А.Б. Психометрические свойства русскоязычной версии краткой шкалы оценки негативных симптомов (BNSS) у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – № 2. – С. 22–30.
25. Wechsler D. The Measurement of Adult Intelligence. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1939. – 229 p.
26. Панасюк А.Ю. Адаптированный вариант методики Векслера (WISC) / Ин-т гигиены детей и подростков, Ленингр. педиатр. мед. ин-т. – М., 1973. – 80 с.
27. Mahapatra A., Sharma P. Biopsychosocial approach to mental health // Mental Health Care Resource Book: Concepts and Praxis for Social Workers and Mental Health Professionals. – Singapore: Springer Nature Singapore, 2024. – Pp. 87–100. – https://doi.org/10.1007/978-981-97-1203-8_5
28. Frawley E., Cowman M., Lepage M., Donohoe G. Social and occupational recovery in early psychosis: A systematic review and meta-analysis of psychosocial interventions // Psychological Medicine. – 2023. – Vol. 53 (5). – Pp. 1787–1798. – https://doi.org/10.1017/S003329172100341X
29. Kennedy K.P., Zito M.F., Marder S.R. Does relapse cause illness progression in first-episode psychosis? A review // Schizophrenia Research. – 2024. – Vol. 271. – Pp. 161–168. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.07.038
30. Carter E., Banerjee S., Alexopoulos G.S., Bingham K.S., Marino P., Meyers B.S. Prediction of remission of pharmacologically treated psychotic depression: A machine learning approach // Journal of Affective Disorders. – 2025. – Vol. 381. – Pp. 291–297. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.04.013
31. Wold K.F., Kreis I.V., Åsbø G., Flaaten C.B., Widing L., Engen M.J. Long-term clinical recovery and treatment resistance in first-episode psychosis: A 10-year follow-up study // Schizophrenia. – 2024. – Vol. 10 (1). – Art. 69. – https://doi.org/10.1038/s41537-024-00489-7
32. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 2–10. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.26.17.001
33. Bitter I., Mohr P., Raspopova N. Assessment and treatment of negative symptoms in schizophrenia – a regional perspective // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – Art. 820801. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.820801
34. Chen Y.H.E., Wong S.M., So M.M., Suen Y.N., Hui C.L. Spurious autobiographical memories of psychosis: A dopamine-gated neuroplasticity account for relapse and treatment-resistant psychosis // Psychological Medicine. – 2025. – Vol. 55. – e14. – https://doi.org/10.1017/S0033291724003027
35. Wynn J.K., Green M.F. An EEG-based neuroplastic approach to predictive coding in people with schizophrenia or traumatic brain injury // Clinical EEG and Neuroscience. – 2024. – Vol. 55 (4). – Pp. 445–454. – https://doi.org/10.1177/15500594241252897
36. Skourteli M., Tritari M., Mavreas V., Konstantakopoulos G., Stylianidis S. Duration of untreated psychosis: A thematic analysis of service-users' subjective experiences of diagnosis and seeking treatment // Trends in Psychology. – 2025. – Pp. 1–24. – https://doi.org/10.1007/s43076-025-00467-7
37. Abraham T., Gill H., Wood L. Psychosocial interventions offered across inpatient and crisis settings to the social networks of service users with psychosis: A systematic review // Psychiatry Research. – 2025. – Vol. 343. – Art. 116267. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116267
38. Van der Heijden-Hobus I.M., Rosema B.S., Vorstman J.A., Kas M.J., Franke S.K., Boonstra N., Sommer I.E. Personal preferences for treatment and care during and after a first episode psychosis: A qualitative study // Early Intervention in Psychiatry. – 2024. – Vol. 18 (6). – Pp. 415–424. – https://doi.org/10.1111/eip.13477

19. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261

20. Mosolov S.N. Shkaly psihometricheskoj ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 237 s.

21. Endicott J., Spitzer R.L., Fleiss J.L., Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance // Archives of General Psychiatry. – 1976. – Vol. 33 (6). – Pp. 766–71. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770060086012

22. Soldatkin V.A. Klinicheskaja psihometrika: ucheb. posobie. – M.: Knorus, 2022. – 644 s.

23. Kirkpatrick B., Strauss G.P., Nguyen L., Fischer B.A., Daniel D.G., Cienfuegos A., Marder S.R. The brief negative symptom scale: Psychometric properties // Schizophrenia Bulletin. – 2011. – Vol. 37 (2). – Pp. 300–305.

24. Papsuev O.O., Movina L.G., Gladyshev I.O., Shmukler A.B. Psihometricheskie svojstva russkojazychnoj versii kratkoj shkaly ocenki negativnyh simptomov (BNSS) u pacientov s shizofreniej i rasstrojstvami shizofrenicheskogo spektra // Social›naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2020. – № 2. – S. 22–30.

25. Wechsler D. The Measurement of Adult Intelligence. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1939. – 229 p.

26. Panasjuk A.Ju. Adaptirovannyj variant metodiki Vekslera (WISC) / In-t gigieny detej i podrostkov, Leningr. pediatr. med. in-t. – M., 1973. – 80 s.

27. Mahapatra A., Sharma P. Biopsychosocial approach to mental health // Mental Health Care Resource Book: Concepts and Praxis for Social Workers and Mental Health Professionals. – Singapore: Springer Nature Singapore, 2024. – Pp. 87–100. – https://doi.org/10.1007/978-981-97-1203-8_5
28. Frawley E., Cowman M., Lepage M., Donohoe G. Social and occupational recovery in early psychosis: A systematic review and meta-analysis of psychosocial interventions // Psychological Medicine. – 2023. – Vol. 53 (5). – Pp. 1787–1798. – https://doi.org/10.1017/S003329172100341X
29. Kennedy K.P., Zito M.F., Marder S.R. Does relapse cause illness progression in first-episode psychosis? A review // Schizophrenia Research. – 2024. – Vol. 271. – Pp. 161–168. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.07.038
30. Carter E., Banerjee S., Alexopoulos G.S., Bingham K.S., Marino P., Meyers B.S. Prediction of remission of pharmacologically treated psychotic depression: A machine learning approach // Journal of Affective Disorders. – 2025. – Vol. 381. – Pp. 291–297. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.04.013
31. Wold K.F., Kreis I.V., Åsbø G., Flaaten C.B., Widing L., Engen M.J. Long-term clinical recovery and treatment resistance in first-episode psychosis: A 10-year follow-up study // Schizophrenia. – 2024. – Vol. 10 (1). – Art. 69. – https://doi.org/10.1038/s41537-024-00489-7

32. Mosolov S.N., Jaltonskaja P.A. Algoritm terapii pervichnoj negativnoj simptomatiki pri shizofrenii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2020. – № 2. – S. 2–10. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.26.17.001

33. Bitter I., Mohr P., Raspopova N. Assessment and treatment of negative symptoms in schizophrenia – a regional perspective // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – Art. 820801. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.820801
34. Chen Y.H.E., Wong S.M., So M.M., Suen Y.N., Hui C.L. Spurious autobiographical memories of psychosis: A dopamine-gated neuroplasticity account for relapse and treatment-resistant psychosis // Psychological Medicine. – 2025. – Vol. 55. – e14. – https://doi.org/10.1017/S0033291724003027
35. Wynn J.K., Green M.F. An EEG-based neuroplastic approach to predictive coding in people with schizophrenia or traumatic brain injury // Clinical EEG and Neuroscience. – 2024. – Vol. 55 (4). – Pp. 445–454. – https://doi.org/10.1177/15500594241252897
36. Skourteli M., Tritari M., Mavreas V., Konstantakopoulos G., Stylianidis S. Duration of untreated psychosis: A thematic analysis of service-users' subjective experiences of diagnosis and seeking treatment // Trends in Psychology. – 2025. – Pp. 1–24. – https://doi.org/10.1007/s43076-025-00467-7
37. Abraham T., Gill H., Wood L. Psychosocial interventions offered across inpatient and crisis settings to the social networks of service users with psychosis: A systematic review // Psychiatry Research. – 2025. – Vol. 343. – Art. 116267. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116267
38. Van der Heijden-Hobus I.M., Rosema B.S., Vorstman J.A., Kas M.J., Franke S.K., Boonstra N., Sommer I.E. Personal preferences for treatment and care during and after a first episode psychosis: A qualitative study // Early Intervention in Psychiatry. – 2024. – Vol. 18 (6). – Pp. 415–424. – https://doi.org/10.1111/eip.13477

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 20–27.
DOI: 10.48612/psyph/5z4v-34ma-7bgt

Полиморфизм гена *OPRM1* (rs1799971) и клинические характеристики при терапии пролонгированным налтрексоном пациентов с алкогольной зависимостью: проспективное наблюдательное исследование ассоциаций

С.С. Мирошкин, В.Ю. Скрябин, С.А. Поздняков, В.А. Иванченко, В.В. Шипицын, А.В. Масякин

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Фармакогенетические факторы могут оказывать существенное влияние на индивидуальную эффективность налтрексона при лечении алкогольной зависимости. Одним из наиболее широко изучаемых является однонуклеотидный полиморфизм *118A>G* (rs1799971) гена *OPRM1*, кодирующего μ-опиоидный рецептор — основную молекулярную мишень налтрексона.

Цель исследования — оценить ассоциации полиморфизма *OPRM1* (rs1799971) с выраженностью патологического влечения к алкоголю, частотой рецидивов, продолжительностью ремиссии и завершенностью терапии у пациентов, получавших налтрексон в пролонгированной форме.

Материал и методы. В открытое проспективное неконтролируемое исследование были включены 100 пациентов с диагнозом «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.20/F10.21 по МКБ-10), находящихся в ремиссии. Всем участникам назначали налтрексон в инъекционной пролонгированной форме. В течение 180 дней оценивали частоту и время до событий (первичная точка — рецидив запоя; чувствительный анализ — первая проба алкоголя), динамику патологического влечения по шкале PACS (англ. Penn Alcohol Craving Scale; Пенсильванская шкала патологического влечения к алкоголю) и завершенность шестимесячного курса. Генотипирование по полиморфизму rs1799971 гена *OPRM1* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В доминантной модели сравнения (A/G + G/G против A/A) статистически значимых различий между группами не выявлено: время до рецидива (лог-ранк p = 0,248), время до первой пробы алкоголя (лог-ранк p = 0,960), завершенность курса (отношение шансов (odds ratio, OR) = 1,84; 95%-ный доверительный интервал (confidence interval, CI): 0,62–5,49; p = 0,273), изменение PACS 0 → 150 дней (p = 0,340). При этом более высокий реабилитационный потенциал ассоциировался с большей вероятностью завершения курса (OR = 1,09 за 1 балл; 95% CI: 1,05–1,13; p < 0,001).

Выводы. В данной когорте при терапии пролонгированным налтрексоном ассоциаций полиморфизма *OPRM1* (rs1799971) с временем до рецидива, завершенностью курса и динамикой патологического влечения не выявлено. Ключевым клиническим предиктором удержания в программе оказался уровень реабилитационного потенциала. Необходимы исследования большей мощности и расширенные фармакогенетические панели.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная зависимость, фармакогенетика, пролонгированный налтрексон, *OPRM1*, rs1799971, рецидив, патологическое влечение, персонализированная терапия

КОНТАКТЫ: Мирошкин Сергей Сергеевич, sergofren@mail.ru, ORCID: 0009-0007-5144-0101
Скрябин Валентин Юрьевич, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Поздняков Сергей Александрович, s.pozdniakov.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5198-6637
Иванченко Валентина Александровна, v.ivanchenko.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0009-0007-5130-8127
Шипицын Валерий Валерьевич, v.v.shipitsyn.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0009-0008-0825-4079
Масякин Антон Валерьевич, mnpcn@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0002-9614-7343

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мирошкин С.С., Скрябин В.Ю., Поздняков С.А., Иванченко В.А., Шипицын В.В., Масякин А.В. Полиморфизм гена *OPRM1* (rs1799971) и клинические характеристики при терапии пролонгированным налтрексоном пациентов с алкогольной зависимостью: проспективное наблюдательное исследование ассоциаций // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 20–27. — DOI: 10.48612/psyph/5z4v-34ma-7bgt

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

OPRM1 (rs1799971) Genetic Polymorphism and Clinical Characteristics in Prolonged Naltrexone Therapy in Patients with Alcohol Dependence: A Prospective Observational Study of Associations

S.S. Miroshkin, V.Yu. Skryabin, S.A.Pozdniakov, V.A. Ivanchenko, A.V. Masyakin

Moscow Research and Practical Centre on Addictions, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Pharmacogenetic factors may significantly influence the individual effectiveness of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. One of the most extensively studied markers is the single-nucleotide polymorphism 118A>G (rs1799971) of the *OPRM1* gene, which encodes the μ-opioid receptor — the primary molecular target of naltrexone.

Aim — to evaluate associations of the *OPRM1* (rs1799971) polymorphism with alcohol craving severity, relapse frequency, remission duration, and treatment completion during extended-release naltrexone (ER-naltrexone) therapy.

Material and methods. An open-label prospective uncontrolled study included 100 patients diagnosed with alcohol dependence syndrome (ICD-10 codes F10.20/F10.21) in clinical remission. All participants received intramuscular extended-release naltrexone. Over 180 days we assessed relapse-free survival (primary: time to binge relapse; sensitivity: time to first alcohol trial), Penn Alcohol Craving Scale (PACS) trajectories, and six-injection completion. Genotyping for the rs1799971 polymorphism of the *OPRM1* gene was performed using real-time polymerase chain reaction.

Results. In a dominant model (A/G + G/G vs A/A) no significant differences were detected: time to relapse (log-rank $p = 0.248$), time to first alcohol trial ($p = 0.960$), course completion (Odds ratio (OR) = 1.84; 95% confidence interval (95% CI): 0.62–5.49; $p = 0.273$), and PACS change 0 → 150 days ($p = 0.340$). Higher rehabilitation potential independently predicted completion (OR per 1-point increase = 1.09; 95% CI: 1.05–1.13; $p < 0.001$).

Conclusion. In this cohort, *OPRM1* (rs1799971) polymorphism showed no detectable associations with relapse timing, completion, or craving trajectories under extended-release naltrexone; rehabilitation potential was the key clinical predictor of completion.

KEYWORDS: alcohol dependence, pharmacogenetics, extended-release naltrexone, *OPRM1*, rs1799971, relapse, alcohol craving, personalized therapy

CONTACTS: Miroshkin Sergei Sergeevich, sergofren@mail.ru, ORCID: 0009-0007-5144-0101
Skryabin Valentin Yurievich, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Pozdniakov Sergei Aleksandrovich, s.pozdniakov.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5198-6637
Ivanchenko Valentina Aleksandrovna, v.ivanchenko.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0009-0007-5130-8127
Shipitsyn Valery Valerievich, v.v.shipitsyn.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0009-0008-0825-4079
Masyakin Anton Valerievich, mnpcn@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0002-9614-7343

CITATION: Miroshkin S.S., Skryabin V.Yu., Pozdniakov S.A., Ivanchenko V.A., Shipitsyn V.V., Masyakin A.V. *OPRM1* (rs1799971) Genetic Polymorphism and Clinical Characteristics in Prolonged Naltrexone Therapy in Patients with Alcohol Dependence: A Prospective Observational Study of Associations // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 20–27. — DOI: 10.48612/psyph/5z4v-34ma-7bgt [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Алкогольная зависимость (АЗ) сохраняет статус одного из ключевых факторов глобального бремени болезней, выступая в роли одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и преждевременной смертности населения, что подчеркивает ее значимость как серьезной медико-социальной и экономической проблемы в мировом масштабе [1]. Достижение и, что особенно важно, поддержание устойчивой ремиссии при АЗ представляет собой актуальную и клинически сложную задачу. Для клинической практики существенным вызовом остаются стабильно высокие уровни патологического влечения к алкоголю (ПВА) и рецидивов у части пациентов с АЗ, сохраняющиеся несмотря на доступные вмешательства; это делает актуальным поиск валидных предикторов ответа на терапию [2].

В контексте фармакотерапии АЗ одним из современных терапевтических подходов служит применение антагонистов опиоидных рецепторов, среди которых особое место занимают пролонгированные формы налтрексона (ПН) [3]. Фармакодинамический механизм действия налтрексона заключается в селективной блокаде μ-опиоидных рецепторов. Данное действие опосредованно нарушает функционирование мезолимбического дофаминергического пути, играющего ключевую роль в процессах положительного подкрепления и патогенезе патологического влечения к этанолу [4]. Следствием этого является снижение интенсивности ПВА и, как результат, повышение вероятности длительного сохранения ремиссии. Современные систематические обзоры и метаанализы подтверждают эффективность налтрексона (в том числе его пролонгированных форм) при лечении АЗ, но подчеркивают межиндивидуальную вариабельность ответа и необходимость стратификации пациентов [5, 6].

Существенное преимущество пролонгированной инъекционной формы налтрексона — обеспечение стабильной терапевтической концентрации действующего вещества в плазме крови на протяжении до 30 дней после однократного внутримышечного введения. Такой фармакокинетический профиль существенно повышает приверженность пациентов лечению по сравнению с режимом приема пероральных форм препарата [7]. Тем не менее выраженная индивидуальная вариабельность терапевтического ответа на ПН диктует необходимость идентификации предикторов его клинической эффективности [8].

Генетические факторы (в частности, полиморфизм гена *OPRM1* (rs1799971, 118A>G), кодирующего мишень действия налтрексона), а также клинические характеристики (структура ПВА, мотивация),

могут играть ключевую роль в формировании индивидуального ответа. Полиморфизм rs1799971 (118A>G, Asn40Asp) гена *OPRM1* описан как функционально релевантный для μ-опиоидного рецептора и потенциально изменяющий его свойства связывания и сигнальные отклики. Однако данные клинических исследований о связи rs1799971 с ответом на налтрексон остаются противоречивыми, что требует тестирования ассоциаций в конкретных терапевтических контекстах, включая применение пролонгированной формы налтрексона. Недавние обзоры и метаанализы фармакогенетики АЗ и полиморфизма rs1799971 подчеркивают неоднородность результатов и отсутствие однозначных оснований для рутинного клинического применения этого маркера без дополнительных данных [9, 10].

Цель настоящего исследования — комплексная оценка ассоциаций полиморфизма *OPRM1* (rs1799971) и клинических характеристик (доминирующие компоненты ПВА по В.Б. Альтшулеру [11], мотивационные установки, реабилитационный потенциал) с клиническими исходами терапии ПН пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы

В открытое проспективное неконтролируемое исследование были включены 100 пациентов с установленным диагнозом «Синдром зависимости от алкоголя, состояние воздержания» (F10.20/F10.21 по МКБ-10), находившихся на лечении в ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» в период с мая 2017 по май 2018 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 28.11.2016, протокол № 11. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, включавшем фармакотерапию и генетическое тестирование.

Критерии включения: возраст 18–75 лет; способность к сотрудничеству; подтвержденный диагноз алкогольной зависимости в стадии ремиссии; завершенная терапия синдрома отмены алкоголя; отсутствие клинических признаков интоксикации; лабораторный мониторинг включал стандартные биомаркеры (в том числе уровень карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT)) по протоколу медицинской организации. Пороговые значения и набор инструментальных тестов на этанол в рамках данного протокола не стандартизировались исследовательской группой и использовались для клинической верификации, а не как единственный критерий трезвости. Отрицательные тесты на алкоголь интерпретировали по локальным клиническим стандартам учреждения.

Критерии исключения: острые психотические состояния, деменция или иные тяжелые когнитивные нарушения, декомпенсированные соматические заболевания (печеночная, почечная или сердечно-сосудистая недостаточность), беременность и лактация, подтвержденное употребление опиоидов (включая положительный результат налоксоновой пробы), гиперчувствительность к налтрексону, а также отказ от инъекционной терапии.

Процедура исследования

Исследование включало несколько последовательных этапов: первичный скрининг, назначение пролонгированной терапии налтрексоном, молекулярно-генетическое тестирование и наблюдение за пациентами в течение полного курса лечения (180 дней). На этапе включения оценивали соответствие критериям отбора, выполняли сбор анамнеза и физикальное обследование, а также базовые лабораторные анализы, включая определение уровней печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) и CDT — биомаркеров употребления алкоголя. Включение пациентов осуществляли после завершения терапии синдрома отмены и подтверждения клинической ремиссии; первую инъекцию в рамках курса терапии пролонгированным налтрексоном выполняли в стационаре, дальнейшие инъекции — в амбулаторном режиме с визитами каждые 30 дней.

После подписания информированного согласия и подтверждения клинической ремиссии всем участникам выполняли первую внутримышечную инъекцию пролонгированного (инъекционного) налтрексона в дозе 380 мг (день 0). Одновременно осуществляли забор венозной крови для определения генотипа по полиморфизму гена *OPRM1* (rs1799971). Генотипирование выполняли методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Всего участникам планировалось ввести шесть инъекций с интервалом в 30 дней (на 0, 30, 60, 90, 120 и 150-й дни), лечение проходило в амбулаторных условиях.

Пациенты посещали клинику на контрольных визитах в те же временные точки — на 30, 60, 90, 120, 150 и 180-й дни. При каждом визите проводили комплексную оценку: соблюдение трезвости (на основе клинического интервью, уровней ГГТ и CDT), выраженность патологического влечения к алкоголю по шкале PACS (англ. Penn Alcohol Craving Scale; Пенсильванская шкала патологического влечения к алкоголю) [12], безопасность терапии (по шкале оценки побочного действия (UKU) [13]), а также приверженность к терапии.

Под рецидивом понимали любое подтвержденное употребление алкоголя, произошедшее в течение действия последней инъекции (в пределах 28 дней) и установленное по совокупности анамнестических и лабораторных данных. Употребление после пропуска инъекции или досрочного выхода из исследования также классифицировали как рецидив. Завершенным курсом терапии считали получение всех шести инъекций в предусмотренные сроки; прерывание участия на любом этапе фиксировали как незавершенный курс.

Патологическое влечение оценивали по шкале PACS на 0, 30, 60, 90, 120 и 150-й дни. Ремиссия и рецидивы анализировались по итогам всего 180-дневного курса.

Первичная конечная точка — время до рецидива запойного употребления алкоголя в пределах действия инъекции; чувствительный анализ — время до первой пробы алкоголя. Кривые выживаемости

оценивали методом Каплана — Мейера, сравнение выполняли с помощью теста лог-ранк. Завершенность курса определяли как получение шести инъекций в предусмотренные сроки; предикторы завершенности оценивали логистической регрессией (ковариаты: возраст, пол, реабилитационный потенциал).

Сопутствующую медикаментозную терапию и психосоциальные вмешательства назначали по стандарту медицинской организации, для отдельных участников исследования они могли различаться; детальная номенклатура и дозировки не стандартизировались протоколом исследования и учитывались агрегировано (как фоновая клиническая практика). Психиатрическую коморбидность, требующую исключения (острые психотические состояния, деменция), исключали на этапе скрининга.

Таким образом, дизайн исследования позволял оценить ассоциации генотипа *OPRM1* и клинических характеристик с ключевыми исходами терапии пролонгированным налтрексоном.

Клинические характеристики: мотивация и тип патологического влечения

У всех участников в исходной точке проводили комплексную психопатологическую оценку, включавшую оценку структуры патологического влечения к алкоголю по классификации В.Б. Альтшулера [11], а также мотивационного профиля участия в терапии. Структуру ПВА оценивали по четырем компонентам согласно классификации В.Б. Альтшулера: идеаторный, аффективный, вегетативный и поведенческий. Для объективизации результатов врачи-исследователи использовали структурированный опросник с валидизированным глоссарием признаков, основанный на клинико-феноменологической системе Альтшулера. Доминирующим считался компонент, набравший наибольшее количество баллов.

Мотивационный профиль определяли на основании интервью. Он включал три уровня:

1) внутренняя мотивация — участие в лечении по инициативе пациента, с осознанной установкой на изменение поведения и поддержание трезвости;

2) внешняя мотивация — участие под давлением извне (со стороны семьи, работодателя, социальных структур);

3) индифферентная позиция — отсутствие выраженной мотивации, пассивное согласие на участие в программе.

Дополнительно использовали оценочную шкалу реабилитационного потенциала, адаптированную согласно методике Т.Н. Дудко [14]. Суммарный балл отражал интегральную способность пациента к ресоциализации и был классифицирован как высокий (≥ 150 баллов), умеренный (70–149) или низкий (< 70). Оценку проводили в исходной точке до начала терапии и использовали в качестве дополнительной ковариаты при анализе терапевтических исходов.

Ассоциации типа ПВА и уровня мотивации с генотипом по полиморфизму *OPRM1* (rs1799971), а также с клиническими результатами терапии анализировали с помощью χ^2-критерия и логистической регрессии. Отдельно оценивали взаимодействия между мотивационным профилем, типом влечения и наличием G-аллеля при моделировании вероятности завершения терапии и риска рецидива.

Статистическая обработка результатов

Анализ данных проводили с использованием программных пакетов IBM® SPSS Statistics (версия 26.0; IBM Corp., США) и TIBCO® Statistica (версия 13.0; TIBCO Software Inc., США). Для описательной статистики рассчитывали средние значения, стандартные отклонения и частотные показатели. Нормальность распределения количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случае отклонения от нормального распределения применяли непараметрические методы.

Для сравнения двух независимых групп по количественным переменным применяли *U*-критерий Манна — Уитни. Сравнение категориальных переменных проводили с использованием χ^2-критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Для оценки различий между группами генотипов выполняли анализ как в трех подгруппах (A/A, A/G, G/G), так и в объединенной модели (носители G-аллеля [A/G + G/G] против A/A). С учетом малого размера подгруппы G/G (n = 2) интерпретацию результатов для этой группы проводили с осторожностью, с акцентом на доминантную модель. Рецидив употребления алкоголя и завершенность курса терапии анализировали как бинарные переменные. Для оценки ассоциации генотипа с этими исходами использовали методы однофакторной и многофакторной логистической регрессии. В многофакторные модели включали демографические (возраст, пол), анамнестические (длительность заболевания, возраст начала злоупотребления) и мотивационные переменные (тип мотивации, уровень реабилитационного потенциала), если они демонстрировали значимую связь с исходом на предварительном этапе. Результаты регрессии представлены в виде отношения шансов (odds ratio, OR) с 95%-ным доверительным интервалом (confidence interval, CI). Возраст использовали как непрерывную ковариату; также была выполнена проверка чувствительности со стратификацией по медиане возраста (добавочные результаты не изменили выводов по основной модели).

Для контроля ошибок первого рода при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Статистически значимыми считали значения $p < 0{,}05$ (если не указано иное).

Результаты исследования

Анализ распределения генотипов по полиморфизму rs1799971 гена *OPRM1* показал, что 67 % пациентов (n = 67) были гомозиготами по аллелю A (A/A), 31 % (n = 31) — гетерозиготами (A/G), и лишь 2 % (n = 2) — гомозиготами по минорному аллелю G (G/G). Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди — Вайнберга (χ^2 = 0,54; p = 0,46). Подробные данные представлены в табл.1.

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов: общая когорта и подгруппы по генотипу *OPRM1* rs1799971 (доминантная модель A/A vs G⁺)

Table 1. *Baseline demographic and clinical characteristics of the study cohort overall and by OPRM1 rs1799971 genotype (dominant model A/A vs G⁺)*

Показатель	A/A (*n* = 67)	G⁺ (A/G + G/G) (*n* = 33)
Возраст, лет, *M* ± *SD*	45,1 ± 10,0	43,1 ± 9,4
Мужской пол, *n* (%)	44 (65,7 %)	25 (75,8 %)
Возраст начала систематического употребления, лет, *M* ± *SD*	28,2 ± 8,9	29,2 ± 9,0
Длительность запоев, дни, *M* ± *SD*	14,6 ± 13,5	17,2 ± 16,5
Длительность светлых промежутков, дни, *M* ± *SD*	29,7 ± 47,7	30,5 ± 31,2
Уровень реабилитационного потенциала (УРП) (суммарный балл), *M* ± *SD*	82,5 ± 24,0	78,8 ± 24,2

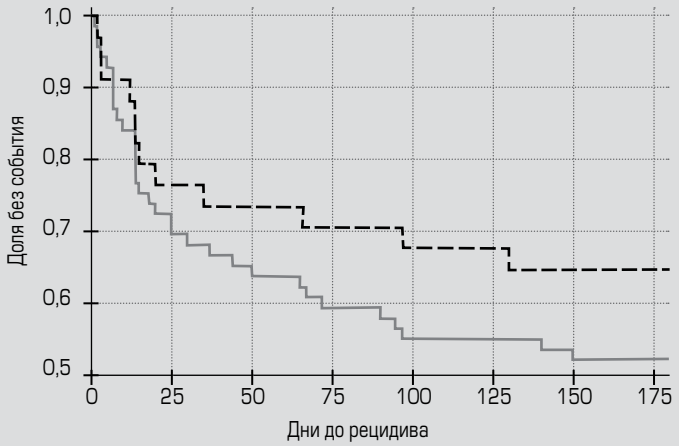

Рисунок 1. Время до рецидива запойного употребления алкоголя при терапии пролонгированным налтрексоном в подгруппах по генотипу *OPRM1* rs1799971 (A/A vs G⁺); метод Каплана — Майера, лог-ранк *p* = 0,248

Figure 1. *Time to binge relapse during extended-release naltrexone therapy by OPRM1 rs1799971 (A/A vs G⁺); Kaplan – Meier estimates, log-rank p = 0.248*

—— A/A — — G⁺ (A/G + G/G)

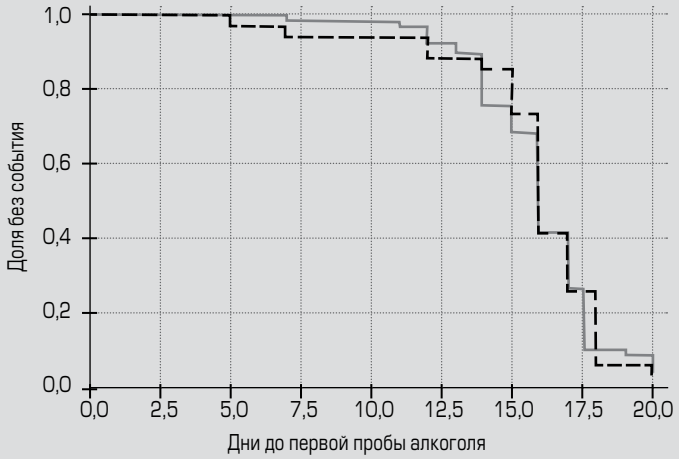

Рисунок 2. Время до первой пробы алкоголя в подгруппах по генотипу *OPRM1* rs1799971 (A/A vs G⁺); метод Каплана – Майера, лог-ранк *p* = 0,960

Figure 2. *Time to first alcohol use by OPRM1 rs1799971 (A/A vs G⁺); Kaplan–Meier estimates, log-rank p = 0.960*

—— A/A — — G⁺ (A/G + G/G)

Характеристика выборки

Исходные демографические и клинические параметры всей когорты пациентов и по группам (A/A vs G⁺) приведены в табл. 1. Между группами не отмечено статистически значимых различий по возрасту, полу и ключевым исходным показателям ($p > 0,05$ по всем сравнениям).

Выживаемость до рецидива

В доминантной модели (A/G + G/G против A/A) различия не достигли статистической значимости: для времени до рецидива запойного употребления (лог-ранк $p = 0,248$) и для времени до первой пробы алкоголя (лог-ранк-тест $p = 0,960$).

Визуальные различия между кривыми минимальны, доверительные интервалы существенно перекрываются, что не позволяет говорить о влиянии генотипа на риск рецидива. Кривые выживаемости представлены на рис. 1 и 2.

Завершенность курса

При проведении однофакторного сравнения доли получивших шесть инъекций между A/A и G⁺ существенно не различались; в многофакторной логистической модели носительство G-аллеля не являлось значимым предиктором завершенности (OR = 1,84; 95% CI = 0,62–5,49; $p = 0,273$), тогда как реабилитационный потенциал оставался значимым независимым предиктором (OR = 1,09; 95% CI = 1,05–1,13; $p < 0,001$). Групповые показатели завершенности представлены в табл. 2, результаты регрессии — в табл. 3.

Динамику патологического влечения (по шкале PACS) анализировали на всем протяжении 180-дневной терапии. На уровне всей когорты наблюдалось выраженное снижение по шкале PACS от 0 до 150 дней. Между группами A/A и G⁺ статистически значимых различий как по конечным значениям шкалы PACS, так и по их изменению за период наблюдения не выявлено ($p > 0,05$). Траектории полученных по шкале PACS значений по группам представлены на рис. 3.

Среди включенных в исследование пациентов в структуре ПВА чаще всего доминировал идеаторный компонент (38 %), комбинированный профиль

Таблица 2. Основные клинические исходы терапии пролонгированным налтрексоном в зависимости от генотипа *OPRM1* rs1799971 (доминантная модель A/A vs G^+)

Table 2. *Main clinical outcomes of extended-release naltrexone therapy by OPRM1 rs1799971 genotype (dominant model A/A vs G^+)*

Группа	Среднее значение	Суммарное значение	Число наблюдений (*n*)
A/A	0,477612	32	67
G^+	0,545455	18	33

Таблица 3. Логистическая регрессия: предикторы завершенности шестимесячного курса пролонгированного налтрексона

Table 3. *Logistic regression model: predictors of completion of the 6-month extended-release naltrexone course*

Показатель	OR	95% CI (нижняя граница)	95% CI (верхняя граница)	*p*
Интерцепт	0,005646	0,0002	0,159589	0,002395
Носительство G-аллеля (G^+ vs A/A)	1,843961	0,619166	5,491567	0,271769
Мужской пол	1,420677	0,476557	4,235216	0,528659
Возраст (за 1 год)	0,953960	0,901626	1,009332	0,101568
Уровень реабилитационного потенциала (УРП, за 1 балл)	1,087717	1,050633	1,126110	$2{,}03 \cdot 10^{-06}$

(без явного доминирования одного компонента) (30 %) и аффективный компонент (24 %). В группе A/A преобладали пациенты с доминирующим идеаторным компонентом (43 %), тогда как среди носителей аллеля G чаще встречалось доминирование аффективного или поведенческого компонента (41 % у носителей генотипа A/G и 75 % у носителей G/G; $p = 0{,}031$).Также выявлена связь между доминирующим компонентом ПВА и вероятностью завершения курса терапии: при доминировании идеаторного компонента завершенность составила 81 %, при доминировании аффективного компонента — 48 %. Эти характеристики отражают клинический профиль пациента и, вероятно, связаны с приверженностью к терапии, однако их роль как модераторов генетических ассоциаций в данной выборке статистически не подтверждена.

Мотивация к участию в программе верифицировалась на основании интервью и самооценки. Пациенты с внутренней (осознанной) мотивацией имели значительно лучшие результаты (завершенность — 83 %, отсутствие рецидивов — 79 %) по сравнению с участниками с внешней мотивацией (завершенность — 52 %, отсутствие рецидивов — 38 %) и формальными установками (завершенность — 29 %, отсутствие рецидивов — 18 %). Носители генотипа A/A значительно чаще демонстрировали внутреннюю мотивацию ($p = 0{,}041$).

При сравнении частоты нежелательных реакций между группами не было выявлено достоверных различий. Это позволяет заключить, что переносимость терапии не зависит от полиморфизма rs1799971. Наиболее частыми нежелательными реакциями оставались преходящая слабость, болезненность в месте инъекции и снижение аппетита, не требовавшие отмены терапии.

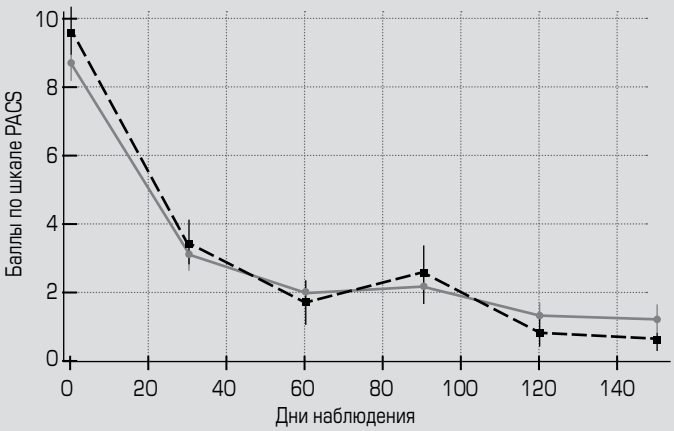

Рисунок 3. Динамика патологического влечения к алкоголю (PACS, среднее ± *SE*) в течение 150 дней терапии пролонгированным налтрексоном у пациентов с генотипами A/A и G^+ по *OPRM1* rs1799971

Figure 3. *Trajectories of alcohol craving (PACS, mean ± SE) over 150 days of extended-release naltrexone therapy in patients with A/A vs G^+ OPRM1 rs1799971 genotypes*

A/A — G^+ (A/G + G/G)

Обсуждение

В настоящем проспективном наблюдательном исследовании ассоциации полиморфизма rs1799971 гена *OPRM1* с клиническими исходами терапии пролонгированным налтрексоном у пациентов с алкогольной зависимостью не обнаружены. Это касается первичной (время до рецидива) и вторичных конечных точек (время до первой пробы алкоголя, завершенность курса, динамика PACS). Эти результаты соответствуют неоднородности опубликованных данных: часть работ сообщала о связи полиморфизма

rs1799971 с ответом на налтрексон, тогда как другие не подтверждали ассоциаций [15–17]. Полученные нами данные дополняют имеющиеся сведения для пролонгированной формы налтрексона в амбулаторном контексте.

Клинические характеристики (структура ПВА по Альтшулеру, мотивационные установки, уровень реабилитационного потенциала) продемонстрировали ожидаемые связи с приверженностью и исходами терапии. В рассматриваемой выборке статистически значимой модерации генетических ассоциаций этими характеристиками не выявлено. Тем не менее полученные данные подтверждают необходимость учета клинико-психопатологического профиля пациентов при планировании терапии. Важно отметить, что переносимость пролонгированного налтрексона не зависела от генотипа, а частота и спектр нежелательных реакций были сопоставимы между группами.

Настоящее исследование имеет ряд методологических ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации выводов. Во-первых, дизайн исследования был открытым и не включал контрольной группы, получавшей плацебо или альтернативную терапию. Во-вторых, численность подгруппы носителей генотипа G/G была крайне ограниченной ($n = 2$), что обусловливает использование доминантной модели и снижает статистическую мощность для выявления редких эффектов. В-третьих, в исследование включался только один полиморфизм *OPRM1* (rs1799971), в то время как эффект налтрексона может зависеть от комплексного взаимодействия множественных генетических вариаций, включая другие участки гена *OPRM1*, а также полиморфизмы генов, кодирующих дофаминергические, глутаматергические и серотонинергические мишени. Четвертым ограничением является то, что тип патологического влечения, мотивационный профиль и другие клинико-психологические характеристики оценивали преимущественно на основе клинического интервью и валидированных, но субъективных шкал. Это может вносить элементы оценочной вариативности, особенно в части стратификации пациентов. Кроме того, учет сопутствующей терапии, которую получали пациенты, был агрегирован. Наконец, исследование проводили в условиях одного учреждения, что может ограничивать возможность обобщения результатов на другие популяции пациентов.

Таким образом, при амбулаторном назначении пролонгированного налтрексона пациентам с алкогольной зависимостью клиническая стратификация (в частности, оценка реабилитационного потенциала) представляется более информативной для прогнозирования завершенности курса терапии, чем носительство полиморфизма rs1799971 гена *OPRM1*.

Заключение

В данном исследовании не выявлено статистически значимых ассоциаций полиморфизма rs1799971 гена *OPRM1* с клиническими исходами применения пролонгированного налтрексона. Реабилитационный потенциал является независимым клиническим предиктором завершенности курса терапии. Необходимы исследования большей выборки с использованием многомаркерных фармакогенетических панелей.

Полученные результаты подчеркивают клиническую значимость стратификации по уровню реабилитационного потенциала для прогнозирования удержания на терапии, при отсутствии статистически подтвержденных ассоциаций с rs1799971 в доминантной модели. Силу исследования могли ограничить низкая частота минорного аллеля и размер выборки, поэтому для надежной оценки генетических эффектов требуются многоцентровые когорты большей мощности, стандартизированная оценка мотивации, учет совокупности клинических модераторов и применение многомаркерных подходов (включая полигенные шкалы риска). Переносимость пролонгированного налтрексона в нашей когорте не зависела от генотипа и оставалась удовлетворительной, что поддерживает его использование в рутинной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Park S.H., Kim D.J. Global and regional impacts of alcohol use on public health: Emphasis on alcohol policies // Clin Mol Hepatol. – 2020. – Vol. 26, no. 4. – Pp. 652–661. – https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0160
2. Volkow N.D., Blanco C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention // World Psychiatry. – 2023. – Vol. 222, no. 2. – Pp. 203–229. – https://doi.org/10.1002/wps.21073
3. Hansson A.C., Gründer G., Hirth N. et al. Dopamine and opioid systems adaptation in alcoholism revisited: Convergent evidence from positron emission tomography and postmortem studies //Neurosci Biobehav Rev. – 2019. – Vol. 106. – Pp. 141–164. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.010
4. Thorsell A. The mu-opioid receptor and treatment response to naltrexone // Alcohol Alcohol. – 2013. – Vol. 48, no. 4, – Pp. 402–8. – https://doi.org/10.1093/alcalc/agt030
5. Bahji A., Bach P., Danilewitz M. et al. Pharmacotherapies for adults with alcohol use disorders: A systematic review and network meta-analysis // J Addict Med. – 2022. – Vol. 16, no. 6. – Pp. 630–638. – https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000992
6. McPheeters M., O'Connor E.A., Riley S. et al. Pharmacotherapy for alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2023. – Vol. 330, no. 17. – Pp. 1653–1665. – https://doi.org/10.1001/jama.2023.197617
7. Johnson B.A. Naltrexone long-acting formulation in the treatment of alcohol dependence // Ther Clin Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, no. 5. – Pp. 741–9.
8. Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S.et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial // JAMA. – 2005. – Vol. 293, no. 13. – Pp. 1617–25. – https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1617

REFERENCES

1. Park S.H., Kim D.J. Global and regional impacts of alcohol use on public health: Emphasis on alcohol policies // Clin Mol Hepatol. – 2020. – Vol. 26, no. 4. – Pp. 652–661. – https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0160
2. Volkow N.D., Blanco C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention // World Psychiatry. – 2023. – 22, no. 2. – Pp. 203–229. – https://doi.org/10.1002/wps.21073
3. Hansson A.C., Gründer G., Hirth N. et al. Dopamine and opioid systems adaptation in alcoholism revisited: Convergent evidence from positron emission tomography and postmortem studies //Neurosci Biobehav Rev. – 2019. – Vol. 106. – Pp. 141–164. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.010
4. Thorsell A. The mu-opioid receptor and treatment response to naltrexone // Alcohol Alcohol. – 2013. – Vol. 48, no. 4, – Pp. 402–8. – https://doi.org/10.1093/alcalc/agt030
5. Bahji A., Bach P., Danilewitz M. et al. Pharmacotherapies for adults with alcohol use disorders: A systematic review and network meta-analysis // J Addict Med. – 2022. – Vol. 16, no. 6. – Pp. 630–638. – https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000992
6. McPheeters M., O'Connor E.A., Riley S. et al. Pharmacotherapy for alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2023. – Vol. 330, no. 17. – Pp. 1653–1665. – https://doi.org/10.1001/jama.2023.197617
7. Johnson B.A. Naltrexone long-acting formulation in the treatment of alcohol dependence // Ther Clin Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, no. 5. – Pp. 741–9.
8. Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S.et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial // JAMA. – 2005. – Vol. 293, no. 13. – Pp. 1617–25. – https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1617

9. Kong X., Deng H., Gong S. et al. Lack of associations of the opioid receptor mu 1 (OPRM1) A118G polymorphism (rs1799971) with alcohol dependence: review and meta-analysis of retrospective controlled studies // BMC Med Genet. – 2017. – Vol. 18, no. 1. – Art. 20. – https://doi.org/10.1186/s12881-017-0478-4
10. Hartwell E.E., Feinn R., Morris P.E. et al. Systematic review and meta-analysis of the moderating effect of rs1799971 in OPRM1, the mu-opioid receptor gene, on response to naltrexone treatment of alcohol use disorder // Addiction. – 2020. – Vol. 115, no. 8. – Pp. 1426–1437. – https://doi.org/10.1111/add.1497511.
11. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю: вопросы клиники и терапии. – М.: Имидж, 1994. – 216 с.
12. Flannery B.A., Volpicelli J.R., Pettinati H.M. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale // Alcohol Clin Exp Res. – 1999. – Vol. 23, no. 8. – Pp. 1289–95.
13. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients //Acta Psychiatr Scand Suppl. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x
14. Дудко Т.Н. Уровни реабилитационного потенциала наркологических больных как основа дифференцированной системы их медико-социальной реабилитации // Вопросы наркологии. – 2000. – № 3. – С. 13–21.
15. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R.et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients // Neuropsychopharmacology. – 2003. – Vol. 28, no. 8. – Pp. 1546–52. – https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300219
16. Chamorro A.J., Marcos M., Mir n-Canelo J.A. et al. Association of μ-opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis // Addict Biol. – 2012. – Vol. 17, no. 3. – Pp. 505–12. – https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00442.x
17. Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S.et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: Results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study // Arch Gen Psychiatry. – 2008. – Vol. 65, no. 2. – Pp. 135–44. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.2.135

9. Kong X., Deng H., Gong S. et al. Lack of associations of the opioid receptor mu 1 (OPRM1) A118G polymorphism (rs1799971) with alcohol dependence: review and meta-analysis of retrospective controlled studies // BMC Med Genet. – 2017. – Vol. 18, no. 1. – Art. 20. – https://doi.org/10.1186/s12881-017-0478-4
10. Hartwell E.E., Feinn R., Morris P.E. et al. Systematic review and meta-analysis of the moderating effect of rs1799971 in OPRM1, the mu-opioid receptor gene, on response to naltrexone treatment of alcohol use disorder // Addiction. – 2020. – Vol. 115, no. 8. – Pp. 1426–1437. – https://doi.org/10.1111/add.1497511.

11. Al'tshuler V.B. Patologicheskoe vlechenie k alkogolju: voprosy kliniki i terapii. – M.: Imidzh, 1994. – 216 s.

12. Flannery B.A., Volpicelli J.R., Pettinati H.M. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale // Alcohol Clin Exp Res. – 1999. – Vol. 23, no. 8. – Pp. 1289–95.
13. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients //Acta Psychiatr Scand Suppl. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x

14. Dudko T.N. Urovni reabilitacionnogo potenciala narkologicheskih bol'nyh kak osnova differencirovannoj sistemy ih mediko-social'noj reabilitacii // Voprosy narkologii. – 2000. – № 3. – S. 13–21.

15. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R.et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients // Neuropsychopharmacology. – 2003. – Vol. 28, no. 8. – Pp. 1546–52. – https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300219
16. Chamorro A.J., Marcos M., Mir n-Canelo J.A. et al. Association of μ-opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis // Addict Biol. – 2012. – Vol. 17, no. 3. – Pp. 505–12. – https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00442.x
17. Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S.et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: Results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study // Arch Gen Psychiatry. – 2008. – Vol. 65, no. 2. – Pp. 135–44. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.2.135

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 _____

Подтверждаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ 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

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 28–37.
DOI: 10.48612/psyph/mkbu-d67z-puxb

Аугментация клозапина другим антипсихотиком при резистентной шизофрении (систематический анализ рандомизированных контролируемых исследований)

Д.Р. Булатова, Д.И. Малин

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

РЕЗЮМЕ

В проведенном систематическом обзоре дана оценка эффективности аугментации клозапина другими антипсихотиками при клозапин-резистентной шизофрении (КРШ). Обзор выполнен по критериям PRISMA и включает 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 1192 пациентов с длительностью наблюдения от 6 до 52 недель. В ходе исследования установлено, что амисульприд является наиболее эффективным антипсихотиком, который позволяет добиться терапевтического эффекта с редукцией продуктивной и негативной психопатологической симптоматики при его добавлении к клозапину при КРШ. Арипипразол мало влиял на динамику продуктивной психопатологической симптоматики, однако приводил к снижению массы тела, уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови и устранял синдром гиперпролактинемии. Большинство рассмотренных в обзоре работ имеют ряд ограничений. Вошедшие в обзор исследования различаются по методам оценки, масштабу и году проведения, критериям отбора, характеру и длительности проводимой терапии. Результаты многих исследований опираются на единичные РКИ с небольшим числом пациентов и высоким риском ошибки второго рода, что не исключает ложноотрицательного результата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, резистентность к клозапину, аугментация клозапина

КОНТАКТЫ: Булатова Диляра Рустемовна, dlybulatovai@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-4166-3384
Малин Дмитрий Иванович, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Булатова Д.Р., Малин Д.И. Аугментации клозапина другими антипсихотиками при резистентной шизофрении (анализ рандомизированных контролируемых исследований) // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 28–37. — DOI: 10.48612/psyph/mkbu-d67z-puxb

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: работа выполнена в рамках темы Государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, НИОКТР № 124020800062-5 «Персонификация различных методов биологической терапии аффективных расстройств и шизофрении в разные возрастные периоды» и подготовки Клинических рекомендаций Минздрава России «Шизофрения (F20.0) (у взрослых)».

Augmentation of Clozapine with Another Antipsychotic in Treatment-Resistant Schizophrenia (Systematic Analysis of Randomised Controlled Trials)

D.R. Bulatova, D.I. Malin

V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Presented systematic review assesses the efficacy of clozapine augmentation with other antipsychotics in clozapine-resistant schizophrenia (CRS). The review was performed according to the PRISMA criteria and included 20 randomized controlled trials (RCTs) involving 1192 patients with an observation period of 6 to 52 weeks. The study found that amisulpride is the most effective antipsychotic, which allows achieving a therapeutic effect with a reduction in positive and negative psychopathological symptoms when added to clozapine in CRS. Aripiprazole had little effect on the dynamics of productive psychopathological symptoms, but led to a decrease in body weight, cholesterol and low-density lipoprotein levels in the blood serum and eliminated hyperprolactinemia syndrome. Most of the studies included in the review have a number of limitations. The studies included in the review differ in evaluation methods, scale and year of implementation, selection criteria, nature and duration of therapy. The results of many studies are based on single RCTs with a small number of patients and a high risk of a second type error, which does not exclude a false negative result.

KEYWORDS: schizophrenia, clozapine- resistance, clozapine augmentation

CONTACTS: Bulatova Dilyara Rustemovna, dlybulatovai@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-4166-3384
Malin Dmitry Ivanovich, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

CITATION: Bulatova D.R., Malin D.I. Augmentation of clozapine with other antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia (analysis of randomized controlled trials) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 28–37. — DOI: 10.48612/psyph/mkbu-d67z-puxb [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the work was carried out within the framework of the State Assignment of the V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, NIOKTR No. 124020800062-5 "Personification of various methods of biological therapy of affective disorders and schizophrenia in different age periods", and the preparation of Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia "Schizophrenia (F20.0) (in adults)".

Введение

Шизофрения представляет собой одну из наиболее часто встречающихся форм хронических психических заболеваний, клиническая картина которой характеризуется сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, а также когнитивными расстройствами, приводящими к социальной дезадаптации [1]. По данным ряда исследований, до 1 % населения мира страдают шизофренией, а риск развития болезни в течение жизни составляет 7,2 на 1000 человек [2, 3]. При этом смертность при шизофрении от различных причин в несколько раз превышает смертность в общей популяции [3].

На сегодняшний день основным способом лечения шизофрении остается антипсихотическая фармакотерапия. Антипсихотические препараты применяют как для купирования острых симптомов, так и в период ремиссии с целью профилактики рецидива, поддержания социальной адаптации и качества жизни [4–6]. Однако широкое использование антипсихотиков не смогло полностью решить проблему лечения шизофрении. По разным оценкам, от 25 до 50 % пациентов проявляют резистентность к антипсихотической терапии [7, 8]. Данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов показывают, что клозапин превосходит другие антипсихотики при лечении терапевтически резистентной шизофрении [9]. Однако от 40 до 70 % пациентов не поддаются лечению клозапином [10]. Кроме того, назначение клозапина может быть ограничено в связи с его плохой переносимостью и развитием побочных эффектов и осложнений [11]. В связи с этим в клинической практике возникает потребность усиления действия клозапина с помощью добавления еще одного антипсихотика [12–14]. Однако на сегодняшний день четких доказательств такой стратегии не представлено [15–18].

В психиатрии назначение двух и более антипсихотиков рассматривают как антипсихотическую полипрагмазию [13, 15, 19]. Она опасна тем, что одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов может приводить к фармакокинетическим и фармакодинамическим лекарственным взаимодействиям и способствовать развитию нежелательных побочных эффектов и осложнений [20]. В отношении антипсихотических средств это может характеризоваться возрастанием метаболических, нейроэндокринных и экстрапирамидных нарушений [15, 21, 22], а также усилением кардиотоксического действия с удлинением интервала QT [23, 24]. При этом большинство современных рекомендаций по лечению шизофрении указывают на предпочтительность антипсихотической монотерапии даже при терапевтически резистентной шизофрении [25–28]. В руководстве Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологическому лечению шизофрении (World Federation of Societies of Biological Psychiatry — WFSBP) рекомендуется использовать сочетание нескольких антипсихотиков только в определенных индивидуальных случаях, например, у пациентов с шизофренией, не отвечающих на терапию высокими дозами клозапина, или на короткий период при переходе с одного препарата на другой [5]. Несмотря на это в клинической практике часто приходится сталкиваться с назначением нескольких антипсихотиков [15, 29–31]. Распространенность применения антипсихотической полипрагмазии при лечении шизофрении в различных странах мира варьируется от 20 до 70 % и постепенно увеличивается с каждым годом [32–35]. Причины, по которым назначают несколько антипсихотиков, могут быть различными. Как правило, второй антипсихотик применяют с целью аугментации при недостаточной эффективности монотерапии для достижения более быстрого терапевтического эффекта, а также для усиления воздействия на негативные симптомы и когнитивные нарушения [36–38] или вместо бензодиазепинов для коррекции сна [39]. Значительная часть проведенных исследований касается возможности аугментации клозапина другим антипсихотиком при клозапин-резистентной шизофрении (КРШ) [17–19].

Цель настоящего обзора — дать обоснованную оценку результатов РКИ по анализу эффективности аугментации клозапина другим антипсихотиком при лечении КРШ.

Методика исследования

Систематический обзор проведен согласно критериям PRISMA. Для решения поставленных задач выполнен поиск в базе данных Google Scholar и PubMed РКИ на английском языке, посвященных оценке эффективности аугментации клозапина другими антипсихотиками при лечении КРШ. Был использован следующий набор ключевых слов: *clozapine augmentation*, *clozapine-resistant schizophrenia*. В обзор были включены только РКИ численностью участников не менее 15 человек. По данному запросу было идентифицировано 1628 публикаций, из них 1570 в Google Scholar и 58 в PubMed (см. рисунок). На первом этапе были

Рисунок. Блок-схема PRIZMA для отбора исследований

Figure. *PRIZMA flow chart for study selection*

исключены публикации, названия которых не соответствуют теме данного обзора, а также дублированные публикации. В результате первого этапа идентификации было отобрано 34 статьи. На втором этапе скрининга после изучения тезисов (абстрактов) было исключено 9 статей и оставлено 25 публикаций. На третьем этапе после прочтения полных версий статей было исключено еще 5, включая 2 статьи, посвященные пимозиду (данный антипсихотик не используется в Российской Федерации), и оставлено 20 статей. Таким образом, в общей сложности было проанализировано 20 РКИ с участием 1192 пациентов и длительностью наблюдения от 6 до 52 недель.

Результаты

Анализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по аугментации клозапина другими антипсихотиками

Нами было выявлено 15 РКИ с использованием в качестве контроля плацебо для оценки эффективности аугментации клозапина другими антипсихотиками при КРШ. Характеристики этих исследований и их результаты представлены в табл. 1.

Большинство опубликованных плацебо-контролируемых исследований было посвящено оценке аугментации клозапина антипсихотиками, обладающими высоким сродством к дофаминовым D_2-рецепторам, такими как сульпирид, пимозид, амисульприд, рисперидон, зипрасидон. Это связано с тем, что клозапин обладает низким сродством к D_2-рецепторам, а добавление другого антипсихотика с их мощной блокадой расширяет спектр фармакологического воздействия и может повысить эффективность терапии [40]. Другой стратегией аугментации клозапина при КРШ являлось назначение арипипразола. Арипипразол — антипсихотик третьего поколения, который является частичным агонистом дофаминовых D_2/D_3-рецепторов, а также агонистом серотониновых 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}-рецепторов. Препарат подавляет активность дофамина при его высоком содержании и стимулирует активность при его низком уровне [41].

Сульпирид + клозапин vs клозапин + плацебо

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 28 пациентов с шизофренией, не реагирующих на клозапин, была изучена эффективность добавления к клозапину в дозе 400 мг/сут сульпирида в дозе 600 мг/сут. В группе, принимавшей сульпирид в сочетании с клозапином, наблюдалась более значительная редукция продуктивной психопатологической симптоматики, оцениваемой по шкале краткой психиатрической оценки (BPRS) и шкале оценки позитивных симптомов (SAPS) по сравнению с плацебо [42].

Таблица 1. Характеристика и результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по аугментации эффекта клозапина другими антипсихотиками при клозапин-резистентной шизофрении

Table 1. *Characteristics and results of randomized placebo-controlled studies on augmentation of the effect of clozapine with other antipsychotics in clozapine-resistant schizophrenia*

№	Авторы (страна)	Терапия (количество больных)	Продолжительность лечения	Оценка эффективности терапии	Результат
1	Shiloh R. et al., 1997 [42] (Израиль)	Сульпирид 600 мг + клозапин 400 мг Плацебо + клозапин 400 мг (*n* = 28)	10 недель	BPRS, SAPS	Уменьшение выраженности продуктивной симптоматики по сравнению с плацебо
2	Assion H.J. et al., 2008. [44] (Германия)	Амисульприд 400...600 мг + клозапин 300 мг Плацебо + клозапин 300 мг (*n* = 16)	6 недель	BPRS, CGI, GAF и MADRS, ERS, пролактин	Улучшение состояния по шкале CGI, GAF и MADRS, увеличение ЭПС и уровня пролактина по сравнению с плацебо
3	Barnes et al., 2017 [45] (Великобритания)	Амисульприд 800 мг + клозапин 400 мг Плацебо + клозапин 400 мг (*n* = 68)	12 недель	PANSS, BPRS CDSS, SAS, BARS, AIMS, ИМТ, ЭКГ	Уменьшение выраженности негативных симптомов, увеличение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и увеличение уровня пролактина по сравнению с плацебо
4	Zhu M.H. et al., 2022 [40] (Китай)	Амисульприд 800 мг + клозапин 550 мг Плацебо + клозапин 550 мг (*n* = 80)	12 недель	PANSS, SANS, CGI, RBANS, TESS, лабораторное обследование и ЭКГ	Улучшение состояния по шкале позитивных и негативных симптомов сравнению с плацебо. Не выявлено различий по ИМТ, скорректированному интервалу QT и лабораторными показателями
5	Josiassen R. et al., 2005 [46] (США)	Рисперидон 6 мг + клозапин 500 мг Плацебо + клозапин 500 мг (*n* = 40)	6 и 12 недель	BPRS, SANS, SAS	Улучшение состояния по сравнению с плацебо без увеличения выраженности ЭПС

Окончание таблицы 1

№	Авторы (страна)	Терапия (количество больных)	Продолжительность лечения	Оценка эффективности терапии	Результат
6	Anil Yagcioglu A.E. et al., 2005 [47] (Турция)	Рисперидон 6 мг + клозапин (нет данных) Плацебо + клозапин (нет данных) (*n* = 30	6 недель	PANSS, CGI, UKU, CDSS, GAF	Не выявлено статистически значимых различий между группами
7	Honer W.G. et al., 2006 [48]. (Канада)	Рисперидон 3 мг + клозапин 400 мг Плацебо + клозапин 400 мг (*n* = 68)	18 недель	PANSS	Не выявлено статистически значимых различий между группами
8	Freudenreich O. et al., 2007 [49] (США)	Рисперидон 4 мг+ клозапин 700 мг Плацебо + клозапин 700 мг (*n* = 24)	8 недель	PANSS, SANS AIMS	Не выявлено статистически значимых различий между группами
9	Weiner E et al., 2010 [50] (США)	Рисперидон 4 мг + клозапин (нет данных) Плацебо + клозапин (нет данных) (*n* = 64)	16 недель	BPRS, SANS CGI, SAS	Незначительное улучшение в отношении позитивных симптомов и выраженное улучшение в отношении негативных симптомов, более высокий уровень пролактина по сравнению с плацебо
10	Muscatello M.R. *et al*., 2014 [51] (Италия)	Зипрасидон 80 мг + клозапин 600 мг Плацебо + клозапин 600 мг (*n* = 40)	16 недель	PANSS, BPRS CDSS, ЭКГ	Уменьшение выраженности позитивных и негативных симптомов и улучшение когнитивных функций, не было различий в отношении увеличения интервала QT по сравнению с плацебо
11	Chang J.S. *et al*., 2008 [52] (Корея)	Арипипразол 30 мг + клозапин 400 мг Плацебо + клозапин 400 мг (*n* = 61)	8 недель	BPRS SANS MADRS, UKU	Уменьшение выраженности негативных симптомов, снижение уровня триглицеридов и пролактина по сравнению с плацебо
12	Muscatello M.R. *et al*., 2011 [53] (Италия)	Арипипразол 30 мг + клозапин 400 мг Плацебо + клозапин 400 мг (*n* = 31)	24 недели	BPRS, SAPS CDSS	Уменьшение выраженности позитивной и общей психопатологической симптоматики по сравнению с плацебо
13	Fleischhacker W.W. et al., 2010 [54] (Австрия)	Арипипразол 15 мг + клозапин 900 мг Плацебо + клозапин 900 мг (*n* = 207)	16 недель	PANSS, CGI, SAS, ИМТ, ЭКГ, лабораторные обследование	Отсутствие влияния на позитивные и негативные симптомы, снижение ИМТ, холестерина и ЛПНП, увеличение ЭПС по сравнению с плацебо

Примечание. PANSS — шкала позитивных и негативных синдромов; BPRS — шкала краткой психиатрической оценки; CGI — шкала глобального клинического впечатления; SAPS — шкала оценки позитивных симптомов; SANS — шкала оценки негативных симптомов; MADRS — шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберг; HAM-D — шкала оценки депрессии Гамильтона; CDSS — шкала оценки депрессии Калгари при шизофрении; GAF — шкала оценки глобального функционирования; SAS — шкала Симпсона — Ангуса; BARS — шкала оценки акатизии Барнса; AIMS — шкала аномальных непроизвольных движений; UKU — шкала оценки побочных эффектов; ERS — шкала экстрапирамидных симптомов; LUNSERS — шкала оценки побочных эффектов нейролептиков Ливерпульского университета; TESS — шкала симптомов, возникающих при лечении; ЭПС — экстрапирамидные симптомы; ЭКГ — электрокардиограмма; ИМТ — индекс массы тела; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Note. PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS — Brief Psychiatric Rating Scale; CGI — Clinical Global Impression scale; SAPS — Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS — Scale for the Assessment of Negative Symptoms; MADRS — Montgomery — Åsberg Depression Rating Scale; HAM-D — Hamilton Depression Rating Scale; CDSS — Calgary Depression Scale for Schizophrenia; GAF — Global Assessment of Functioning scale; SAS — Simpson — Angus Scale; BARS — Barnes Akathisia Rating Scale; AIMS — Abnormal Involuntary Movement Scale; UKU — Udvalg for Kliniske Undersøgelser (Side Effect Rating Scale); ERS — Extrapyramidal Symptom Rating Scale; LUNSERS — Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale; TESS — Treatment Emergent Symptom Scale; ЭПС — extrapyramidal symptoms; ЭКГ — electrocardiogram; ИМТ — body mass index; ЛПНП — low-density lipoprotein.

Амисульприд + клозапин vs с клозапин + плацебо

Это антипсихотик второго поколения, обладающий высоким сродством к дофаминовым D_2/D_3-рецепторам и по своим фармакологическим характеристиками близкий к сульпириду [43]. Эффективность амисульприда в качестве аугментации терапии клозапином была изучена в трех РКИ, результаты которых нельзя считать однозначными. Так, результаты 6-недельного РКИ с участием 16 пациентов, которым назначали амисульприд в дозе 400 и 600 мг/сут в сочетании с *клозапином 300 мг/сут*, показали, что применение более высокой дозы препарата приводит к улучшению состояния пациентов, оцениваемого по шкале глобального функционирования (Global Assessment of Functioning Scale, GAF), шкале глобального клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) и шкале депрессии Монтгомери — Асберг (Montgomery–Åsberg Depression Rating

Scale, MADRS) по сравнению с плацебо. Однако по краткой психиатрической оценочной шкале (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) к окончанию курса терапии различий по сравнению с плацебо отмечено не было. Авторы [43] объясняют это малой мощностью исследования. Кроме того, в группе пациентов, у которых клозапин аугментировался амисульпридом, отмечалось более частое появление экстрапирамидных побочных эффектов, таких как тремор, брадикинезия, акатизия и повышение уровня пролактина в сыворотке крови [44]. В другом 6-недельном РКИ, проведенным в Манчестерском университете с участием 68 больных с КРШ, не было выявлено различий между амисульпридом, который назначали в дозе 400 мг/сут, и плацебо к окончанию курса терапии по динамике психического состояния, оцениваемого на основании общего балла шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Однако был отмечен положительный эффект по влиянию на негативные симптомы этой шкалы. При этом с амисульпридом было связано большее количество побочных эффектов, в том числе увеличение интервала QT [45]. Наиболее обнадеживающие результаты продемонстрировало исследование, проведенное в Шанхайском центре психического здоровья [40]. В группе пациентов, получавших амисульприд в дозе 800 мг/сут в сочетании с клозапином 550 мг/сут, по сравнению с группой получавших плацебо на 6-й и 12-й неделях лечения, наблюдалось статистически значимое снижение общего балла PANSS, а также меньшие показатели тяжести состояния и более высокая эффективность терапии по шкале CGI по сравнению с плацебо. Различий по выраженности побочных эффектов, таких как индекс массы тела, скорректированный интервал QT и изменения лабораторных показателей, отмечено не было. На основании полученных результатов авторы [40] делают выводы, что добавление высоких доз амисульприда к клозапину может быть эффективной и безопасной стратегией при КРШ.

Рисперидон + клозапин vs клозапин + плацебо

Рисперидон — антипсихотик второго поколения, который обладает высоким сродством в дофаминовым D_2- и серотониновым 5-HT_2-рецепторам [43]. В общей сложности нами было выявлено пять исследований по аугментации клозапина рисперидоном при КРШ. В ходе одного 12-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ с участием 40 пациентов с КРШ сравнивали эффективность назначения рисперидона в дозе 6 мг/сут в сочетании с клозапином 500 мг/сут по сравнению с приемом плацебо. В группе рисперидона наблюдалась более выраженная редукция продуктивной и негативной психопатологической симптоматики, оцениваемой по шкале BPRS и шкале оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS). Профиль побочных эффектов при назначении рисперидона не отличался от плацебо. На основании полученных результатов авторы делают выводы, что при КРШ добавление рисперидона к клозапину способно улучшать психическое состояние и уменьшать выраженность позитивных и негативных симптомов шизофрении, без усиления побочных эффектов [46]. В то же время результаты других РКИ не были столь оптимистичными и не подтвердили эффективности назначения рисперидона для аугментации действия клозапина при КРШ [47–50].

Зипрасидон + клозапин vs клозапин + плацебо

Зипрасидон — антипсихотик второго поколения, который так же, как и рисперидон, обладает высоким сродством в дофаминовым D_2-рецепторам и серотониновым 5-HT_2-рецепторам [43]. В 16-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 40 пациентов была предпринята попытка оценить эффективность аугментации эффекта клозапина в дозе 600 мг/сут зипрасидоном при КРШ. Результаты исследования показали, что присоединение зипрасидона в дозе 80 мг/сут приводило к значимому уменьшению позитивных и негативных симптомов, оцениваемых по шкалам PANSS и BPRS, и улучшению когнитивных функций по сравнению с плацебо. Не было зафиксировано различий в отношении изменения величины интервала QT между исследуемыми группами. На основании полученных данных авторы делают вывод, что добавление зипрасидона к клозапину может быть эффективной стратегией в отношении негативных и когнитивных симптомов при КРШ [51].

Арипипразол + клозапин vs клозапин + плацебо

Нами было выявлено три РКИ, в которых арипипразол назначали для аугментации эффекта клозапина в сравнении с плацебо при КРШ. В 8-недельном исследовании, проведенном у 62 пациентов, была предпринята попытка оценить эффективность добавления арипипразола в дозе 5–30 мг/сут к клозапину 400 мг/сут при КРШ. К концу окончания курса терапии был выявлен положительный эффект арипипразола в отношении редукции негативных симптомов, оцениваемых по шкале SANS. Уровень пролактина и триглицеридов был значительно ниже в группе, принимавшей арипипразол, чем в группе, принимавшей плацебо. Не было выявлено существенных различий между двумя группами в отношении выраженности экстрапирамидной симптоматики и уровня глюкозы в сыворотке крови [52]. В другом 24-недельном РКИ с участием 40 пациентов, из которых 31 завершили лечение, было продемонстрировано, что добавление арипипразола в дозе 30 мг/сут к клозапину 400 мг/сут положительно влияет на динамику позитивной и общей психопатологической симптоматики, оцениваемой по шкале BPRS и шкале оценки позитивных симптомов (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS). При этом положительного влияния на когнитивные функции зафиксировано не было [53]. Результаты другого более масштабного исследования не подтвердили способности арипипразола улучшать психическое состояние пациентов при КРШ. Так, 16-недельное РКИ, проведенное в 55 научных центрах 10 европейских стран и Южной Америке, с участием 207 пациентов не показало, что добавление арипипразола в дозе 15 мг/сут к терапии клозапином 900 мг/сут способно уменьшить выраженность позитивной и негативной симптоматики при КРШ, оцениваемой по шкале PANSS, по сравнению с плацебо. Однако положительным моментом являлось то, что арипипразол приводил к уменьшению

массы тела, снижению общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, и увеличивал выраженность экстрапирамидных побочных эффектов по сравнению с плацебо [54].

Анализ результатов сравнительных рандомизированных исследований

Нами было выявлено семь РКИ, в которых была проведена сравнительная оценка эффективности использования различных антипсихотиков с целью аугментации терапии клозапином при КРШ. Характеристика исследований и их результаты представлены в табл. 2.

Рисперидон + клозапин vs сульпирид + клозапин

Эффективность рисперидона 6 мг в сутки в сравнении с сульпиридом 600 мг/сут. в сочетании с клозапином была изучена у 60 пациентов. К окончанию курса лечения длительностью 6 недель различий между группами по числу респондеров с 20- и 50%-ной редукцией симптоматики по шкалам PANSS и BPRS выявить не удалось [55].

Рисперидон + клозапин vs с зипрасидон + клозапин

В двух РКИ длительностью 6 и 52 недель с участием 24 и 26 пациентов соответственно сравнивалась эффективность рисперидона 6 мг/сут и зипрасидона 120 мг в сутки в сочетании *с клозапином в дозе 400 и 450 мг/сут.* Улучшение психического состояния по сравнению с исходным уровнем к окончанию курса терапии, оцениваемого с использованием шкал PANSS, SANS, шкалы оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D), CGI было отмечено в обеих группах. При этом значимых различий между группами по динамике психопатологической симптоматики обнаружено не было. С зипрасидоном было связано более частое развитие акатизии [56, 57].

Арипипразол + клозапин vs галоперидол + клозапин

В двух многоцентровых РКИ длительностью 3 месяца и 12 недель с участием 106 пациентов с КРШ сравнивалась эффективность арипипразола 15 и 9 мг/сут и галоперидола 5 и 2 мг в сутки в сочетании с клозапином 400 мг/сут. К окончанию курса лечения динамика показателей по шкале BPRS в обеих группах

Таблица 2. Характеристика и результаты сравнительных рандомизированных исследований по аугментации эффекта клозапина различными антипсихотиками при клозапин-резистентной шизофрении

Table 2. *Characteristics and results of comparative randomized studies on augmentation of the effect of clozapine with different antipsychotics in clozapine-resistant schizophrenia*

№	Авторы (страна)	Терапия (количество больных)	Продолжительность лечения	Оценка эффективности терапии	Результат
1	Kong Q.R., 2001 [55] (Китай)	Рисперидон 6 мг + клозапин 400 мг Сульпирид 600 мг + клозапин 400 мг (*n* = 60)	6 недель	PANSS, BPRS	Не выявлено статистически значимых различий между группами по числу респондеров с 20- и 50%-ной редукцией симптоматики
2	Zink M. et al., 2009 [56] (Германия)	Рисперидон 4 мг + клозапин 400 мг Зипрасидон 120 мг + клозапин 400мг (*n* = 24)	6 недель	PANSS, HAM-D, SANS, CGI	Улучшение состояния в обеих группах без выраженных различий между ними
3	Kuwilsky A. et al., 2010 [57] (Германия)	Рисперидон 4 мг + клозапин 450 мг Зипрасидон 120 мг + клозапин 450 мг (*n* = 26)	52 недели	PANSS, CGI, HAMD, SANS, ERS, HAS	Устойчивое улучшение психического состояния было отмечено в обеих группах, без выраженных различий между ними. С зипрасидоном было связано более частое развитие акатизии
4	Barbui C. et al., 2011 [58] (Италия)	Арипипразол 15 мг + клозапин 400 мг Галоперидол 5 мг + клозапин 400 мг (*n* = 106)	3 месяца	BPRS, LUNSERS	Не выявлено различий между группами. Отмечалась лучшая переносимость арипипразола по сравнению с галоперидолом
5	Cipriani A. et al., 2013 [59] (Италия)	Арипипразол 9мг+ клозапин 400 мг Галоперидол 2 мг + клозапин 400 мг (*n* = 106)	12 недель	BPRS, LUNSERS	Не выявлено различий между группами. Отмечалась лучшая переносимость арипипразола по сравнению с галоперидолом
6	Genç Y et al., 2007 [60] (Турция)	Кветиапин 800 мг + клозапин 450 мг Амисульприд 600 мг + клозапин 450 мг (*n* = 56)	8 недель	BPRS, SAPS, SANS, CGI, UKU, SAS	Улучшение состояния было отмечено в обеих группах. Амисульприд был более эффективным, чем кветиапин начиная с 3-й недели терапии. Различий в побочных эффектах не наблюдалось
7	Wen R.H. et al., 2015 [61] (Китай)	Кветиапин 750 мг + клозапин 400 и более мг Зипрасидон 120 мг + клозапин 400 и более мг (*n* = 63)	12 недель	PANSS, CGI	Терапия зипрасидоном была более эффективной, чем терапия кветиапином

Примечание. HAS — шкала акатизии (Hillside).

Note. HAS — Hillside Akathisia Scale.

между собой не различалась, однако уровень переносимости, оцениваемый по шкале оценки побочных эффектов нейролептиков Ливерпульского университета (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale, LUNSERS), был значительно выше в группе с арипипразолом [58, 59].

Кветиапин + клозапин vs амисульприд + клозапин

Сравнительная эффективность аугментации клозапина в дозе 450 мг/сут кветиапином в дозе 800 мг в сутки и амисульпридом в дозе 600 мг/сут была изучена в РКИ длительностью 8 недель с участием 50 пациентов. К концу восьмой недели в обеих группах наблюдалось значительное улучшение психического состояния по сравнению с началом терапии, однако улучшение, связанное с применением амисульприда, было значительно более выраженным, чем при применении кветиапина. Эта разница была отмечена уже на третьей неделе наблюдения по шкале CGI и на шестой неделе по шкалам BPRS, SANS и SAPS. По данным шкалы оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale) и шкалы Симпсона — Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson–Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms, SAS), оба препарата хорошо переносились [60].

Кветиапин + клозапин vs зипрасидон + клозапин

Эффективность кветиапина 750 мг/сут и зипрасидона 120 мг/сут в сочетании с клозапином была изучена в 12-недельном РКИ с участием 63 пациентов. Результаты исследования показали, что в среднесрочной перспективе комбинация зипрасидона с клозапином дает более выраженный терапевтический эффект по сравнению с кветиапином в отношении числа респондеров с 50%-ной редукцией симптоматики по шкале PANSS и улучшения состояния по шкале CGI [61].

Большинство из приведенных в обзоре исследований имели ряд ограничений. Опубликованные работы различаются по методологии, масштабу и году проведения, использованию диагностических инструментов, критериям отбора, характеру и длительности проводимой терапии, что отразилось в неоднородности полученных данных. Результаты многих исследований опираются на единичные небольшие РКИ с высоким риском ошибки второго рода, что не исключает ложноотрицательного результата.

Обсуждение

В настоящем обзоре были проанализированы 13 рандомизированных плацебо-контролируемых и 7 рандомизированных сравнительных исследований по аугментации клозапина другими антипсихотиками. Анализ результатов опубликованных РКИ показал, что наиболее перспективным препаратом является амисульприд, который продемонстрировал свою эффективность практически во всех проведенных исследованиях. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях он показал эффективность в отношении редукции как позитивной, так и негативной симптоматики [40, 44], в одном — только негативной симптоматики [45] и был более эффективен по сравнению с кветиапином [60]. Отмечался зависимый от дозы эффект амисульприда. Его оптимальная дозировка при комбинации с клозапином составляла 600–800 мг/сут. Сульпирид и зипрасидон продемонстрировали свою эффективность в единичных исследованиях [42, 51].

Эффективность арипипразола была изучена в трех плацебо-контролируемых исследованиях. В двух работах было продемонстрировано его позитивное влияние на негативную и общую психопатологическую симптоматику [52, 53]. В другом более масштабном исследовании это не было подтверждено [54]. Однако арипипразол оказывал влияние на выраженность метаболических побочных эффектов и приводил к снижению массы тела, уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови, а также устранял синдром гиперпролактинемии [52, 54]. В двух исследованиях было показано, что эффективность арипипразола не отличалась от галоперидола при их добавлении к клозапину, при этом арипипразол обладал лучшей переносимостью [58, 59]. Следует отметить, что положительный эффект арипипразола при метаболическом синдроме и гиперпролактинемии, вызванной приемом антипсихотиков, был продемонстрирован в ряде наблюдательных исследований [62, 63] и РКИ [64], и подтвержден данными метаанализов [65, 66].

Анализ результатов РКИ и сделанные на их основе выводы в целом согласуются с опубликованными в последние годы систематическими обзорами и метаанализами, посвященными стратегии аугментации клозапина другими антипсихотиками при КРШ [17, 18, 67].

Заключение

Несмотря на появление новых антипсихотических средств и широкое их применение в клинической практике лечение шизофрении остается сложной и нерешенной задачей. Клозапин является единственным антипсихотиком, показавшим свою эффективность в лечении резистентной шизофрении. Однако от 40 до 70 % пациентов не реагируют или слабо реагируют на лечение клозапином. В связи с этим возникает потребность аугментации действия клозапина другими антипсихотиками с целью достижения более выраженного терапевтического эффекта. На сегодняшний день был проведен ряд наблюдательных и РКИ по оценке эффективности аугментации клозапина другими антипсихотиками при КРШ. Эти исследования имеют ряд ограничений, и их оценка не дает однозначного ответа на вопрос об эффективности такого подхода, что подтверждается результатами опубликованных систематических обзоров с метаанализами.

Проведенный нами систематический обзор двадцати РКИ, показал, что амисульприд является наиболее эффективным антипсихотиком, который позволяет добиться терапевтического эффекта с редукцией продуктивной и негативной психопатологической симптоматики при его добавлении к клозапину при КРШ. По нашему мнению, окончательно расставить «точки над и» в этом вопросе помогут хорошо спланированные РКИ с большой однородной выборкой и оценкой таких параметров, как степень терапевтического ответа, частота рецидивов, переносимость и качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
2. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia // PLoS Med. – 2005. – Vol. 2 (5). – e141. – https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141
3. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // Epidemiol Rev. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 67–76. – https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001
4. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия. Шизофрения // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
5. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13. – Pp. 318–378.
6. Wils R.S, Gotfredsen D.R., Hjorthøj C. et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis // Schizophr Res. – 2017. – Vol. 182. – Pp. 42–48. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.030
7. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016
8. Frederick C., Nucifora Jr., Woznica E. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, predictors, and therapy options // J Clin Psychiatry. – 2021. – Vol. 82 (5). – Art. MY20096AH1C. – https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C
9. Samara M.T, Dold M., Gianatsi M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol. 73 (3). – Pp. 199–210. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
10. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al., Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therape.utic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – https://doi.org/doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.016
11. Кирилочев О.О. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002.12
12. Taylor D.M., Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic — a meta-analysis of randomized, placebo controlled studies // Acta Psychiatr Scand. – 2009. – Vol. 119. – Pp. 419–425.
13. Correll C.U., RummelCKluge C., Corves C. et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr Bull. – 2009. – Vol. 35 (2). – Pp. 443–457.
14. McDonagh M.S., Dana T., Selph S. et al. Treatments for schizophrenia in adults: A systematic review. – Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017. – Report no. 17 (18)-EHC031-EF. 20.
15. Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations // Drugs. – 2021. – Vol. 81 (11). – Pp. 1273–1284. – https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4
16. Correll C.U., Rubio J.M., Inczedy-Farkas G. et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (7). – Pp. 675–684. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0624
17. Grover S., Sarkar S., Sahoo S. Augmentation strategies for clozapine resistance: A systematic review and meta-analysis // Acta Neuropsychiatr. – 2023. – Vol. 35 (2). – Pp. 65–75. – https://doi.org/10.1017/neu.2022.30
18. Mishra A., Maiti R., Mishra B.R., Srinivasan A. Augmentation strategies for partial or nonresponders to clozapine in patients with schizophrenia: A bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2024. – Vol. 31, no. 22 (2). – Pp. 232–252. – https://doi.org/10.9758/cpn.23.1119
19. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 138 (1). – Pp. 18–28. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.018
20. 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
21. Ijaz S., Bolea B., Davies S. et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: A review of systematic reviews // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 275. – https://doi.org/1010.1186/s12888-018-1848-y
22. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. - 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
23. Hiroyoshi T., Takefumi S., Gary R., Hiroyuki U. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review // Can J Psychiatry. – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–220. – https://doi.org/10.1177/070674371506000503

REFERENCES

1. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikacii, nejrobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podhodov // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni C.C. Korsakova. – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.
2. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia // PLoS Med. – 2005. – Vol. 2 (5). – e141. – https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141
3. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // Epidemiol Rev. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 67–76. – https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001
4. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je. Psihofarmakoterapija. Shizofrenija // Psihiatrija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. Ju.A. Aleksandrovskogo, N.G. Neznanova. – M.: GJeOTAR-Media, 2018. – S. 299–328.
5. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13. – Pp. 318–378.
6. Wils R.S, Gotfredsen D.R., Hjorthøj C. et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis // Schizophr Res. – 2017. – Vol. 182. – Pp. 42–48. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.030
7. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016
8. Frederick C., Nucifora Jr., Woznica E. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, predictors, and therapy options // J Clin Psychiatry. – 2021. – Vol. 82 (5). – Art. MY20096AH1C. – https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C
9. Samara M.T, Dold M., Gianatsi M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol. 73 (3). – Pp. 199–210. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
10. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al., Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therape.utic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – https://doi.org/doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.016
11. Kirilochev O.O. Oslozhnenija terapii klozapinom: aktualizacija informacii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 3. – C. 12–20. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002.12
12. Taylor D.M., Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic — a meta-analysis of randomized, placebo controlled studies // Acta Psychiatr Scand. – 2009. – Vol. 119. – Pp. 419–425.
13. Correll C.U., RummelCKluge C., Corves C. et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr Bull. – 2009. – Vol. 35 (2). – Pp. 443–457.
14. McDonagh M.S., Dana T., Selph S. et al. Treatments for schizophrenia in adults: A systematic review. – Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017. – Report no. 17 (18)-EHC031-EF. 20.
15. Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations // Drugs. – 2021. – Vol. 81 (11). – Pp. 1273–1284. – https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4
16. Correll C.U., Rubio J.M., Inczedy-Farkas G. et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (7). – Pp. 675–684. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0624
17. Grover S., Sarkar S., Sahoo S. Augmentation strategies for clozapine resistance: A systematic review and meta-analysis // Acta Neuropsychiatr. – 2023. – Vol. 35 (2). – Pp. 65–75. – https://doi.org/10.1017/neu.2022.30
18. Mishra A., Maiti R., Mishra B.R., Srinivasan A. Augmentation strategies for partial or nonresponders to clozapine in patients with schizophrenia: A bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2024. – Vol. 31, no. 22 (2). – Pp. 232–252. – https://doi.org/10.9758/cpn.23.1119
19. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 138 (1). – Pp. 18–28. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.018
20. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodejstvija preparatov, primenjaemyh v psihiatricheskoj praktike // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2019. – S1. – S. 2–35. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828
21. Ijaz S., Bolea B., Davies S. et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: A review of systematic reviews // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 275. – https://doi.org/1010.1186/s12888-018-1848-y
22. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskij M.Ja., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoj farmakoterapii // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. - 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
23. Hiroyoshi T., Takefumi S., Gary R., Hiroyuki U. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review // Can J Psychiatry. – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–220. – https://doi.org/10.1177/070674371506000503

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

25. Минздрав РФ. Клинические рекомендации. Шизофрения. Взрослые: электронное издание / Общественная организация «Российское общество психиатров». – М., 2021. – 217 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/451_3 (дата обращения 10.10.2025).

26. NCCMH. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. – London: NICE, 2014. – Clinical Guideline no. 178.

27. Pringsheim T., Kelly M., Urness D., Teehan M., Ismail Z., Gardner D. Physical health and drug safety in individuals with schizophrenia // Can J Psychiatry. – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 673–83. – https://doi.org/10.1177/0706743717719898

28. Finnish W. Group set up by the FMSD and the FP Association. Schizophrenia: current care guidelines. – 2020. – URL: https://www.kaypahoito.fi/hoi35050 (accessed December 3, 2020).

29. Костюк Г.П., Шмуклер А.Б., Голубев С.А. и др. Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – № 3. – С. 5–9.

30. Westaway K., Sluggett J.., Alderman C. et al. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness // Int J Evid-Based Healthc. – 2016. – Vol. 14 (3). – Pp. 104–112. – https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000082

31. Ganguly R., Kotzan J.A., Miller L.S. et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000 // J Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65 (10). – Pp. 1377–138. – https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1013

32. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 138 (1). – Pp. 18–28. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.018

33. Dong M., Zeng L.N., Zhang Q. et al. Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey // Asian J Psychiatry. – 2019. – Vol. 45. – Pp. 74–80. – https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.08.010

34. Дорофейкова М.В., Н.Н. Петрова Н.Н. Антипсихотическая полипрагмазия при шизофрении в клинической практике мультицентровое кросс-секционное натуралистическое обсервационное исследование) // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 3. – С. 16–19.

35. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рывкин П.В. Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных шизофренией на этапе амбулаторного лечения // Современная терапия психических расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 27–32. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003

36. Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing // J Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65. – Pp. 1597–600. – https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1203

37. Lin CH., Wang F.C, Lin S.C. et al. Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind study // Int Clin Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 28. – Pp. 267–74. – https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283633a83

38. Stummer L., Markovic M., Maroney M. Pharmacologic treatment options for insomnia in patients with schizophrenia // Medicines. – 2018. – Vol. 5. – Art. 88. – https://doi.org/10.1097/10.3390/medicines5030088

39. Dodds T.J. Prescribed benzodiazepines and suicide risk: a review of the literature // Prim Care Companion CNS Disord. – 2017. – Vol. 3 (2). – Art. 19. – https://doi.org/10.4088/PCC.16r02037

40. Zhu M.H., Liu Z.J., Hu Q.Y. et al. Amisulpride augmentation therapy improves cognitive performance and psychopathology in clozapine-resistant treatment-refractory schizophrenia: A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Mil Med Res. – 2022. – Vol. 9 (1). – Art. 59. – https://doi.org/10.1186/s40779-022-00420-0

41. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // J Pharmacol Exp Ther. – 2002. – Vol. 302 (1). – Pp. 381–9. – https://doi.org/10.1124/jpet.102.033175

42. Shiloh R., Zemishlany Z., Aizenberg D. et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study // Br J Psychiatry. – 1997. – Vol. 171. – Pp. 569–73. – https://doi.org/10.1192/bjp.171.6.569

43. Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide. – 5th ed. by Stephen M. Stahl. – New York, NY: Cambridge Medicine, 2014. – 802 p.

44. Assion H.J., Reinbold H., Lemanski S. et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pharmacopsychiatry. – 2008. – Vol. 41 (1). – Pp. 24–8. – https://doi.org/10.1055/s-2007-993209

45. Barnes T.R., Leeson V.C., Paton C. et al. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness // Health Technol Assess. – 2017. – Vol. 21 (49). – Pp. 1–56. – https://doi.org/10.3310/hta214905

24. Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Tiguncev V.V., Kornetov A.N. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlinenija intervala QT u pacientov s shizofreniej na fone priema antipsihotikov // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – S. 32–39. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004

25. Minzdrav RF. Klinicheskie rekomendacii. Shizofrenija. Vzroslye: jelektronnoe izdanie / Obshhestvennaja organizacija «Rossijskoe obshhestvo psihiatrov». – M., 2021. – 217 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/451_3 (data obrashhenija 10.10.2025).

26. NCCMH. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. – London: NICE, 2014. – Clinical Guideline no. 178.

27. Pringsheim T., Kelly M., Urness D., Teehan M., Ismail Z., Gardner D. Physical health and drug safety in individuals with schizophrenia // Can J Psychiatry. – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 673–83. – https://doi.org/10.1177/0706743717719898

28. Finnish W. Group set up by the FMSD and the FP Association. Schizophrenia: current care guidelines. – 2020. – URL: https://www.kaypahoito.fi/hoi35050 (accessed December 3, 2020).

29. Kostjuk G.P., Shmukler A.B., Golubev S.A. i dr. Jepidemiologicheskie aspekty diagnostiki shizofrenii v Moskve // Social›naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2017. – № 3. –S. 5–9.

30. Westaway K., Sluggett J.., Alderman C. et al. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness // Int J Evid-Based Healthc. – 2016. – Vol. 14 (3). – Pp. 104–112. – https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000082

31. Ganguly R., Kotzan J.A., Miller L.S. et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000 // J Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65 (10). – Pp. 1377–138. – https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1013

32. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 138 (1). – Pp. 18–28. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.018

33. Dong M., Zeng L.N., Zhang Q. et al. Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey // Asian J Psychiatry. – 2019. – Vol. 45. – Pp. 74–80. – https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.08.010

34. Dorofejkova M.V., N.N. Petrova N.N. Antipsihoticheskaja polipragmazija pri shizofrenii v klinicheskoj praktike mul›ticentrovoe kross-sekcionnoe naturalisticheskoe observacionnoe issledovanie) // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2016. – № 3. – S. 16–19.

35. Malin D.I., Bulatova D.R., Ryvkin P.V. Ocenka racional›nosti primenenija psihofarmakoterapii u bol›nyh shizofreniej na jetape ambulatornogo lechenija // Sovremennaja terapija psihicheskih rasstrojstv // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2022. – № 2. – S. 27–32. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003

36. Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing // J Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65. – Pp. 1597–600. – https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1203

37. Lin CH., Wang F.C, Lin S.C. et al. Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind study // Int Clin Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 28. – Pp. 267–74. – https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283633a83

38. Stummer L., Markovic M., Maroney M. Pharmacologic treatment options for insomnia in patients with schizophrenia // Medicines. – 2018. – Vol. 5. – Art. 88. – https://doi.org/10.1097/10.3390/medicines5030088

39. Dodds T.J. Prescribed benzodiazepines and suicide risk: a review of the literature // Prim Care Companion CNS Disord. – 2017. – Vol. 3 (2). – Art. 19. – https://doi.org/10.4088/PCC.16r02037

40. Zhu M.H., Liu Z.J., Hu Q.Y. et al. Amisulpride augmentation therapy improves cognitive performance and psychopathology in clozapine-resistant treatment-refractory schizophrenia: A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Mil Med Res. – 2022. – Vol. 9 (1). – Art. 59. – https://doi.org/10.1186/s40779-022-00420-0

41. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // J Pharmacol Exp Ther. – 2002. – Vol. 302 (1). – Pp. 381–9. – https://doi.org/10.1124/jpet.102.033175

42. Shiloh R., Zemishlany Z., Aizenberg D. et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study // Br J Psychiatry. – 1997. – Vol. 171. – Pp. 569–73. – https://doi.org/10.1192/bjp.171.6.569

43. Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide. – 5th ed. by Stephen M. Stahl. – New York, NY: Cambridge Medicine, 2014. – 802 p.

44. Assion H.J., Reinbold H., Lemanski S. et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pharmacopsychiatry. – 2008. – Vol. 41 (1). – Pp. 24–8. – https://doi.org/10.1055/s-2007-993209

45. Barnes T.R., Leeson V.C., Paton C. et al. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness // Health Technol Assess. – 2017. – Vol. 21 (49). – Pp. 1–56. – https://doi.org/10.3310/hta214905

46. Josiassen R., Joseph A., Kohegyi E. et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Am J Psychiatry. – 2005. – Vol. 162. – Pp. 130–136. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.130

47. Anil Yagcioglu A.E., Kivircik Akdede B.B., Turgut T.I. et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: Efficacy and safety // J Clin Psychiatry. – 2005. – Vol. 66 (1). – Pp. 63–72. – https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0109

48. Honer W.G., Thornton A.E., Chen E.Y. et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia // New Engl J Med. – 2006. – Vol. 354 (5). – Pp. 472–482. – https://doi.org/10.1056/NEJMoa053222

49. Freudenreich O., Henderson D.C. et al. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: A double-blind, placebo-controlled trial // Schizophr Res. – 2007. – Vol. 92 (1–3). –Pp. 90–4. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.12.030

50. Weiner E., Conley R.R., Ball M.P. et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine // Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 35 (11). – Pp. 2274–83. – https://doi.org/10.1038/npp.2010.101

51. Muscatello M.R., Pandolfo G., Micò U. et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study // J Clin Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 34 (1). –Pp. 129–33. – https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000042

52. Chang J.S., Ahn Y.M, Park H.J. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J Clin Psychiatry. – 2008. – Vol. 69 (5). – Pp. 720–31. – https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0505

53. Muscatello M.R., Bruno A., Pandolfo G. et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study // Schizophr Res. – 2011. – Vol. 127 (1–3). – Pp. 93–9. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.011

54. Fleischhacker W.W., Heikkinen M.E., Olié J. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Int J Neuropsychopharmacol. – 2010. – Vol. 13 (8). – Pp. 1115–25. – https://doi.org/10.1017/S1461145710000490

55. Kong Q.R. Clozapine combined with risperidone and sulpiride in treatment resistant schizophrenia // Shandong Archives of Psychiatry. – 2001. – Vol. 14. – Pp. 119–20.

56. Zink M., Kuwilsky A., Krumm B., Dressing H. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: A randomised controlled clinical trial // J Psychopharmacol. – 2009. – Vol. 23 (3). – Pp. 305–14. – https://doi.org/10.1177/0269881108089593

57. Kuwilsky A., Krumm B., Englisch S. et al. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone // Pharmacopsychiatry. – 2010. – Vol. 43 (6). – Pp. 216–20. – https://doi.org/10.1055/s-0030-1254089

58. Barbui C., Accordini S., Nosè M. et al. Study Group. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care: A randomized, controlled trial // J Clin Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 31 (3). – Pp. 266–73. – https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318219cba3

59. Cipriani A., Accordini S., Nosè M. et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: A 12-month, randomized, naturalistic trial // J Clin Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 33 (4). – Pp. 533–7. – https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318296884f

60. Genç Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study // Adv Ther. – 2007. – Vol. 24 (1). – Pp. 1–13. – https://doi.org/10.1007/BF02849987

61. Wen R.H., Liu S. A comparative study of clozapine combined with ziprasidone or quetiapine for treatment resistant schizophrenia // Medical Journal of Chinese People's Health. – 2015. – Vol. 27 (2). – Pp. 4–6.

62. Yeager A., Shad M.U. Aripiprazole for the management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia a retrospective case series prim care companion // CNS Disord. – 2020. – Vol. 30, no. 22 (1). – Art. 19br02536. – https://doi.org/10.4088/PCC.19br02536

63. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Эффективность и переносимость коррекционной терапии частичным агонистом дофаминовых рецепторов арипипразолом нейролептической гиперпролактинемии у больных с расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 42–50.

64. Liang J., Yan J., Zhang X.Y. Randomized, double-blind, placebo controlled study of aripiprazole reducing the elevation of prolactin induced by paliperidone in the treatment of schizophrenia // Zhongguo Xin Yao Za Zhi. – 2014. – Vol. 11. – Pp. 1300–1310.

65. Li X., Tang Y., Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (8). – e70179. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070179

66. Jiang Q., Li T., Zhao L. et al. Treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 5 (15). – Art. 1337274. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1337274

67. Samara M., Lappas A.S., Pinioti E. et al. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for schizophrenia non-responsive to prior treatment: A systematic review and network meta-analysis // E Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 7 (84). – Art. 103291. – https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103291

46. Josiassen R., Joseph A., Kohegyi E. et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Am J Psychiatry. – 2005. – Vol. 162. – Pp. 130–136. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.130

47. Anil Yagcioglu A.E., Kivircik Akdede B.B., Turgut T.I. et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: Efficacy and safety // J Clin Psychiatry. – 2005. – Vol. 66 (1). – Pp. 63–72. – https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0109

48. Honer W.G., Thornton A.E., Chen E.Y. et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia // New Engl J Med. – 2006. – Vol. 354 (5). – Pp. 472–482. – https://doi.org/10.1056/NEJMoa053222

49. Freudenreich O., Henderson D.C. et al. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: A double-blind, placebo-controlled trial // Schizophr Res. – 2007. – Vol. 92 (1–3). –Pp. 90–4. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.12.030

50. Weiner E., Conley R.R., Ball M.P. et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine // Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 35 (11). – Pp. 2274–83. – https://doi.org/10.1038/npp.2010.101

51. Muscatello M.R., Pandolfo G., Micò U. et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study // J Clin Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 34 (1). –Pp. 129–33. – https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000042

52. Chang J.S., Ahn Y.M, Park H.J. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J Clin Psychiatry. – 2008. – Vol. 69 (5). – Pp. 720–31. – https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0505

53. Muscatello M.R., Bruno A., Pandolfo G. et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study // Schizophr Res. – 2011. – Vol. 127 (1–3). – Pp. 93–9. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.011

54. Fleischhacker W.W., Heikkinen M.E., Olié J. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Int J Neuropsychopharmacol. – 2010. – Vol. 13 (8). – Pp. 1115–25. – https://doi.org/10.1017/S1461145710000490

55. Kong Q.R. Clozapine combined with risperidone and sulpiride in treatment resistant schizophrenia // Shandong Archives of Psychiatry. – 2001. – Vol. 14. – Pp. 119–20.

56. Zink M., Kuwilsky A., Krumm B., Dressing H. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: A randomised controlled clinical trial // J Psychopharmacol. – 2009. – Vol. 23 (3). – Pp. 305–14. – https://doi.org/10.1177/0269881108089593

57. Kuwilsky A., Krumm B., Englisch S. et al. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone // Pharmacopsychiatry. – 2010. – Vol. 43 (6). – Pp. 216–20. – https://doi.org/10.1055/s-0030-1254089

58. Barbui C., Accordini S., Nosè M. et al. Study Group. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care: A randomized, controlled trial // J Clin Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 31 (3). – Pp. 266–73. – https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318219cba3

59. Cipriani A., Accordini S., Nosè M. et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: A 12-month, randomized, naturalistic trial // J Clin Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 33 (4). – Pp. 533–7. – https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318296884f

60. Genç Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study // Adv Ther. – 2007. – Vol. 24 (1). – Pp. 1–13. – https://doi.org/10.1007/BF02849987

61. Wen R.H., Liu S. A comparative study of clozapine combined with ziprasidone or quetiapine for treatment resistant schizophrenia // Medical Journal of Chinese People's Health. – 2015. – Vol. 27 (2). – Pp. 4–6.

62. Yeager A., Shad M.U. Aripiprazole for the management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia a retrospective case series prim care companion // CNS Disord. – 2020. – Vol. 30, no. 22 (1). – Art. 19br02536. – https://doi.org/10.4088/PCC.19br02536

63. Gorobec L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V. Jeffektivnost› i perenosimost› korrekcionnoj terapii chastichnym agonistom dofaminovyh receptorov aripiprazolom nejroleptcheskoj giperprolaktinemii u bol›nyh s rasstrojstvami shizofrenicheskogo spektra // Social›naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2023. – T. 33, № 2. – S. 42–50.

64. Liang J., Yan J., Zhang X.Y. Randomized, double-blind, placebo controlled study of aripiprazole reducing the elevation of prolactin induced by paliperidone in the treatment of schizophrenia // Zhongguo Xin Yao Za Zhi. – 2014. – Vol. 11. – Pp. 1300–1310.

65. Li X., Tang Y., Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (8). – e70179. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070179

66. Jiang Q., Li T., Zhao L. et al. Treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 5 (15). – Art. 1337274. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1337274

67. Samara M., Lappas A.S., Pinioti E. et al. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for schizophrenia non-responsive to prior treatment: A systematic review and network meta-analysis // E Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 7 (84). – Art. 103291. – https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103291

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 38–47.
DOI: 10.48612/psyph/zkz8-h1px-tnbm

Терапевтические стратегии коррекции повышения массы тела у пациентов с биполярным расстройством

Я.В. Яковлева, Д.А. Корягина, Е.Д. Касьянов, Г.Э. Мазо

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Повышение массы тела нередко осложняет течение биполярного расстройства (БР), повышая кардиометаболические риски и способствуя преждевременной смерти. Многофакторный характер механизмов набора массы тела требует индивидуального подхода к терапии, при этом унифицированные клинические рекомендации для этой категории пациентов отсутствуют.

Цель — изучение современных терапевтических стратегий, направленных на коррекцию повышения массы тела у пациентов с БР.

Материалы и методы. Проанализированы оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, включавшие результаты исследования взрослых пациентов с подтвержденным БР и оценкой вмешательств по снижению массы тела. Поиск выполнен в базах MEDLINE/PubMed и PubMed Central без ограничения года публикации.

Результаты. Общепринятым остается поэтапный подход, включающий: 1) модификацию образа жизни, 2) фармакологическую поддержку, 3) бариатрическую хирургию. Среди фармакологических средств наиболее изучен лираглутид. При антипсихотик-индуцированном наборе массы тела ограниченные данные свидетельствуют, что переход на метаболически нейтральные антипсихотики, добавление топирамата или орлистата может снижать прибавку массы тела. Сопутствующие расстройства пищевого поведения требуют параллельной психотерапевтической коррекции.

Заключение. Несмотря на высокую распространенность ожирения при БР, крайне мало данных, посвященных коррекции набора массы тела, что обусловливает необходимость проведения дальнейших качественных исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение при биполярном расстройстве, терапия ожирения, снижение массы тела, коррекция антипсихотик-индуцированного набора массы тела

КОНТАКТЫ: Яковлева Яна Викторовна, yanakov97@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2526-0530
Корягина Дария Андреевна, dashulya.koryagina@yandex.ru, ORCID: 00009-0008-8620-2004
Касьянов Евгений Дмитриевич, i@kasyan.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Мазо Галина Элевна, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Яковлева Я.В., Корягина Д.А., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Терапевтические стратегии коррекции повышения массы тела у пациентов с биполярным расстройством // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 38–48. — DOI: 10.48612/psyph/zkz8-h1px-tnbm

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Therapeutic Strategies for Weight Gain Management in Patients with Bipolar Disorder

Ya.V. Yakovleva, D.A. Koryagina, E.D. Kasyanov, G.E. Mazo

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

SUMMARY

Relevance. Weight gain often complicates the course of bipolar disorder (BD), aggravating its clinical manifestations, increasing cardiometabolic risks, and contributing to premature mortality. The multifactorial nature of weight gain mechanisms makes weight management a particularly challenging task, while unified clinical guidelines for this patient population are lacking.

Objective — to review current therapeutic strategies aimed at managing weight gain in patients with BD.

Materials and methods. Original studies, systematic reviews, and meta-analyses including adult patients with a confirmed diagnosis of BD and evaluating weight reduction interventions were analyzed. The search was conducted in MEDLINE/PubMed and PubMed Central without restrictions on publication year.

Results. A stepwise approach remains widely accepted, comprising: (1) lifestyle modification, (2) pharmacological support, and (3) bariatric surgery. Among pharmacological agents, liraglutide is the most extensively studied. In cases of antipsychotic-induced weight gain, limited evidence suggests that switching to metabolically neutral antipsychotics or adding topiramate or orlistat may attenuate weight increase. Comorbid eating disorders require concurrent psychotherapeutic interventions.

Conclusion. Despite the high prevalence of this association, data on weight gain management in this population remain scarce, underscoring the need for further high-quality studies.

KEYWORDS: obesity in bipolar disorder, obesity therapy, body weight reduction, treatments of antipsychotic-induced weight gain

CONTACTS: Yakovleva Yana Viktorovna, yanakov97@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2526-0530
Koryagina Daria Andreevna, dashulya.koryagina@yandex.ru, ORCID: 00009-0008-8620-2004
Evgeny Dmitrievich Kasyanov, i@kasyan.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Mazo Galina Elevna, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

CITATION: Yakovleva Ya.V. , Koryagina D.A., Kasyanov E.D., Mazo G.E. Therapeutic Strategies for Weight Gain Management in Patients with Bipolar Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 38–47. — DOI: 10.48612/psyph/mkbu-d67z-puxb [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was carried out within the framework of the state assignment of the V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024–2026 (XSOZ 2024–2026).

Введение

Набор массы тела и ожирение часто сопутствуют биполярному расстройству (БР) и существенно утяжеляют его течение. Их вклад в ухудшение психического и соматического прогноза подтвержден как эпидемиологическими, так и клинико-биологическими данными. По данным систематического обзора и метаанализа Liu и соавт. (2022), распространенность ожирения у пациентов с БР достигает 29,0 % [1]. При этом абдоминальное ожирение, являющееся значимым кардиометаболическим фактором риска, наблюдается у 51,1 % пациентов [1]. Подтверждается и обратная связь, где в популяции людей с ожирением диагноз БР в течение жизни встречался чаще (2,8 %), чем у людей без ожирения (1,9 %), OR (отношение шансов; Odds ratio) = 1,47 (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 1,12–1,93) [2]. Избыточная масса тела коррелирует с более высоким риском суицида, более тяжелым и длительным течением депрессивных эпизодов и бóльшим количеством коморбидных соматических и психических заболеваний [3, 4]. Наличие ожирения связано с большей длительностью БР, большей инвалидизацией и худшим функционированием, худшим терапевтическим ответом на литий, а также с более выраженными нейро-структурными нарушениями и дефицитом когнитивных функций [5, 6]. Обнаружена связь между индексом массы тела (ИМТ) и эффективностью терапии: с каждым увеличением ИМТ на единицу вероятность ответа на лечение и ремиссии снижаются примерно на 7 % [7].

Проблема ожирения у пациентов с БР приобретает наибольшую значимость в контексте высокого риска преждевременной смерти, стандартизованный коэффициент которой в 2 раза выше, чем в общей популяции [8]. Основными причинами смерти являются сердечно-сосудистые и нейроваскулярные заболевания вследствие развития метаболического синдрома [9]. Распространенность метаболического синдрома у данной категории пациентов достигает 46,1 % с преобладанием у лиц мужского пола [10, 11].

Развитие ожирения у пациентов с БР имеет многофакторную природу. К основным факторам относят: неупорядоченное пищевое поведение и качество питания, снижение физической активности, прием психотропных препаратов, способствующих прибавке массы тела [12, 13]. Сама психопатология БР, а именно такие атипичные симптомы депрессии, как повышенный аппетит, способствует набору массы тела [14, 15]. Сопутствующие расстройства пищевого поведения, а именно приступообразное переедание (ПП) и нервная булимия, также ассоциированы с развитием ожирения у пациентов с БР [16, 17]. Не исключена и роль циркадианных ритмов с предпочтительным более поздним временем сна и повседневной деятельности (вечерний хронотип) в развитии метаболических нарушений [18–20].

Существуют также генетические и эпигенетические предпосылки к развитию ожирения у пациентов с БР. Генетическое исследование менделевской рандомизации предполагает потенциальную связь данных состояний, обусловленную горизонтальной плейотропией, а не прямой причинно-следственной связью [21]. В 2018 г. было идентифицировано 17 вариантов минорного аллеля rs12772424, ассоциированного как с БР, так и с повышением ИМТ [22].

Однако недавнее исследование подтверждает умеренную обратную генетическую корреляцию: менделевская рандомизация выявила закономерность — ИМТ снижается при генетической предрасположенности к БР [23]. Такой результат может свидетельствовать о достаточно большом вкладе образа жизни и роли используемых препаратов в повышении массы тела. Важную роль играет и взаимодействие генов с окружающей средой. Определенные локусы, в обычном состоянии оказывающие нейтральное действие на массу тела и метаболизм, могут стать патогенными генетическими вариантами на фоне приема лекарственных препаратов, малоподвижного образа жизни и высокого потребления калорий [24].

Несмотря на высокую распространенность коморбидного ожирения при БР и его доказанное негативное влияние на течение заболевания, в настоящее время отсутствуют стандартизированные клинические рекомендации по управлению массой тела у данной группы пациентов.

Целью данного нарративного обзора является изучение современных терапевтических стратегий, направленных на коррекцию повышения массы тела у пациентов с БР.

Материалы и методы

Поиск публикаций проводился в марте-июне 2025 г. в базах данных MEDLINE (через PubMed) и PubMed Central без ограничений по дате публикации. Были проанализированы оригинальные исследования, содержащие информацию о стратегиях коррекции повышения массы тела, терапии ожирения, а также коррекции антипсихотик-индуцированного повышения массы тела у пациентов с БР. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов и словосочетаний *bipolar disorder AND obesity OR obesity therapy OR weight gain OR treatments of antipsychotic-induced weight gain*. При поиске дополнительно использовали фильтры «систематический обзор» и «метаанализ». Также в списках литературы среди выявленных статей был проведен ручной поиск дополнительных релевантных исследований.

Критерии отбора

Критерии включения: оригинальные клинические исследования, а также систематические обзоры и метаанализы; выборки пациентов с подтвержденным диагнозом БР; наличие информации о профилактике или терапии повышенной массы тела или ожирения либо о коррекции антипсихотик-индуцированного увеличения массы тела; полный текст статьи свободно доступен на русском или английском языке.

Критерии исключения: клинические случаи, экспертные мнения, материалы конференций, докладов и тезисов, обзорные публикации без систематической методологии; отсутствие полнотекстовой версии.

Этапы отбора

На первом этапе было найдено и просмотрено 135 публикаций, 38 из которых были рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), 55 относились к систематическим обзорам и метаанализам. В процессе скрининга были исключены дубликаты и публикации, не соответствующие критериям включения. После прочтения текстов статей в окончательный анализ была включена 71 публикация.

Извлечение данных

По унифицированной форме фиксировались: дизайн исследования, размер выборки, характеристики пациентов, тип вмешательства (диета, фармакотерапия, поведенческая терапия и др.), продолжительность наблюдения, изменение массы тела и индекс массы тела. Данные собирали авторы (Я.Я.В. и К.Д.А.); проверку осуществлял третий автор (К.Е.Д.). Оценку качества включенных публикаций не проводили ввиду нарративного характера обзора и гетерогенности вмешательств. Тем не менее при интерпретации данных учитывались дизайн исследования, размер выборки и наличие контрольных групп.

Синтез данных

Применен описательный анализ без метааналитического объединения. Основной акцент сделан на стратегии коррекции массы тела (диетические, фармакологические, хирургические вмешательства) и на методах профилактики/лечения антипсихотик-индуцированного увеличения массы тела у пациентов с БР.

Этические соображения

Обзор основан исключительно на ранее опубликованных исследованиях; одобрение этического комитета не требовалось.

Результаты

Терапевтические подходы к коррекции повышения массы тела у пациентов с БР

Лечение ожирения основано на поэтапной интенсификации подходов к лечению. На начальных этапах лечения рекомендуется нефармакологический подход к изменению образа жизни, включающий соблюдение диеты и повышение физической активности. Фармакотерапию рекомендуется применять при ИМТ > 30 кг/м^2 или ИМТ > 27 кг/м^2 с сопутствующими заболеваниями. Последний этап (хирургическое вмешательство) показан лицам с морбидным ожирением с ИМТ > 40 кг/м^2 или ИМТ > 35 кг/м^2 с множественными осложнениями, связанными с ожирением, и сниженным качеством жизни [25].

Коррекция образа жизни при повышении массы тела у пациентов с БР

Немедикаментозные стратегии нормализации массы тела, включающие психообразование о пищевом поведении, обсуждение рациона и плана физической активности, представляют собой важный компонент комплексной терапии. Изменение образа жизни приводит не только к улучшению метаболических показателей, но и к снижению выраженности симптомов депрессии и мании у пациентов с БР [26]. Однако на сегодняшний день не существует специфических диетических протоколов, адаптированных именно для пациентов с БР. В связи с этим в данном обзоре рассмотрены лишь общие рекомендации по терапии ожирения.

В Национальном институте передового опыта в области здравоохранения (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) при назначении диеты рекомендуется сначала оценивать культурные предпочтения, социально-экономическую ситуацию, сопутствующие заболевания и ограничения в рационе, а затем подбирать любую сбалансированную стратегию, создающую энергодефицит. В руководстве NICE подчеркивается ценность улучшения качества питания даже без потери массы тела и отмечается, что любые дефицитарные диеты должны сопровождаться профессиональной поддержкой диетолога [27].

В рамках Системы оказания медицинских услуг для профилактики ожирения и борьбы с ним (Health Service Delivery Framework for Prevention and Management of Obesity) рекомендуется поддерживать негативный энергетический баланс за счет сокращения общей калорийности, отказа от сахаросодержащих напитков и ультраобработанных продуктов, а также повышения в рационе доли овощей, фруктов, цельных зерен и белковых продуктов [28].

Руководство Европейского общества по лечению ожирения в качестве диеты также рекомендует использовать средиземноморскую диету [29]. Помимо доказанного положительного влияния на кардиометаболические показатели средиземноморская диета также ассоциирована со снижением риска развития депрессивных расстройств [30]. Основу традиционной средиземноморской диеты составляют ежедневно потребляемые оливковое масло, цельнозерновые продукты, фрукты, овощи, бобовые, орехи и зелень, тогда как рыба, птица, молочные продукты и яйца рекомендуются к умеренному включению в рацион [31, 32]. Кардиометаболические преимущества такой диеты реализуются через несколько механизмов: противовоспалительное действие, подтвержденное снижением маркеров системного воспаления, нейтрализация окислительного стресса благодаря высокому содержанию антиоксидантов, и антиатерогенный эффект, достигаемый модуляцией экспрессии проатерогенных

генов [33–35]. Высокий уровень антиоксидантов способствует, в том числе, и улучшению эмоционального состояния [36], что придает такой диете дополнительную ценность для пациентов с БР.

Помимо коррекции питания другим важным компонентом в модификации образа жизни является физическая активность. Причем, наряду со средиземноморской диетой, регулярная физическая активность оказывает положительное влияние как на снижение массы тела, так и на настроение. Уровень активности около 2,5 ч быстрой ходьбы в неделю снижает риск депрессии на 25 %, а половина от рекомендуемого уровня снижает риски на 18 % [37]. Даже при переходе от полного отсутствия к незначительной физической активности риск развития депрессии снижается, что демонстрирует обратную нелинейную связь между уровнем физической активности и риском депрессии. Существующие объяснения этому феномену могут находиться в активации эндоканнабиноидной системы в ответ на активность («эйфория бегуна»), а также в долгосрочной адаптации архитектуры мозга [38–40]. Имеются также психосоциальные и поведенческие объяснения, включающие улучшение физического самовосприятия и образа тела, а также большее количество социальных взаимодействий [38].

С учетом рецидивирующего характера аффективных эпизодов при БР и высокой распространенности коморбидного ожирения целенаправленная интеграция регулярной физической активности в терапевтические стратегии представляет особую ценность для комплексного управления заболеванием, способствуя одновременно снижению массы тела, профилактике рецидивов депрессии и улучшению общего прогноза.

Фармакотерапия ожирения у пациентов с БР

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин, сибутрамин + + метформин, лираглутид, семаглутид [41]. Преимущество орлистата заключается в его периферическом механизме действия (ингибирование кишечных липаз без системного всасывания), что минимизирует прямое нейротропное влияние [42]. Однако данный препарат провоцирует желудочно-кишечные нежелательные явления [43]. На сегодняшний день отсутствуют РКИ, посвященные применению орлистата у пациентов с БР и ожирением. Единственное релевантное исследование — 8-недельное, двойное слепое РКИ — включало 60 человек с диагнозами БР и шизофренией с антипсихотик-индуцированным набором массы тела. При приеме орлистата средняя масса тела значимо снизилась на 1,32 ± 2,16 кг (при приеме плацебо результат составил +0,47 ± 1,72 кг), а ИМТ — на 0,48 ± 0,77 кг/м^2 (плацебо +0,20 ± 0,65 кг/м^2). Одновременно снизились общий холестерин (–0,62 ммоль/л) и уровень липопротеинов низкой плотности (–0,53 ммоль/л) относительно роста этих показателей в группе плацебо. Переносимость ограничивалась желудочно-кишечными побочными эффектами, зарегистрированными у 50 % участников, принимающих орлистат, серьезных нежелательных явлений не отмечено [43]. Таким образом, доказательства эффективности орлистата при БР ограничиваются единственным краткосрочным РКИ и требуют подтверждения в более крупных и длительных исследованиях.

Сибутрамин, препарат центрального действия для лечения ожирения, имеет подтвержденное негативное влияние на настроение, способен провоцировать маниакальное и депрессивное состояния, не рекомендован к применению у пациентов с психическими расстройствами [41, 44].

Особый интерес представляет применение агонистов рецепторов GLP-1 (семаглутид, лираглутид). Несмотря на отдельные сообщения о наличии суицидальных мыслей на фоне их приема, не было подтверждено явной причинно-следственной связи между этими препаратами и суицидальностью [45]. Единственное на сегодняшний день РКИ, посвященное применению лираглутида при БР, было проведено McElroy и соавт. (2024). В исследование были включены 48 взрослых пациентов с диагнозом БР в текущей ремиссии, с избыточной массой тела или ожирением. Все участники продолжали постоянную поддерживающую терапию стабилизаторами настроения и/или антипсихотиками. Пациенты были рандомизированы в две группы: получавшие лираглутид в дозе до 3,0 мг в сутки или плацебо в течение 16 недель. На фоне терапии лираглутидом у участников было зафиксировано статистически значимое снижение массы тела по сравнению с принимавшими плацебо (средняя разница –4,5 кг, $p < 0,001$). При этом ухудшения аффективного состояния не наблюдалось [46]. Семаглутид, хотя и относится к той же фармакологической группе, не имеет исследований эффективности и безопасности при БР.

Хирургическое лечение ожирения у пациентов с БР

Бариатрическая хирургия остается наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения (ИМТ ≥ 40 кг/м^2 или ИМТ ≥ 35 кг/м^2 при наличии сопутствующих заболеваний), обеспечивая выраженную и устойчивую потерю массы тела. Потеря избыточной массы тела через 2 года достигает 50–70 % в зависимости от типа операции, с сохранением эффекта в долгосрочной перспективе (≥ 10 лет) и снижением общей смертности. Процедура включает комбинацию рестриктивных (рукавная резекция желудка, лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка) и мальабсорбтивных процедур (билиопанкреатическое шунтирование, шунтирование желудка). Рестриктивные методы уменьшают объем желудка, ограничивая количество потребляемой пищи, тогда как мальабсорбтивные изменяют анатомию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сокращая всасывание нутриентов [47, 48].

Недавний систематический обзор и метаанализ Pimentel и соавт. (2025) обобщил 13 когортных исследований (19 662 оперированных человек, из них 1 117 с тяжелыми психическими расстройствами, включая

БР) и 5 работ, посвященных исключительно пациентам с БР. Авторы показали, что через 6 месяцев, 1 год и 2 года после операции суммарная потеря массы тела и снижение ИМТ у пациентов с БР не отличались от аналогичных характеристик у представителей контрольных групп без психических заболеваний [49]. Метаболические показатели через 12 месяцев также оказались сопоставимыми с общей когортой, что указывает на сохранение кардиометаболического профита операции у этой популяции. По безопасности статистически значимого повышения частоты ранних осложнений не выявлено, приверженность к послеоперационным визитам в 6, 12 и 24 месяца была аналогичной группе контроля. Важно, что за весь период наблюдения (до 5 лет в отдельных исследованиях) не отмечено увеличения частоты аффективных обострений или психиатрических госпитализаций: настроение пациентов оставалось стабильным, что косвенно свидетельствует о доброкачественном влиянии значительной потери массы тела на течение заболевания [49].

Учитывая преимущества бариатрической хирургии в борьбе с морбидным ожирениями, ее проведение у пациентов с БР следует тщательно взвешивать с учетом преимущества и потенциальных рисков. В большинстве центров наличие устойчивого, находящегося в ремиссии, расстройства не является препятствием к хирургическому лечению, но недостаточная стабилизация состояния, наличие активной симптоматики или недостаточная мотивация служат основанием для отказа [50]. В ходе до- и послеоперационной деятельности следует организовать тщательное психиатрическое наблюдение с целью раннего выявления возможного ухудшения, контроля динамики состояния и повышения комплаентности к лечению. Стоит также обеспечить психологическую поддержку, тщательное лекарственное обеспечение, в том числе с мониторингом плазменных уровней лекарственных препаратов, а также меры по социальной интеграции пациентов.

Коррекция антипсихотик–индуцированного набора массы тела у пациентов с БР

Несмотря на широкое использование антипсихотиков в терапии БР, их применение ассоциировано со значительными метаболическими побочными эффектами, включая дислипидемию, инсулинорезистентность и прибавку массы тела [51]. Среди антипсихотиков основными препаратами, способствующими повышению массы тела, являются клозапин, оланзапин, кветиапин и рисперидон [52, 53]. Увеличение массы тела, как правило, начинается в первые недели после назначения препарата, продолжается в течение нескольких лет, а затем достигает плато — в период с 9-го по 46-й месяц в зависимости от лекарственного средства [54, 55]. Патофизиология антипсихотик-индуцированного набора массы тела представляет собой сложный процесс. Одним из механизмов увеличения массы тела считается блокада гистаминовых H_1-рецепторов во вентромедиальном и аркуатном ядрах гипоталамуса. Гистамин служит медиатором насыщения и через активацию меланокортиновой системы повышает энергетические затраты; его антагонизм нарушает оба этих процесса и способствует положительному энергетическому балансу. Параллельно антагонизм серотониновых 5-HT_2c-рецепторов в гипоталамусе вносит существенный вклад в метаболические нарушения. Блокада 5-HE-c-рецепторов приводит к ослаблению тормозящего действия лептина на прием пищи, снижению базального метаболизма и нарушению гликемического контроля. Помимо этого повышение уровня пролактина вследствие блокады дофаминовых D_2-рецепторов ведет к снижению уровня половых гормонов, что способствует уменьшению мышечной массы и увеличению объема жировой ткани [52, 56].

Стратегия замены антипсихотика препаратом с менее выраженными метаболическими побочными эффектами

В случае приема препаратов с метаболическими побочными эффектами одной из стратегией при повышении массы тела является рассмотрение перехода на антипсихотики с нейтральным метаболическим профилем [57]. К числу препаратов, связанных с меньшим риском повышения массы тела, относятся зипрасидон, арипипразол, брекспипразол, карипразин [58, 59]. В систематическом обзоре и метаанализе Siskind и соавт. (2021), включающем из 61 исследования 2 проведенных на выборке пациентов с БР и 9 со смешанными выборками с БР, показано, что переход на арипипразол или зипрасидон приводит к статистически значимому снижению массы тела (–5,5 и –2,2 кг соответственно) и улучшению липидно-углеводных показателей [58]. Хотя стратегия перехода на другой антипсихотик не является новой, большинство исследований по этой теме проводилось на пациентах с шизофренией, поскольку именно для этой группы наиболее актуален прием антипсихотиков. В отношении БР такая стратегия остается недостаточно изученной.

Стратегия дополнительного введения препаратов, способствующих снижению набора массы тела

Среди изученных агентов для коррекции антипсихотик-индуцированного набора массы тела наибольшее количество данных получено в исследованиях топирамата, орлистата и метформина. В систематическом обзоре Hiluy и соавт. (2019) анализировались два РКИ по применению топирамата у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами, включая БР. В одном из них назначение топирамата привело к статистически значимому, но клинически умеренному снижению массы тела (–2,4 ± 3,9 кг за 12 недель) по сравнению с группой контроля. В другом исследовании, проведенном у пациентов, инициирующих терапию оланзапином, топирамат продемонстрировал профилактический эффект в отношении антипсихотик-индуцированного набора массы тела [60]. Отдельный интерес представляет 8-недельное РКИ орлистата у пациентов с шизофренией и БР, имеющих

не менее 7 % прибавки массы тела на фоне приема антипсихотиков. Добавление орлистата сопровождалось статистически значимым снижением массы тела (–1,32 ± 2,16 кг против +0,47 ± 1,72 кг в группе плацебо), уменьшением ИМТ (–0,48 ± 0,77 кг/м^2 против +0,20 ± 0,65 кг/м^2), а также снижением уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности по сравнению с группой плацебо. Переносимость оказалась удовлетворительной, основными побочными явлениями были желудочно-кишечные нарушения, серьезных нежелательных явлений не отмечено [43].

Что касается метформина, большинство доказательств его эффективности получено в выборках пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством [61]. Так, в метаанализе, включающем 12 РКИ с участием пациентов с шизофренией, прием метформина демонстрировал статистически значимое снижение массы тела (в среднем –3,27 кг), а также положительное влияние метформина на ИМТ и показатели инсулинорезистентности [61]. В журнале Schizophrenia Bulletin в 2024 г. опубликованы клинические рекомендации, согласно которым назначение метформина можно рассматривать для профилактики и лечения антипсихотик-индуцированного увеличения массы тела, особенно у пациентов, получающих препараты с высоким (оланзапин, клозапин) или средним (кветиапин, рисперидон) метаболическим риском [62]. Однако на сегодняшний день отсутствуют РКИ, позволяющие оценить эффективность метформина при БР, что значительно ограничивает возможности применения данного препарата этой группой пациентов.

Коррекции ожирения у пациентов с БР и приступообразным перееданием

Хорошо задокументировано, что лица с БР имеют высокий уровень расстройств пищевого поведения, включая нервную булимию и ПП, и такая патология может быть связана с повышенным уровнем ожирения [63]. Отметим, что эмоциогенный тип нарушений ПП преобладает у 50 % пациентов с БР и повышенным ИМТ [64], а это указывает на значимое вовлечение аффективной дисрегуляции в патогенез избыточной массы тела. У пациентов с БР такое сочетание нередко ухудшает течение основного заболевания, усиливает аффективную нестабильность, тревожность и повышает риск суицида [65].

К настоящему времени не было опубликовано РКИ, специально посвященных лечению ожирения у пациентов с БР и ПП. Однако в клинической практике терапия одного из состояний может усугублять проявления другого: например, стандартные рекомендации по снижению массы тела часто оказываются малоэффективными или даже вредоносными при наличии сопутствующего ПП, поскольку ограничение калорий или исключение определенных продуктов, способны усугублять частоту приступов перееданий. Поэтому приоритетным методом лечения ожирения в данном случае является направленная на нормализацию пищевого поведения когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), эффективность которой подтверждена многочисленными клиническими исследованиями [66, 67]. Когнитивно-поведенческая терапия позволяет скорректировать нарушенные пищевые установки, улучшить осознанность в отношении сигналов голода и насыщения, а также повысить эмоциональную регуляцию.

Согласно рекомендациям Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), в качестве фармакологического варианта лечения избыточной массы тела и ПП у пациентов с БР, можно рассматривать топирамат [68]. Однако применение данного препарата может быть ограничено его спектром соматических побочных эффектов [68]. Также представляется возможным использование препаратов из группы GLP-1, таких как лираглутид. По данным систематического обзора, лираглутид способен снижать частоту приступов переедания и способствует умеренному снижению массы тела у пациентов с ПП [69]. При этом предварительные исследования показывают отсутствие негативного влияния на симптоматику БР [46]. Однако необходимы дополнительные исследования, направленные на установление оптимальной дозировки и долгосрочной эффективности препаратов этого класса у пациентов с БР и приступообразным перееданием.

Заключение

На сегодняшний день существует крайне мало исследований, посвященных коррекции избыточной массы у пациентов с БР. Значительная часть описанных данных основана на смешанных выборках или экстраполяциях из иных популяций. Базовым доступным подходом в терапии ИМТ у пациентов с БР могут служить диетологическая поддержка, увеличение физической активности и психообразование. Это не только способствуют снижению массы тела и улучшению метаболических показателей, но и может оказывать положительное влияние на аффективную симптоматику [70]. Из фармакологических средств наиболее полно изученным препаратом является агонист рецепторов GLP-1 лираглутид, который продемонстрировал значимое снижение массы тела и хорошую переносимость [71]. Хирургическое лечение показано только при морбидном ожирении, а его результаты у пациентов с БР сопоставимы с общей популяцией.

В целях коррекции и профилактики антипсихотик-индуцированного набора массы тела эффективность продемонстрировали топирамат и орлистат, однако исследования носили краткосрочный характер и проводились преимущественно на смешанных выборках. Метформин широко изучен для коррекции метаболических нарушений, вызванных антипсихотиками, у пациентов с шизофренией. Однако его эффективность при БР остается малоизученной. При сочетании БР с приступообразным перееданием приоритетным направлением представляется проведение КПТ, нацеленной на нормализацию пищевого поведения, а не на снижение массы тела [72, 73]. Из фармакологических средств для снижения частоты эпизодов переедания потенциально может применяться топирамат.

Особое значение в контексте разработки и применения эффективных стратегий имеет понимание

взаимосвязи БР и ожирения. Ряд клинических и эпидемиологических исследований, обобщенных в систематическом обзоре и метаанализе, подтверждает двунаправленный характер этой связи: наличие ожирения повышает вероятность развития БР (OR = 1,32), а у пациентов с БР риск ожирения значительно выше, чем в общей популяции (OR = 1,68) [74]. Биологические механизмы, лежащие в основе этой коморбидности, включают иммунно-воспалительные и нейроэндокринные пути. Биоинформатический анализ дифференциальной экспрессии генов у пациентов с БР и ожирением выявил ключевые молекулярные маркеры — CYBB, C3, CX3CR1, BDNF и CXCL10, — которые участвуют в регуляции окислительного стресса, микроглиальной активации, хемотаксиса иммунных клеток и нейротрофической поддержки. Это указывает на значимую роль хронического системного и нейровоспаления в формировании коморбидности. Важным элементом патогенеза является активация сигнального каскада PI3K-Akt, связывающего воспалительные стимулы с метаболической дисфункцией, изменением нейрональной пластичности и регуляцией энергетического обмена [75]. Этот путь также вовлечен в механизмы действия психофармакотерапии, включая антипсихотики, что может объяснять более высокий риск ожирения у пациентов с БР, получающих такие препараты, и одновременно обозначает потенциальные терапевтические мишени для профилактики и коррекции метаболических нарушений в этой популяции [74].

В будущем необходимо более глубокое изучение характера взаимосвязи ожирения и БР, а также проведение дальнейших качественных крупномасштабных РКИ для терапии избыточной массы тела, что позволит получить обобщенные и статистически обоснованные выводы, необходимые для разработки клинических рекомендаций. Реализация таких подходов в дальнейшем может способствовать снижению распространения ожирения, улучшению прогноза и повышению качества жизни пациентов с БР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu Y.K., Ling S. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analys is // Journal of Affective Disorders. – 2022. – Vol. 300. – Pp. 449–461. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.110
2. Simon G.E., Von Korff M., Saunders K. et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population // Archives of General Psychiatry. – 2006. – Vol. 63 (7). – Pp. 824–830. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.824
3. Kadriu B., Deng Z.D., Kraus C. et al. The impact of body mass index on the clinical features of bipolar disorder: A STEP-BD study // Bipolar Disorders. – 2024. – Vol. 26 (2). – Pp. 160–175. – https://doi.org/10.1111/bdi.13370
4. Goldstein B.I., Liu S.M., Zivkovic N. et al. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States // Bipolar Disorders. – 2011. – Vol. 13 (4). – Pp. 387–395. – https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00932.x
5. Piedrahíta Palacio N., García Valencia J., Vargas Upegüi C.D. et al. Pathophysiological relationships between cognitive deficit in bipolar affective disorder and metabolic syndrome // Revista Colombiana de Psiquiatria. – 2024. – Vol. 53 (3). – Pp. 376–384. – https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2024.10.002.
6. Misiak B., Kowalski K., Stańczykiewicz B. et al. Appetite-regulating hormones in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // Frontiers in Neuroendocrinology. – 2022. – Vol. 67. – Art. 101013. – https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.101013
7. Kemp D.E., Gao K., Chan P.K. et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome // Bipolar Disorders. – 2010. – Vol. 12 (4). – Pp. 404–413. – https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00823.x
8. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы // Терапевтический архив. – 2021. – № 93 (12). – С. 1556–1561. – https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175
9. Biazus T.B., Beraldi G.H., Tokeshi L. et al. All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: A large-scale systematic review and meta-analysis // Molecular Psychiatry. – 2023. – Vol. 28 (6). – Pp. 2508–2524. – https://doi.org/10.1038/s41380-023-02109-9
10. Мазо Г.Э., Шманева Т.М. Метаболический синдром у пациентов с биполярным расстройством // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 2. – С. 66–72.
11. Cuellar-Barboza A.B., Cabello-Arreola A., Winham S.J. et al. Body mass index and blood pressure in bipolar patients: Target cardiometabolic markers for clinical practice // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 282. – Pp. 637–643. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.121
12. Nestsiarovich A., Kerner B., Mazurie A.J. et al. Diabetes mellitus risk for 102 drugs and drug combinations used in patients with bipolar disorder // Psychoneuroendocrinology. – 2020. – Vol. 112. – Art. 104511. – https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104511
13. Gardea-Resendez M., Winham S.J., Romo-Nava F. et al. Quantification of diet quality utilizing the rapid eating assessment for participants-shortened version in bipolar disorder: Implications for prospective depression and cardiometabolic studies // Journal of Affective Disorders. – 2022. – Vol. 310. – Pp. 150–155. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.037

REFERENCES

1. Liu Y.K., Ling S. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analys is // Journal of Affective Disorders. – 2022. – Vol. 300. – Pp. 449–461. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.110
2. Simon G.E., Von Korff M., Saunders K. et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population // Archives of General Psychiatry. – 2006. – Vol. 63 (7). – Pp. 824–830. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.824
3. Kadriu B., Deng Z.D., Kraus C. et al. The impact of body mass index on the clinical features of bipolar disorder: A STEP-BD study // Bipolar Disorders. – 2024. – Vol. 26 (2). – Pp. 160–175. – https://doi.org/10.1111/bdi.13370
4. Goldstein B.I., Liu S.M., Zivkovic N. et al. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States // Bipolar Disorders. – 2011. – Vol. 13 (4). – Pp. 387–395. – https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00932.x
5. Piedrahíta Palacio N., García Valencia J., Vargas Upegüi C.D. et al. Pathophysiological relationships between cognitive deficit in bipolar affective disorder and metabolic syndrome // Revista Colombiana de Psiquiatria. – 2024. – Vol. 53 (3). – Pp. 376–384. – https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2024.10.002.
6. Misiak B., Kowalski K., Stańczykiewicz B. et al. Appetite-regulating hormones in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // Frontiers in Neuroendocrinology. – 2022. – Vol. 67. – Art. 101013. – https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.101013
7. Kemp D.E., Gao K., Chan P.K. et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome // Bipolar Disorders. – 2010. – Vol. 12 (4). – Pp. 404–413. – https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00823.x
8. Mosolov S.N., Fedorova E.Ju. Risk razvitija serdechno-sosudistyh zabolevanij pri bipoljarnom rasstrojstve. Kliniko-social'nye faktory // Terapevticheskij arhiv. – 2021. – № 93 (12). – S. 1556–1561. – https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175
9. Biazus T.B., Beraldi G.H., Tokeshi L. et al. All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: A large-scale systematic review and meta-analysis // Molecular Psychiatry. – 2023. – Vol. 28 (6). – Pp. 2508–2524. – https://doi.org/10.1038/s41380-023-02109-9
10. Mazo G.Je., Shmaneva T.M. Metabolicheskij sindrom u pacientov s bipoljarnym rasstrojstvom // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii. – 2012. – № 2. – S. 66–72.
11. Cuellar-Barboza A.B., Cabello-Arreola A., Winham S.J. et al. Body mass index and blood pressure in bipolar patients: Target cardiometabolic markers for clinical practice // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 282. – Pp. 637–643. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.121
12. Nestsiarovich A., Kerner B., Mazurie A.J. et al. Diabetes mellitus risk for 102 drugs and drug combinations used in patients with bipolar disorder // Psychoneuroendocrinology. – 2020. – Vol. 112. – Art. 104511. – https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104511
13. Gardea-Resendez M., Winham S.J., Romo-Nava F. et al. Quantification of diet quality utilizing the rapid eating assessment for participants-shortened version in bipolar disorder: Implications for prospective depression and cardiometabolic studies // Journal of Affective Disorders. – 2022. – Vol. 310. – Pp. 150–155. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.037

14. Sen Z.D., Danyeli L.V., Woelfer M. et al. Linking atypical depression and insulin resistance-related disorders via low-grade chronic inflammation: Integrating the phenotypic, molecular and neuroanatomical dimensions // Brain, Behavior, and Immunity. – 2021. – Vol. 93. – Pp. 335–352. – https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.020
15. Cuellar-Barboza A.B. et al. Clinical phenotype and genetic risk factors for bipolar disorder with binge eating: An update // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2019. – Vol. 19 (9). – Pp. 867–879. – https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1638764
16. Fornaro M., Daray F.M., Hunter F. et al. The prevalence, odds and predictors of lifespan comorbid eating disorder among people with a primary diagnosis of bipolar disorders, and vice-versa: Systematic review and meta-analysis // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 280, pt. A. – Pp. 409–431. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.015
17. Weiss F., Barbuti M., Carignani G. et al. Psychiatric aspects of obesity: A narrative review of pathophysiology and psychopathology // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9 (8). – Art. 2344. – https://doi.org/10.3390/jcm9082344
18. Aguglia A., Natale A., Conio B. et al. Chronotype and cardiometabolic parameters in patients with bipolar disorder: Preliminary findings // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12 (17). – Art. 5621. – https://doi.org/10.3390/jcm12175621
19. Mason I.C., Qian J., Adler G.K. et al. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: Implications for type 2 diabetes // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63 (3). – Pp. 462–472. – https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6
20. Romo-Nava F., Blom T.J., Cuellar-Barboza A.B. et al. Evening chronotype as a discrete clinical subphenotype in bipolar disorder // Journal of Affective Disorders. – 2020. – Vol. 266. – Pp. 556–562. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.151
21. Byg L.M., Speed M., Speed D. et al. Genetic liability to bipolar disorder and body mass index: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study // Bipolar Disorders. – 2023. – Vol. 25 (1). – Pp. 25–31. – https://doi.org/10.1111/bdi.13267
22. Bahrami S., Steen N.E., Shadrin A. et al. Shared genetic loci between body mass index and major psychiatric disorders: A genome-wide association study // JAMA Psychiatry. – 2020. – Vol. 77 (5). – Pp. 503–512. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4188
23. Ma H., Wang Y., Yang Y. et al. Deciphering the shared genetic architecture between bipolar disorder and body mass index // Journal of Affective Disorders. – 2025. – Vol. 379. – Pp. 127–135. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.03.002
24. Miola A., De Filippis E., Veldic M. et al. The genetics of bipolar disorder with obesity and type 2 diabetes // Journal of Affective Disorders. – 2022. – Vol. 313. – Pp. 222–231. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.084
25. Elmaleh-Sachs A., Schwartz J.L., Bramante C.T. et al. Obesity management in adults: A review // JAMA. – 2023. – Vol. 330 (20). – Pp. 2000–2015. – https://doi.org/10.1001/jama.2023.19897
26. Simjanoski M., Patel S., Boni R. et al. Lifestyle interventions for bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2023. – Vol. 152. – Art. 105257. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105257
27. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: Identification, assessment and management (NICE Guideline NG246). – London: NICE, 2024 (updated 2025). – URL: https://www.nice.org.uk/guidance/NG246 (accessed 20.10.2025).
28. Health service delivery framework for prevention and management of obesity. – Geneva: WHO, 2023. – P. 44. – URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373293/9789240073234-eng.pdf (accessed 20.10.2025).
29. Yumuk V., Tsigos C., Fried M. et al. European guidelines for obesity management in adults // Obes Facts. – 2015. – Vol. 8 (6). – Pp. 402–424. – https://doi.org10.1159/000442721
30. Shafiei F., Salari-Moghaddam A., Larijani B. et al. Mediterranean diet and depression: re-analysis of a meta-analysis // Nutrition Reviews. – 2023. – Vol. 81 (7). – Pp. 889–890. – https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad023
31. Francesco S., Donato A., Giulia C. et al. Mediterranean diet: Why a new pyramid? An updated representation of the traditional Mediterranean diet by the Italian Society of Human Nutrition (SINU) // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2025. – Vol. 35 (8). – Art. 103919. – https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.103919
32. Hu F.B., Drescher G., Trichopoulou A. et al. Three decades of the Mediterranean diet pyramid: A narrative review of its history, evolution, and advances // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2025. – Vol. S0002-9165(25)00259-X. Advance online publication. – https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.04.036
33. Deleu S., Becherucci G., Godny L. et al. The key nutrients in the mediterranean diet and their effects in inflammatory bowel disease: A narrative review // Nutrients. – 2024. – Vol. 16 (23). – Art. 4201. – https://doi.org/10.3390/nu16234201
34. Koelman L., Egea Rodrigues C., Aleksandrova K. Effects of dietary patterns on biomarkers of inflammation and immune responses: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Advances in Nutrition (Bethesda, Md.). – 2022. – Vol. 13 (1). – Pp. 101–115. – https://doi.org/10.1093/advances/nmab086
35. Jiang R., Wang T., Han K. et al. Impact of anti-inflammatory diets on cardiovascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis // Frontiers in Nutrition. – 2025. – Vol. 12. – Art. 1549831. – https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1549831
36. Merino Del Portillo M., Clemente-Suárez V.J., Ruisoto P. et al. Nutritional modulation of the gut-brain axis: A comprehensive review of dietary interventions in depression and anxiety management // Metabolites. – 2024. – Vol. 14 (10). – Art. 549. – https://doi.org/10.3390/metabo14100549
37. Pearce M., Garcia L., Abbas A. et al. Association between physical activity and risk of depression: A systematic review and meta-analysis // JAMA Psychiatry. – 2022. – Vol. 79 (6). – Pp. 550–559. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0609

14. Sen Z.D., Danyeli L.V., Woelfer M. et al. Linking atypical depression and insulin resistance-related disorders via low-grade chronic inflammation: Integrating the phenotypic, molecular and neuroanatomical dimensions // Brain, Behavior, and Immunity. – 2021. – Vol. 93. – Pp. 335–352. – https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.020
15. Cuellar-Barboza A.B. et al. Clinical phenotype and genetic risk factors for bipolar disorder with binge eating: An update // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2019. – Vol. 19 (9). – Pp. 867–879. – https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1638764
16. Fornaro M., Daray F.M., Hunter F. et al. The prevalence, odds and predictors of lifespan comorbid eating disorder among people with a primary diagnosis of bipolar disorders, and vice-versa: Systematic review and meta-analysis // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 280, pt. A. – Pp. 409–431. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.015
17. Weiss F., Barbuti M., Carignani G. et al. Psychiatric aspects of obesity: A narrative review of pathophysiology and psychopathology // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9 (8). – Art. 2344. – https://doi.org/10.3390/jcm9082344
18. Aguglia A., Natale A., Conio B. et al. Chronotype and cardiometabolic parameters in patients with bipolar disorder: Preliminary findings // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12 (17). – Art. 5621. – https://doi.org/10.3390/jcm12175621
19. Mason I.C., Qian J., Adler G.K. et al. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: Implications for type 2 diabetes // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63 (3). – Pp. 462–472. – https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6
20. Romo-Nava F., Blom T.J., Cuellar-Barboza A.B. et al. Evening chronotype as a discrete clinical subphenotype in bipolar disorder // Journal of Affective Disorders. – 2020. – Vol. 266. – Pp. 556–562. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.151
21. Byg L.M., Speed M., Speed D. et al. Genetic liability to bipolar disorder and body mass index: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study // Bipolar Disorders. – 2023. – Vol. 25 (1). – Pp. 25–31. – https://doi.org/10.1111/bdi.13267
22. Bahrami S., Steen N.E., Shadrin A. et al. Shared genetic loci between body mass index and major psychiatric disorders: A genome-wide association study // JAMA Psychiatry. – 2020. – Vol. 77 (5). – Pp. 503–512. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4188
23. Ma H., Wang Y., Yang Y. et al. Deciphering the shared genetic architecture between bipolar disorder and body mass index // Journal of Affective Disorders. – 2025. – Vol. 379. – Pp. 127–135. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.03.002
24. Miola A., De Filippis E., Veldic M. et al. The genetics of bipolar disorder with obesity and type 2 diabetes // Journal of Affective Disorders. – 2022. – Vol. 313. – Pp. 222–231. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.084
25. Elmaleh-Sachs A., Schwartz J.L., Bramante C.T. et al. Obesity management in adults: A review // JAMA. – 2023. – Vol. 330 (20). – Pp. 2000–2015. – https://doi.org/10.1001/jama.2023.19897
26. Simjanoski M., Patel S., Boni R. et al. Lifestyle interventions for bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2023. – Vol. 152. – Art. 105257. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105257
27. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: Identification, assessment and management (NICE Guideline NG246). – London: NICE, 2024 (updated 2025). – URL: https://www.nice.org.uk/guidance/NG246 (accessed 20.10.2025).
28. Health service delivery framework for prevention and management of obesity. – Geneva: WHO, 2023. – P. 44. – URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373293/9789240073234-eng.pdf (accessed 20.10.2025).
29. Yumuk V., Tsigos C., Fried M. et al. European guidelines for obesity management in adults // Obes Facts. – 2015. – Vol. 8 (6). – Pp. 402–424. – https://doi.org10.1159/000442721
30. Shafiei F., Salari-Moghaddam A., Larijani B. et al. Mediterranean diet and depression: re-analysis of a meta-analysis // Nutrition Reviews. – 2023. – Vol. 81 (7). – Pp. 889–890. – https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad023
31. Francesco S., Donato A., Giulia C. et al. Mediterranean diet: Why a new pyramid? An updated representation of the traditional Mediterranean diet by the Italian Society of Human Nutrition (SINU) // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2025. – Vol. 35 (8). – Art. 103919. – https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.103919
32. Hu F.B., Drescher G., Trichopoulou A. et al. Three decades of the Mediterranean diet pyramid: A narrative review of its history, evolution, and advances // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2025. – Vol. S0002-9165(25)00259-X. Advance online publication. – https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.04.036
33. Deleu S., Becherucci G., Godny L. et al. The key nutrients in the mediterranean diet and their effects in inflammatory bowel disease: A narrative review // Nutrients. – 2024. – Vol. 16 (23). – Art. 4201. – https://doi.org/10.3390/nu16234201
34. Koelman L., Egea Rodrigues C., Aleksandrova K. Effects of dietary patterns on biomarkers of inflammation and immune responses: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Advances in Nutrition (Bethesda, Md.). – 2022. – Vol. 13 (1). – Pp. 101–115. – https://doi.org/10.1093/advances/nmab086
35. Jiang R., Wang T., Han K. et al. Impact of anti-inflammatory diets on cardiovascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis // Frontiers in Nutrition. – 2025. – Vol. 12. – Art. 1549831. – https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1549831
36. Merino Del Portillo M., Clemente-Suárez V.J., Ruisoto P. et al. Nutritional modulation of the gut-brain axis: A comprehensive review of dietary interventions in depression and anxiety management // Metabolites. – 2024. – Vol. 14 (10). – Art. 549. – https://doi.org/10.3390/metabo14100549
37. Pearce M., Garcia L., Abbas A. et al. Association between physical activity and risk of depression: A systematic review and meta-analysis // JAMA Psychiatry. – 2022. – Vol. 79 (6). – Pp. 550–559. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0609

38. Matei D., Trofin D., Iordan D. A. et al. The endocannabinoid system and physical exercise // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24 (3). – Art. 1989. – https://doi.org/10.3390/ijms24031989

39. Dishman R.K., McDowell C.P. et al. Customary physical activity and odds of depression: A systematic review and meta-analysis of 111 prospective cohort studies // British Journal of Sports Medicine. – 2021. – Vol. 55 (16). – Pp. 926–934. – https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-103140

40. Zou J., Hao S. Exercise-induced neuroplasticity: A new perspective on rehabilitation for chronic low back pain // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2024. – Vol. 17. – Art. 1407445. – https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1407445

41. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Ожирение у взрослых: клинические рекомендации. ID 28_3. – Версия 2024 г. – М., 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28_3 (accessed 20.10.2025).

42. Sjöström L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group // Lancet. – 1998. – Vol. 352 (9123). – Pp. 167–172. – https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)11509-4

43. Xie P., Shao T., Long Y. et al. Orlistat for the treatment of antipsychotic-induced weight gain: An eight-week multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial // Lipids in Health and Disease. – 2024. – Vol. 23 (1). – Art. 225. – https://doi.org/10.1186/s12944-024-02214-w

44. McElroy S.L., Frye M.A., Altshuler L.L. et al. A 24-week, randomized, controlled trial of adjunctive sibutramine versus topiramate in the treatment of weight gain in overweight or obese patients with bipolar disorders // Bipolar Disorders. – 2007. – Vol. 9 (4). – Pp. 426–434. – https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00488.x

45. McIntyre R.S., Mansur R.B., Rosenblat J.D. et al. The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: Reports to the Food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) // Expert Opin Drug Saf. – 2024. – Vol. 23 (1). – Pp. 47–55. – https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2295397

46. McElroy S.L., Guerdjikova A.I., Blom, T.J. et al. Liraglutide in obese or overweight individuals with stable bipolar disorder // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2024. – Vol. 44 (2). – Pp. 89–95. – https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001803

47. Evenepoel C., Vandermeulen G., Luypaerts A. et al. The impact of bariatric surgery on macronutrient malabsorption depends on the type of procedure // Frontiers in Nutrition. – 2023. – Vol. 9. – Art. 1028881. – https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1028881

48. Vieira de Sousa J.P., Santos-Sousa H., Vieira S. et al. Assessing nutritional deficiencies in bariatric surgery patients: A comparative study of roux-en-y gastric bypass versus sleeve gastrectomy // Journal of Personalized Medicine. – 2024. – Vol. 14 (6). – Art. 650. – https://doi.org/10.3390/jpm14060650

49. Pimentel T., Florêncio M.C., Queiroz I. et al. Outcomes of bariatric surgery in patients with bipolar and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis // Obesity Surgery. – 2025. – Vol. 35 (6). – Pp. 2352–2369. – https://doi.org/10.1007/s11695-025-07889-3

50. Chalopin S., Betry C., Coumes S. et al. Benefits and risks of bariatric surgery in patients with bipolar disorders // Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery. – 2020. – Vol. 16 (6). – Pp. 798–805. – https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.02.010

51. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия // Терапевтический архив. – 2022. – № 94 (4). – С. 579–583. – https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455

52. Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis // The Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7 (1). – Pp. 64–77. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X

53. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 18 (3). – С. 75–90.

54. Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // Schizophrenia Research. – 2010. – Vol. 123 (2-3). – Pp. 225–233. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012

55. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 3. – С. 8-14.

56. Chen C.Y., Goh K.K., Chen C.H. et al. The role of adiponectin in the pathogenesis of metabolic disturbances in patients with schizophrenia // Front Psychiatry. – 2021. – Vol. 11. – Art. 605124. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.605124

57. Vandenberghe F. et al. Importance of early weight changes to predict long-term weight gain during psychotropic drug treatment // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2015. – Vol. 76 (11). – e1417-23. – https://doi.org/10.4088/JCP.14m09358

58. Siskind D., Gallagher E., Winckel K. et al. Does switching antipsychotics ameliorate weight gain in patients with severe mental illness? A systematic review and meta-analysis // Schizophrenia Bulletin. – 2021. – Vol. 47 (4). – Pp. 948–958. – https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa191

38. Matei D., Trofin D., Iordan D. A. et al. The endocannabinoid system and physical exercise // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24 (3). – Art. 1989. – https://doi.org/10.3390/ijms24031989

39. Dishman R.K., McDowell C.P. et al. Customary physical activity and odds of depression: A systematic review and meta-analysis of 111 prospective cohort studies // British Journal of Sports Medicine. – 2021. – Vol. 55 (16). – Pp. 926–934. – https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-103140

40. Zou J., Hao S. Exercise-induced neuroplasticity: A new perspective on rehabilitation for chronic low back pain // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2024. – Vol. 17. – Art. 1407445. – https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1407445

41. Ministerstvo zdravoohranenija Rossijskoj Federacii. Ozhirenie u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii. ID 28_3. – Versija 2024 g. – M., 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28_3 (accessed 20.10.2025).

42. Sjöström L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group // Lancet. – 1998. – Vol. 352 (9123). – Pp. 167–172. – https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)11509-4

43. Xie P., Shao T., Long Y. et al. Orlistat for the treatment of antipsychotic-induced weight gain: An eight-week multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial // Lipids in Health and Disease. – 2024. – Vol. 23 (1). – Art. 225. – https://doi.org/10.1186/s12944-024-02214-w

44. McElroy S.L., Frye M.A., Altshuler L.L. et al. A 24-week, randomized, controlled trial of adjunctive sibutramine versus topiramate in the treatment of weight gain in overweight or obese patients with bipolar disorders // Bipolar Disorders. – 2007. – Vol. 9 (4). – Pp. 426–434. – https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00488.x

45. McIntyre R.S., Mansur R.B., Rosenblat J.D. et al. The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: Reports to the Food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) // Expert Opin Drug Saf. – 2024. – Vol. 23 (1). – Pp. 47–55. – https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2295397

46. McElroy S.L., Guerdjikova A.I., Blom, T.J. et al. Liraglutide in obese or overweight individuals with stable bipolar disorder // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2024. – Vol. 44 (2). – Pp. 89–95. – https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001803

47. Evenepoel C., Vandermeulen G., Luypaerts A. et al. The impact of bariatric surgery on macronutrient malabsorption depends on the type of procedure // Frontiers in Nutrition. – 2023. – Vol. 9. – Art. 1028881. – https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1028881

48. Vieira de Sousa J.P., Santos-Sousa H., Vieira S. et al. Assessing nutritional deficiencies in bariatric surgery patients: A comparative study of roux-en-y gastric bypass versus sleeve gastrectomy // Journal of Personalized Medicine. – 2024. – Vol. 14 (6). – Art. 650. – https://doi.org/10.3390/jpm14060650

49. Pimentel T., Florêncio M.C., Queiroz I. et al. Outcomes of bariatric surgery in patients with bipolar and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis // Obesity Surgery. – 2025. – Vol. 35 (6). – Pp. 2352–2369. – https://doi.org/10.1007/s11695-025-07889-3

50. Chalopin S., Betry C., Coumes S. et al. Benefits and risks of bariatric surgery in patients with bipolar disorders // Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery. – 2020. – Vol. 16 (6). – Pp. 798–805. – https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.02.010

51. Mosolov S.N., Fedorova E.Ju. Risk razvitija serdechno-sosudistyh zabolevanij pri bipoljarnom rasstrojstve. Biologicheskie faktory i terapija // Terapevticheskij arhiv. – 2022. – № 94 (4). – S. 579–583. – https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455

52. Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis // The Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7 (1). – Pp. 64–77. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X

53. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskij M.Ja., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoj farmakoterapii. // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2008. – № 18 (3). – S. 75–90.

54. Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // Schizophrenia Research. – 2010. – Vol. 123 (2-3). – Pp. 225–233. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012

55. Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskij M.Ja., Mosolov S.N. Metabolicheskij sindrom u bol'nyh shizofreniej (obzor literatury) // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2014. – № 3. – S. 8-14.

56. Chen C.Y., Goh K.K., Chen C.H. et al. The role of adiponectin in the pathogenesis of metabolic disturbances in patients with schizophrenia // Front Psychiatry. – 2021. – Vol. 11. – Art. 605124. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.605124

57. Vandenberghe F. et al. Importance of early weight changes to predict long-term weight gain during psychotropic drug treatment // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2015. – Vol. 76 (11). – e1417-23. – https://doi.org/10.4088/JCP.14m09358

58. Siskind D., Gallagher E., Winckel K. et al. Does switching antipsychotics ameliorate weight gain in patients with severe mental illness? A systematic review and meta-analysis // Schizophrenia Bulletin. – 2021. – Vol. 47 (4). – Pp. 948–958. – https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa191

59. Campforts B., Drukker M., Crins J. et al. Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: Meta-analysis // BJPsych Open. – 2023. – Vol. 9 (1). – e18. – https://doi.org/10.1192/bjo.2022.619

60. Hiluy J.C., Nazar B.P., Gonçalves W.S. et al. Effectiveness of pharmacologic interventions in the management of weight gain in patients with severe mental illness: A systematic review and meta-analysis // The Primary Care Companion for CNS Disorders. – 2019. – Vol. 21 (6). – 19r02483. – https://doi.org/10.4088/PCC.19r02483

61. de Silva V.A., Suraweera C., Ratnatunga S.S. et al. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: A systematic review and meta-analysis // BMC psychiatry. – 2016. – Vol. 16 (1). – Art. 341. – https://doi.org/10.1186/s12888-016-1049-5

62. Carolan A., Hynes-Ryan C., Agarwal S.M. et al. Metformin for the prevention of antipsychotic-induced weight gain: Guideline development and consensus validation // Schizophrenia Bulletin. – 2024. – sbae205. – https://doi.org/10.1093/schbul/sbae205

63. Яковлева Я.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Распространенность расстройств пищевого поведения у пациентов с биполярным расстройством: обзор предметного поля // Consortium Psychiatricum. – 2023. – Vol. 4 (2). – Pp. 91–106. – https://doi.org/10.17816/CP6338

64. Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С. и др. Варианты нарушений пищевого поведения у больных с аффективными расстройствами: антропометрические и биохимические аспекты проблемы // Социальная и клиническая психиатрия. – 2021. – № 31 (1). – С. 20–27.

65. McElroy S.L., Crow S., Blom T.J. et al. Prevalence and correlates of DSM-5 eating disorders in patients with bipolar disorder // Journal of Affective Disorders. – 2016. – Vol. 191. – Pp. 216–221. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.010

66. Kurnik Mesarič K., Pajek J., Logar Zakrajšek B. et al. Cognitive behavioral therapy for lifestyle changes in patients with obesity and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 12793. – https://doi.org/10.1038/s41598-023-40141-5

67. Dalle Grave R., Sartirana M., Calugi S. Personalized cognitive-behavioural therapy for obesity (CBT-OB): Theory, strategies and procedures // Biopsychosoc Med. – 2020. – Vol. 14. – Art. 5. – https://doi.org/10.1186/s13030-020-00177-9

68. McIntyre R.S., Alsuwaidan M., Goldstein B.I. et al. The Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders // Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists. – 2012. – Vol. 24 (1). – Pp. 69–81.

69. Aoun L., Almardini S., Saliba F. et al. GLP-1 receptor agonists: a novel pharmacotherapy for binge eating (binge eating disorder and bulimia nervosa)? A systematic review // Journal of Clinical and Translational Endocrinology. – 2024. – Vol. 35. – Art. 100333. – https://doi.org/10.1016/j.jcte.2024.100333

70. Рудина Л.М. Психотерапевтическая компонента в мультидисциплинарном подходе к лечению ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2022. – № 19 (2). – С. 224–232. – https://doi.org/10.14341/omet12856

71. Стрижелецкий В.В., Гомон Ю.М., Спичакова Е.А. и др. Лекарственная терапия ожирения в Российской Федерации: фармакоэпидемиологическое исследование // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 15 (3). – С. 320–331. – https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.149

72. Дмитриев М.Н. Особенности клиники и терапии биполярных аффективных расстройств, коморбидных с нарушениями пищевого поведения: акцент на переедание // Главврач Юга России. – 2020. – № 1 (71). – С. 60–63.

73. Караваева Т.А., Фомичева М.В. Психогенное переедание: проблемы классификации, диагностики, подходы к психотерапии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2022. – Т. 56, № 2. – С. 21–34. – https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-2-21-34

74. Kambey P.A., Kodzo L.D., Serojane F. et al. The bidirectional association between bipolar disorder and obesity: Evidence from meta and bioinformatics analysis // International Journal of Obesity. – 2023. – Vol. 47 (6). – Pp. 443–452. – https://doi.org/10.1038/s41366-023-01277-6

75. Huang X.F., Chen J.Z. Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer // Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity. – 2009. – Vol. 10 (6). – Pp. 610–616. – https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00607.x

59. Campforts B., Drukker M., Crins J. et al. Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: Meta-analysis // BJPsych Open. – 2023. – Vol. 9 (1). – e18. – https://doi.org/10.1192/bjo.2022.619

60. Hiluy J.C., Nazar B.P., Gonçalves W.S. et al. Effectiveness of pharmacologic interventions in the management of weight gain in patients with severe mental illness: A systematic review and meta-analysis // The Primary Care Companion for CNS Disorders. – 2019. – Vol. 21 (6). – 19r02483. – https://doi.org/10.4088/PCC.19r02483

61. de Silva V.A., Suraweera C., Ratnatunga S.S. et al. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: A systematic review and meta-analysis // BMC psychiatry. – 2016. – Vol. 16 (1). – Art. 341. – https://doi.org/10.1186/s12888-016-1049-5

62. Carolan A., Hynes-Ryan C., Agarwal S.M. et al. Metformin for the prevention of antipsychotic-induced weight gain: Guideline development and consensus validation // Schizophrenia Bulletin. – 2024. – sbae205. – https://doi.org/10.1093/schbul/sbae205

63. Jakovleva Ja.V., Kas'janov E.D., Mazo G.Je. Rasprostranennost' rasstrojstv pishhevogo povedenija u pacientov s bipoljarnym rasstrojstvom: obzor predmetnogo polja // Consortium Psychiatricum. – 2023. – Vol. 4 (2). – Pp. 91–106. – https://doi.org/10.17816/CP6338

64. Vasilenko L.M., Gorobec L.N., Bulanov V.S. i dr. Varianty narushenij pishhevogo povedenija u bol'nyh s affektivnymi rasstrojstvami: antropometricheskie i biohimicheskie aspekty problemy // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2021. – № 31 (1). – C. 20–27

65. McElroy S.L., Crow S., Blom T.J. et al. Prevalence and correlates of DSM-5 eating disorders in patients with bipolar disorder // Journal of Affective Disorders. – 2016. – Vol. 191. – Pp. 216–221. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.010

66. Kurnik Mesarič K., Pajek J., Logar Zakrajšek B. et al. Cognitive behavioral therapy for lifestyle changes in patients with obesity and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 12793. – https://doi.org/10.1038/s41598-023-40141-5

67. Dalle Grave R., Sartirana M., Calugi S. Personalized cognitive-behavioural therapy for obesity (CBT-OB): Theory, strategies and procedures // Biopsychosoc Med. – 2020. – Vol. 14. – Art. 5. – https://doi.org/10.1186/s13030-020-00177-9

68. McIntyre R.S., Alsuwaidan M., Goldstein B.I. et al. The Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders // Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists. – 2012. – Vol. 24 (1). – Pp. 69–81.

69. Aoun L., Almardini S., Saliba F. et al. GLP-1 receptor agonists: a novel pharmacotherapy for binge eating (binge eating disorder and bulimia nervosa)? A systematic review // Journal of Clinical and Translational Endocrinology. – 2024. – Vol. 35. – Art. 100333. – https://doi.org/10.1016/j.jcte.2024.100333

70. Rudina L.M. Psihoterapevticheskaja komponenta v mul'tidisciplinarnom podhode k lecheniju ozhirenija // Ozhirenie i metabolizm. – 2022. – № 19 (2). – S. 224–232. – https://doi.org/10.14341/omet12856

71. Strizheleckij V.V., Gomon Ju.M., Spichakova E.A. i dr. Lekarstvennaja terapija ozhirenija v Rossijskoj Federacii: farmakojepidemiologicheskoe issledovanie // Farmakojekonomika. Sovremennaja farmakojekonomika i farmakojepidemiologija. – 2022. – № 15 (3). – S. 320–331. – https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.149

72. Dmitriev M.N. Osobennosti kliniki i terapii bipoljarnyh affektivnyh rasstrojstv, komorbidnyh s narushenijami pishhevogo povedenija: akcent na pereedanie // Glavvrach Juga Rossii. – 2020. – № 1 (71). – C. 60–63.

73. Karavaeva T.A., Fomicheva M.V. Psihogennoe pereedanie: problemy klassifikacii, diagnostiki, podhody k psihoterapii // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2022. – T. 56, № 2. – S. 21–34. – https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-2-21-34

74. Kambey P.A., Kodzo L.D., Serojane F. et al. The bidirectional association between bipolar disorder and obesity: Evidence from meta and bioinformatics analysis // International Journal of Obesity. – 2023. – Vol. 47 (6). – Pp. 443–452. – https://doi.org/10.1038/s41366-023-01277-6

75. Huang X.F., Chen J.Z. Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer // Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity. – 2009. – Vol. 10 (6). – Pp. 610–616. – https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00607.x

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 48–53.
DOI: 10.48612/psyph/mfvt-tbtt-bdb4

Инсулинокоматозная терапия: ушедший в прошлое неэффективный метод лечения психических расстройств или жертва предвзятого отношения?

А.Б. Шмуклер

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

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрен исторический аспект применения инсулинокоматозной терапии, подробно освещена дискуссия об эффективности и безопасности данного вида лечения, приведены аргументы его сторонников и противников. Специальное внимание уделено методологии выполненных в предшествующие годы исследований, проведен ее критический анализ. Представлены данные о применении инсулинокоматозной терапии и ее модификации (форсированной инсулинокоматозной терапии) в нашей стране. Рассмотрены нейробиологические механизмы антипсихотического действия инсулиновых шоков, в том числе механизмы их влияния на нейромедиаторную систему. В заключение сделан вывод о необходимости доказательных исследований, на основе которых можно будет прийти к аргументированному выводу об эффективности и безопасности данного вида лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, лечение психических расстройств, инсулинокоматозная терапия, нейромедиаторы, оксидантный стресс, доказательная медицина

КОНТАКТЫ: Шмуклер Александр Борисович, shmukler.a@serbsky.ru, ORCID: 0000-0002-7187-9361

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Шмуклер А.Б. Инсулинокоматозная терапия: ушедший в прошлое неэффективный метод лечения психических расстройств или жертва предвзятого отношения? // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 48–53. — DOI: 10.48612/psyph/mfvt-tbtt-bdb4

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Insulin Coma Therapy: A Bygone Ineffective Method of Treating Mental Disorders or a Victim of Prejudice?

A.B. Shmukler

V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

This article considers the historical background of insulin coma therapy, highlights in detail the discussion regarding the effectiveness and safety of this treatment method, as well as presenting arguments from both supporters and opponents of the approach. Special attention is given to the methodology of previous research on the topic, as well as a critical analysis of that research. Data on the use of insulin coma therapy and its modifications (accelerated insulin coma therapy) in our country are presented, along with an exploration of the neurobiological mechanisms behind the antipsychotic effects of insulin shock treatments, including their impact on the neurotransmitter system. In conclusion, the article emphasizes the need for further evidence-based research to draw a reasoned conclusion about the efficacy and safety of insulin coma therapy.

KEYWORDS: schizophrenia, treatment of mental disorders, insulin coma therapy, neurotransmitters, oxidative stress, evidence-based medicine

CONTACTS: Shmukler Alexander Borisovich, shmukler.a@serbsky.ru, ORCID: 0000-0002-7187-9361

CITATION: Shmukler A.B. Insulin coma therapy: a bygone ineffective method of treating mental disorders or a victim of prejudice? // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 48–53. — DOI: 10.48612/psyph/mfvt-tbtt-bdb4 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

Появление во второй половине XX века лекарственных препаратов для лечения психических расстройств привело к революционным изменениям в психиатрии, позволив выписать из психиатрических больниц большое количество считавшихся неизлечимыми пациентов. Блестящие поисковые работы французского хирурга, патофизиолога и фармаколога H.M. Laborit, пытавшегося найти препарат с транквилизирующими свойствами для осуществления предоперационной премедикации, и дальнейшие фармакологические исследования P. Charpentier [1] привели к созданию первого производного фенотиазина — прометазина (пипольфена), а затем хлорпромазина, у которого было обнаружено психотропное действие, в дальнейшем подробно описанное J. Delay и P. Deniker в больнице св. Анны в Париже [2]. Отметим, что психофармакотерапия сначала встретила сопротивление в среде психиатров, особенно со стороны сторонников «шоковых» методов лечения, с одной стороны, и поклонников психоанализа — с другой. Однако успехи лекарственной терапии фактически вытеснили все другие подходы в психиатрии, по крайне мере в отношении тяжелых психических расстройств и расстройств психотического спектра

(из «шоковых» методов сохранилась лишь электросудорожная терапия (ЭСТ)).

В настоящее время, спустя почти 3/4 века после появления хлопромазина, в арсенале врачей-психиатров имеются десятки антипсихотиков, антидепрессантов, транквизизаторов и стабилизаторов настроения, которые позволяют пациентам успешно функционировать в социальной среде вне стен психиатрических институтов. Однако значительная часть (примерно 1/3) пациентов, наблюдающихся в психиатрической службе как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, обнаруживают признаки интолерантности и резистентности к проводимой психофармакотерапии. Значительное число побочных эффектов и осложнений лекарственного лечения психических расстройств, в том числе потенциально опасных для жизни пациентов (метаболический синдром, диабет второго типа, токсическое действие на печень, гиперпролактинемия, удлинение интервала QT, снижение порога судорожной готовности, экстрапирамидная симптоматика, злокачественный нейролептический синдром и др.), а также приближение к «потолку» эффективности, когда новые лекарственные средства не обеспечивают качественно более высоких результатов купирования симптоматики, обусловливают необходимость поиска других подходов к лечению. В этой связи представляется целесообразным пересмотреть оценку методов терапии, применяемых ранее и имеющих перспективы использования на современном этапе, ввиду появившихся в настоящее время технологий, которые обеспечивают их безопасность. К таким методам можно отнести инсулинокоматозную терапию (ИКТ). Публикации на эту тему в последние годы стали появляться в англоязычной печати, причем оценка эффективности ИКТ иногда носит полярный характер [3, 4].

Инсулинокоматозная терапия была одним из первых методов лечения психических расстройств. В 1933 г. австрийский психиатр Manfred Sakel доложил на заседании Медицинского общества в Вене о результатах успешного лечения инсулином пациентов с шизофренией, начатого несколькими годами ранее [5], после чего ИКТ стали с успехом применять во многих странах Европы и Северной Америки.

Эффективность ИКТ подтверждалась рядом клинических наблюдений, размер выборки в которых достигал 100 и более случаев. В статье M. Sakel [5], обобщившей результаты лечения пациентов с недавно начавшейся шизофренией, сообщалось о 88%-ной эффективности ИКТ, причем 70 % случаев расценивалось как полное выздоровление. В канадском исследовании 1938 г. отмечалась 65%-ная эффективность ИКТ по сравнению с 40%-ной эффективностью стандартного для того времени лечения [6]. Еще одно канадское исследование продемонстрировало эффект у 82 % пациентов, получавших ИКТ, по сравнению с 47 % пациентов, лечившихся в больнице до внедрения данного метода [7].

Однако подобные успехи регистрировались далеко не всеми авторами. В ряде работ не было выявлено различий в эффективности при применении ИКТ и стандартной терапии [8, 9]. Подводя итог 10-летнему применению ИКТ, R.K. Freudenberg [10] отмечал трудности в оценке эффективности данного метода, включая проблемы выбора адекватного контроля и группы сравнения, различия в качестве и длительности улучшения и факт, что показанием для применения метода являются случаи более благоприятного течения болезни с возможностью улучшения и без лечения. Существенным аргументом против ИКТ был риск развития осложнений вплоть до летальных исходов, которые достигали, по данным некоторых авторов, 1 % [11]. Тем не менее, несмотря на замечание W. Mayer-Gross [12] о том, что применение ИКТ «все еще нуждается в обосновании», данный метод был широко распространен в западных странах в начале 1950-х годов.

В 1953 г. в престижном медицинском журнале Lancet вышла статья H. Bourne с говорящим названием «Миф об инсулине» [13], которая положила начало атаки на ИКТ. Автор, «младший медицинский сотрудник» одной из больниц в Лондоне, поставил под сомнение распространенное на тот момент мнение, что ИКТ оказывает обрывающее действие на шизофренический процесс и превосходит эффект ЭСТ (для аргументации автор использовал статьи, вышедшие до начала психофармакологической эры). Учитывая, что в дальнейшем произошел отказ от ИКТ как метода лечения шизофрении, целесообразно обсудить аргументацию автора более детально.

В статье [13] проанализированы научные публикации, в которых рассмотрена эффективность ИКТ и которые автор подразделил на три категории: начальные этапы шизофрении, хронические состояния и отдельные случаи. Рассматривая первые эпизоды шизофрении, H. Bourne, основываясь на эпидемиологических данных, предполагает, что, возможно, часть успешных результатов при применении ИКТ является не следствием лечения, а достигается благодаря спонтанной ремиссии у пациентов с шизофренией или связана с ее ошибочной диагностикой и выздоровлением при других психических заболеваниях. Кроме того, автор [13] высказывает мнение, что сравнение с результатами лечения, осуществляемого в «доинсулиновую эру», или с пациентами, получающими ЭСТ, а также остающимися без лечения, не является корректным, в том числе вследствие пристального внимания медицинского персонала, обусловленного особенностью проведения процедур ИКТ и, кроме того, отбором пациентов для данного вида лечения.

Еще одним аспектом, обсуждаемым в статье [13], является сравнение ИКТ с ЭСТ и другими шоковыми методами. Автор ссылается на одну из канадских работ, в которой было показано, что шоковые методы оказывают действие в большей степени в случае аффективных психозов, чем шизофрении, при которой эффект был связан скорее с применением «судорожной терапии», чем ИКТ.

Анализируя другие работы, в которых на большом клиническом материале ИКТ обнаруживает преимущества по сравнению с другими шоковыми методами и отсутствием лечения, автор [13] указывает на

несопоставимость выборок и другие недостатки, не позволяющие, с его точки зрения, сделать выводы в пользу ИКТ.

H. Bourne обнаружил лишь небольшое число публикаций, в которых изучалось применение ИКТ у пациентов с «хронической шизофренией». После изучения данных работ автор [13] делает вывод об отсутствии эффекта ИКТ, в то время как применение ЭСТ позволяет «специфическим образом противостоять болезненному процессу». Более того, высказывается надежда на проведение дальнейших исследований, которые покажут, что пациенты с шизофренией могут получать лечение ЭСТ, как диабетик терапию инсулином.

В целом после знакомства с работой H. Bourne складывается впечатление, что ИКТ может быть эффективной в отношении пациентов с рекуррентным течением психоза, в структуре которого существенное место занимают аффективные нарушения, хотя сам автор такого вывода не делает. Наоборот, подчеркивается отсутствие оснований считать ИКТ эффективным методом лечения (по крайне мере, не превосходящим ЭСТ), хотя система доказательств, которые приводит автор [13], достаточно тенденциозна, страдает умозрительными построениями и выборочностью аргументации с преобладанием критики методологии тех публикаций, в которых ИКТ показывает хорошие результаты, и отсутствием критического анализа недостатков исследований, в которых ИКТ не достигает успеха. Кроме того, работа опирается на англоязычную научную литературу при отсутствии значимых публикаций на немецком и французском языках.

Хотя дискуссия об эффективности ИКТ проводилась и до выхода статьи H. Bourne, публикация в престижном медицинском журнале малоизвестного молодого специалиста стимулировала активное обсуждение данной проблемы. Из 14 ответов на статью H. Bourne в девяти содержались возражения против его аргументов. Среди них был, например, такой крупный британский психиатр, как William Sargant [14], который обратил внимание на игнорирование H. Bourne публикаций, в которых предоставлялись данные о сильных сторонах ИКТ. При этом он подчеркивал, что ИКТ не является универсальным средством терапии пациентов с шизофренией, однако, безусловно, эффективна при ряде состояний на начальных этапах болезненного процесса.

Против резких суждений, представленных в статье H. Bourne, выступил крупнейший немецкий психиатр, видный представитель Гейдельбергской школы психиатрии, а дальнейшем один основоположников британской психиатрии Wilhelm Mayer-Gross. Он признал, что ИКТ дает повод для критики, однако отметил, что большинство клиницистов не считают возможным отказаться от данного метода, а некоторые даже вновь стали его приверженцами, поскольку он позволяет сократить продолжительность приступа и облегчить его проявления [15].

Сторонники мнения H. Bourne описывали ИКТ как длительный и опасный метод лечения при его недостаточной эффективности. Остроту дискуссии подчеркивает тот факт, в некоторых больницах Британии даже произошел раскол в профессиональном сообществе, когда одни специалисты публично отмежевывались от мнения других.

Вторым этапом атаки на ИКТ стала статья Ackner B. и соавт. [16], в которой обобщались результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования эффективности ИКТ. Учитывая важность полученных результатов, следует подробно остановиться на его протоколе. В исследование вошли пациенты в возрасте 18–40 лет без анамнеза психотических расстройств, которые дебютировали не ранее чем за 1 год до обследования. Диагноз шизофрении выставляли два специалиста, которые не участвовали в предшествующем лечении пациентов в больнице и должны были прийти к общему выводу о его однозначности и требуемой длительности симптоматики (сомнительные случаи были исключены из рассмотрения). Выделяли параноидную, гебефреническую, кататоническую и шизоаффективную шизофрению. С учетом указанных строгих критериев отбора только около 50 % обследованных пациентов были включены в исследование.

После осуществления диагностики и отбора пациентов их рандомизировали либо в группу получающих ИКТ, либо в контрольную группу принимающих «снотворный агент» (с целью имитировать потерю сознания вследствие действия инсулина). Пациенты были распределены в основную и контрольную группы следующим образом, различающимся для пациентов с параноидной и гебефренической шизофренией, с одной стороны, и шизоаффективным психозом и кататонической шизофренией — с другой. Первого пациента с параноидной или гебефренической шизофренией распределяли в основную или контрольную группу путем подбрасывания монетки. Далее ему подбирали пару (пациента с одним из двух диагнозов и соответствующим полом). Дальнейший процесс происходил аналогичным образом: нечетных пациентов распределяли случайным образом, далее им подбирали пару. Пациенты с шизоаффективным психозом или кататонией первоначально получали курс ЭСТ. При отсутствии эффекта осуществлялся процесс рандомизации, аналогичный описанному выше.

Пациенты основой группы получали внутримышечные инъекции инсулина и принимали per os плацебо-микстуру, по вкусу и цвету не отличающуюся от раствора с действующим веществом. Пациенты контрольной группы получали инъекции плацебо (стерильная вода) и микстуру с барбитуратами. После завершения лечебных процедур каждого пациента обследовал врач, который не являлся лечащим и не был посвящен в то, какое лечение получал данный конкретный пациент. Через 6 месяцев, 1 год и далее ежегодно пациентов обследовали повторно те же специалисты, которые проводили первичное обследование. По трехбалльной системе оценивали наличие признаков болезни (выздоровление, «резидуальный дефект», больничное проживание) и социальное функционирование (независимый образ жизни, социальная зависимость, больничное пребывание). Под выздоровлением понимали полное отсутствие психических расстройств. «Резидуальный дефект»

определяли как отсутствие психотической симптоматики при сохранении уплощенного аффекта, снижения побуждений к деятельности и плохой концентрации. Функционирование пациента оценивали как независимый образ жизни в случаях, когда пациент работал, зарабатывая себе на жизнь и обеспечивал свои бытовые потребности. Под социально зависимым статусом понимали необходимость помощи родственников или социальных учреждений в уходе за собой и ведении домашнего хозяйства.

Представленные авторами [16] данные отражают результаты лечения 25 пар пациентов (13 пар мужчин и 12 пар женщин) в полугодовом катамнезе, из которых у 18 пар была диагностирована параноидная шизофрения, у 6 пар — гебефреническая шизофрения и у одной — шизоаффективный психоз. Из 11 пар группы шизоаффективного психоза все обнаруживали депрессивную симптоматику с персекуторным бредом и бредом воздействия нелепого содержания, характерные для шизофрении нарушения мышления. Однако только одна пара была включена в в анализ, поскольку часть пациентов выздоровела после проведения ЭСТ, часть отказалась от продолжения лечения и была выписана, а часть не была стандартизована по полу и, таким образом, была исключена из анализа. Подводя итог, авторы [16] указывают на различия в эффективности лечения основной и контрольной групп в 6-месячном катамнезе. Отмечая небольшой размер выборки как ограничение исследования, они, однако, считают, что это компенсируется тщательным отбором и рандомизацией групп.

Отметим, что проведенное Ackner B. и соавт. [16] рандомизированное исследование является серьезным шагом вперед на пути к медицине, основанной на доказательствах, но с точки зрения современных подходов к уровню доказательности не позволяет подтвердить выводы, которые делают авторы.

Опубликованное годом ранее рандомизированное исследование R.H. Boardman и соавт. [17], в котором сравнивали лечение ИКТ и недавно появившимся хлорпромазином, продемонстрировало некоторое преимущество последнего. Несмотря на то что выявленное преимущество не достигало статистической значимости, авторы рекомендовали использование хлорпромазина как терапию первого выбора, предложив применять ИКТ в случаях его неэффективности. Такая рекомендация объяснялась большей опасностью ИКТ, неприятными ощущениями для пациента и значительной нагрузкой на персонал.

За указанными публикациями последовала оживленная дискуссия, фактически разделившая психиатров на два лагеря: сторонников ИКТ и сторонников терапии нейролептиками. Подчеркивалось, что нейролептики более удобны в применении, не требуют создания специальных инсулиновых палат, в которых персонал должен наблюдать за состоянием пациентов, и не создают непосредственную угрозу жизни из-за нахождения пациента в состоянии комы. Требования, предъявляемые к ИКТ как к лечению, обрывающему течение шизофренического процесса, безусловно, были завышены по сравнению с другими видами терапии (в том числе психофармакотерапией), для которых при регистрации в регуляторных органах достаточно продемонстрировать купирование или уменьшение выраженности психопатологической симптоматики по сравнению с плацебо. Инсулинокоматозную терапию сравнивали с активным лечением, демонстрируя, как минимум, не меньший эффект даже без учета «целевой» группы пациентов (недавно дебютировавший психоз шизоаффективной структуры), для которой собственно и была показана ИКТ, но количество пролеченных пациентов не давало возможность делать обоснованные выводы об эффективности ИКТ. Однако триумфальное шествие психофармакотерапии, которая также не являлась «специфичным лечением», но оказалась проще в использовании и менее опасной в плане непосредственной угрозы жизни в момент применения, остановило практическое использование ИКТ, не доказав и не опровергнув ее преимущества [3, 18]. Значительный вклад в прекращение использования ИКТ внесли заявления о ее негуманности, иногда доходящие до сравнения с психохирургией. В результате ИКТ не применяется в зарубежной психиатрии в течение нескольких десятилетий.

В нашей стране ИКТ начали применять еще в 1930-х годах [19], она активно применялась в последующем [20–22], получив дополнительный импульс развития в 1980-е годы [23], однако в течение последних лет практически не используется, за исключением отдельных психиатрических клиник [24]. Отметим, что более 40 лет назад был разработан метод форсированной инсулинокоматозной терапии (ФИКТ), который повысил эффективность и безопасность ИКТ, значительно сократив время ее проведения [23, 25–27]. Авторы указывали, что данный метод обладает глобальным воздействием на патологический процесс, позволяющим достигать более глубокие и стойкие ремиссии, в том числе в случаях, когда лечение антипсихотиками оказывается недостаточно эффективным. Сокращение времени терапии в этих случаях достигалось за счет уменьшения срока определения минимальной коматозной дозы благодаря внутривенному капельному введению инсулина. Метод использовали как в изолированном варианте, так и в комбинации с психофармакотерапией [28], причем в последнем случае было продемонстрировано достижение эффекта у пациентов с параноидной шизофренией, в том числе в случаях с резистентностью к проводимому лекарственному лечению [29].

Кроме клинического улучшения показано, что при ФИКТ у пациентов с шизофренией (особенно в случаях с приступообразно-прогредиентным течением и аффективно-бредовой структурой приступов) происходит улучшение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты [30]. Имеются данные, что после проведения ФИКТ восстанавливается общая гемолитическая активность системы комплимента, нарушенного у пациентов с шизофренией [31].

Клиническая практика указывает на тесную связь инсулинозависимых метаболических нарушений и шизофрении [32, 33]. Имеются данные о влиянии

инсулина на нейромедиаторную (глутаматергическую, дофаминергическую, серотонинергическую, ГАМК-ергическую) активность центральной нервной системы, играющую ключевую роль в патогенезе многих психических заболеваний [34]. Наиболее убедительные результаты касаются связи инсулинорезистентности с NMDA и дофаминовой дисрегуляцией. При этом, если последнюю более полувека рассматривают в качестве ведущего механизма развития шизофрении [35, 36], то в последние годы накапливается все больше доказательств роли нарушений функционирования глутаматной системы (в том числе связанных с аутоиммунными механизмами) в развитии расстройств психотического спектра и аффективных расстройств [37–42]. Авторы метаанализа [34] выдвигают гипотезу о возможных различиях при проведении терапии пациентов (особенно терапевтически наивных с впервые возникшими психотическими состояниями), имеющих инсулинорезистентность и без таковой. В целом, однако, несмотря на результаты современных исследований, нейробиологические механизмы действия ИКТ остаются не вполне понятными и требуют дальнейшего изучения.

В заключение отметим, что, к сожалению, психофармакотерапия, несмотря на ее неоценимый вклад в лечение психических расстройств, не стала той панацеей, на которую рассчитывали на заре ее становления. Требуется развивать инновационные подходы, а в части случаев, возможно, обратить новый взгляд на уже известные терапевтические стратегии, придав им импульс развития с учетом современных медицинских технологий. К таким лечебным методам, безусловно, относится ИКТ, эмпирическая эффективность которой подтверждена многочисленным клиническими наблюдениями, а исследования, претендующие на роль доказательных, не позволяют принять утверждения в обратном. Таким образом, на повестке дня стоит вопрос о проведении клинических исследований ИКТ, основанных на современных принципах доказательной медицины, которые могли бы поставить точку в дискуссии о ее безопасности и эффективности при лечении пациентов с психическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Seeman M.V. History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action // World J Psychiatry. – 2021. – Vol. 11 (7). – Pp. 355–364. – https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.355
2. Delay J., Deniker P., Harl J.M. [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (RP4560)] // Ann Med Psychol (Paris). – 1952. – Vol. 110. – Pp. 112–117.
3. Doroshow D.B. Performing a cure for schizophrenia: insulin coma therapy on the wards // J History of Medicine. – 2007. – Vol. 62. – Pp. 213–243. – https://doi.org/10.1093/jhmas/jrl044
4. Freudenthal R. Moncrieff J. "A Landmark in psychiatric progress"? The role of evidence in the rise and fall of insulin coma therapy // History of Psychiatry. – 2022. – Vol. 33 (1). – Pp. 65 –78. – https://doi.org/10.1177/0957154X211062538.
5. Sakel M. The origin and nature of the hypoglycemic therapy of the psychoses // Bulletin of the New York Academy of Medicine. – 1937. – Vol. 13 (3). – Pp. 97–109.
6. Easton N.L. The insulin shock treatment of schizophrenia // Can Med Ass J. – 1938. – Vol. 39 (3). – Pp. 229–236.
7. Johnson E. Insulin shock treatment in schizophrenia // Can Med Ass J. – 1939. – Vol. 41 (1). – Pp. 64–66.
8. Libertson W. A critical analysis of insulin therapy at Rochester State // Hospital. Psychiatric Quarterly. – 1941. – Vol. 15 (4). – Pp. 635–647.
9. Teitelbaum H.A. The treatment of psychiatric disorders due to combat by means of a group therapy program and insulin in sub-shock doses // Journal of Nervous and Mental Disease. – 1946. – Vol. 104. – Pp. 123–143. – https://doi.org/10.1097/00005053-194608000-00001
10. Freudenberg R.K. Ten years' experience of insulin therapy in schizophrenia // Journal of Mental Science. – 1947. – Vol. 93 (390). – Pp. 9–30.
11. Henderson D., Gillespie R. A Text-book of Psychiatry. – 7th eds. – London: Oxford University Press, 1950.
12. Mayer-Gross W. Insulin coma therapy of schizophrenia; some critical remarks on Dr Sakel's report // Journal of Mental Science. – 1951. – Vol. 97 (406). – Pp. 132–135.
13. Bourne H. The insulin myth // Lancet. – 1953. – Vol. 265 (6798). – Pp. 964–968.
14. Sargant W. The insulin myth [Letter] // Lancet. – 1953. – Vol. 265 (6798). – P. 1151.
15. Mayer-Gross W. Letter in response to Bourne // Lancet. – 1953. – Vol. 265 (6798). – P. 1153.
16. Ackner B., Harris A., Oldham A.J. Insulin treatment of schizophrenia; a controlled study // Lancet. – 1957. – Vol. 272 (6969). – Pp. 607–611.
17. Boardman R.H., Lomas J. Markowe. Insulin and chlorpromazine in schizophrenia; a comparative study in previously untreated cases // Lancet. – 1956. – Vol. 271 (6941). – Pp. 487–491.
18. Grammer J.I. Insulin coma therapy for schizophrenia // J Royal Soc Med. – 2000. – Vol. 93. – Pp. 332–333.
19. Кронфельд А.С., Серейский М.Я. Общие итоги результатов лечения инсулином // Труды института им. П.Б. Ганнушкина. – Вып. 2: Инсулинотерапия шизофрении. – М., 1938. – С. 121–154.

REFERENCES

1. Seeman M.V. History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action // World J Psychiatry. – 2021. – Vol. 11 (7). – Pp. 355–364. – https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.355
2. Delay J., Deniker P., Harl J.M. [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (RP4560)] // Ann Med Psychol (Paris). – 1952. – Vol. 110. – Pp. 112–117.
3. Doroshow D.B. Performing a cure for schizophrenia: insulin coma therapy on the wards // J History of Medicine. – 2007. – Vol. 62. – Pp. 213–243. – https://doi.org/10.1093/jhmas/jrl044
4. Freudenthal R. Moncrieff J. "A Landmark in psychiatric progress"? The role of evidence in the rise and fall of insulin coma therapy // History of Psychiatry. – 2022. – Vol. 33 (1). – Pp. 65 –78. – https://doi.org/10.1177/0957154X211062538.
5. Sakel M. The origin and nature of the hypoglycemic therapy of the psychoses // Bulletin of the New York Academy of Medicine. – 1937. – Vol. 13 (3). – Pp. 97–109.
6. Easton N.L. The insulin shock treatment of schizophrenia // Can Med Ass J. – 1938. – Vol. 39 (3). – Pp. 229–236.
7. Johnson E. Insulin shock treatment in schizophrenia // Can Med Ass J. – 1939. – Vol. 41 (1). – Pp. 64–66.
8. Libertson W. A critical analysis of insulin therapy at Rochester State // Hospital. Psychiatric Quarterly. – 1941. – Vol. 15 (4). – Pp. 635–647.
9. Teitelbaum H.A. The treatment of psychiatric disorders due to combat by means of a group therapy program and insulin in sub-shock doses // Journal of Nervous and Mental Disease. – 1946. – Vol. 104. – Pp. 123–143. – https://doi.org/10.1097/00005053-194608000-00001
10. Freudenberg R.K. Ten years' experience of insulin therapy in schizophrenia // Journal of Mental Science. – 1947. – Vol. 93 (390). – Pp. 9–30.
11. Henderson D., Gillespie R. A Text-book of Psychiatry. – 7th eds. – London: Oxford University Press, 1950.
12. Mayer-Gross W. Insulin coma therapy of schizophrenia; some critical remarks on Dr Sakel's report // Journal of Mental Science. – 1951. – Vol. 97 (406). – Pp. 132–135.
13. Bourne H. The insulin myth // Lancet. – 1953. – Vol. 265 (6798). – Pp. 964–968.
14. Sargant W. The insulin myth [Letter] // Lancet. – 1953. – Vol. 265 (6798). – P. 1151.
15. Mayer-Gross W. Letter in response to Bourne // Lancet. – 1953. – Vol. 265 (6798). – P. 1153.
16. Ackner B., Harris A., Oldham A.J. Insulin treatment of schizophrenia; a controlled study // Lancet. – 1957. – Vol. 272 (6969). – Pp. 607–611.
17. Boardman R.H., Lomas J. Markowe. Insulin and chlorpromazine in schizophrenia; a comparative study in previously untreated cases // Lancet. – 1956. – Vol. 271 (6941). – Pp. 487–491.
18. Grammer J.I. Insulin coma therapy for schizophrenia // J Royal Soc Med. – 2000. – Vol. 93. – Pp. 332–333.
19. Kronfel'd A.S., Serejskij M.Ja. Obshhie itogi rezul'tatov lechenija insulinom // Trudy instituta im. P.B. Gannushkina. – Vyp. 2: Insulinoterapija shizofrenii. – M., 1938. – S. 121–154.

20. Курапова Г.М., Лечение инсулином в сочетании с удлиненным сном больных, страдающих шизофренией с затяжным течением. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1960. – 18 с.
21. Личко А.Е. Инсулиновые комы. Клиника, механизмы развития. Инсулиношоковое лечение психозов. – М.; Л., 1962. – 260 с.
22. Личко А.Е. Новое в инсулиношоковом лечении психозов. – Л., 1970. – 118 с.
23. Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Хритинин Д.Ф. Форсированный способ инсулинокоматозной терапии (методика, особенности действия) // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1984. – Т. 84 (9). – С. 1386–1389.
24. Былева Е.А., Солдаткин В.А. Пришла ли пора признать инсулиношоковую терапию шизофрении анахронизмом и полностью от нее отказаться? // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 43–52. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.78.21.005
25. Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Рудик В.А., Никифоров И.А. Форсированный метод инсулинокоматозной терапии психически больных: Метод. рекомендации. – М., 1986. – 14 с.
26. Рудик В.А. Метод форсированной инсулинокоматозной терапии больных шизофренией. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 1986. – 17 с.
27. Недува А.А. А.А. Дорохов В.В., Сулухия С.В. Форсированная инсулинокоматозная терапия и ее эффективность // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1991. – Т. 91 (11). – С. 75–77.
28. Скатин А.Л. Комплексная форсированная инсулинокоматозная и психофармкотерапия больных параноидной шизофренией. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1989. – 21 с.
29. Ступина О.П. Применение форсированной инсулинокоматозной терапии у больных параноидной шизофренией: клинико-динамические и реабилитационные аспекты. Дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2005. – 174 с.
30. Злова Т.И. Прогностическая роль нарушений перекисного окисления липидов у больных параноидной шизофренией при инсулинокоматозной терапии. Дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 1999. – 150 с.
31. Дубинин О.П. Состояние систем гомеостаза и комплемента у больных параноидной шизофренией при инсулинокоматозной терапии. Дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2003. – 140 с.
32. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective // Br J Psychiatry. – 2004. – Vol. 47 (Suppl.). – Pp. S64–S66.
33. Yang W., Zheng L., Zheng B., Zeng S., Li J., Liang B. et al. A meta-analysis of abnormal glucose metabolism in first-episode drug-naive schizophrenia // Psychiatr Danubina. – 2020. – Vol. 32. – Pp. 46–54.
34. Bartolomeis de A., De Simone G., Beguinot F., Billeci M., Fornaro M. Insulin effects on core neurotransmitter pathways involved in schizophrenia neurobiology: a meta-analysis of preclinical studies. Implications for the treatment // Molecular Psychiatry. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 2811–2825. – https://doi.org/10.1038/s41380-023-02065-4
35. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Francis & Taylor, 2004. – 168 с.
36. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110 (6). – С. 4–11.
37. Aruna K., Pal S., Khanna A., Bhattacharyya S. Postsynaptic density proteins and their role in the trafficking of group I metabotropic glutamate receptors // J Membr Biol. – 2024. – Vol. 257 (5-6). – Pp. 257–268. – https://doi.org/10.1007/s00232-024-00326-z
38. Dalmau J., Tuzun E., Wu H., Masjuan J. et al. Paraneoplastic antiN-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // Ann Neurol. – 2007. – No. 1. – Pp. 25–36.
39. Dalmau J., Armangue T., Planaguma J., Radosevic M. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models // Lancet Neurol. – 2019. – No. 11. – Pp. 1045–1057.
40. Малин Д.И., Павлов К.А., Павлова О.В., Окишева А.И., Гурина О.И., Шмуклер А.Б. Динамика клинико-лабораторных показателей при проведении плазмафереза у больной шизофренией, осложненной анти-NMDA-рецепторным энцефалитом, протекавшим с синдромом фебрильной кататонии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2024. – Т. 24 (1). – С. 68–77.
41. Сальникова Л.И., Кирьянова Е.М. Клиническая значимость аутоантител к NMDAR в сыворотке по сравнению с ликвором // Социальная и клиническая психиатрия. – 2023. – Т. 23 (2). – С. 91–99.
42. Спектор В.А. Роль антител к NMDA-рецепторам в развитии аффективных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2023. – Т. 23 (2). – С. 82–90.

20. Kurapova G.M., Lechenie insulinom v sochetanii s udlinennym snom bol'nyh, stradajushhih shizofreniej s zatjazhnym techeniem. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – M., 1960. – 18 s.
21. Lichko A.E. Insulinovye komy. Klinika, mehanizmy razvitija. Insulinoshokovoe lechenie psihozov. – M.; L., 1962. – 260 s.
22. Lichko A.E. Novoe v insulinoshokovom lechenii psihozov. – L., 1970. – 118 s.
23. Avruckij G.Ja., Neduva A.A., Hritinin D.F. Forsirovannyj sposob insulinokomatoznoj terapii (metodika, osobennosti dejstvija) // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1984. – T. 84 (9). – S. 1386–1389.
24. Byleva E.A., Soldatkin V.A. Prishla li pora priznat' insulinoshokovuju terapiju shizofrenii anahronizmom i polnost'ju ot nee otkazat'sja? // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 1. – S. 43–52. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.78.21.005
25. Avruckij G.Ja., Neduva A.A., Rudik V.A., Nikiforov I.A. Forsirovannyj metod insulinokomatoznoj terapii psihicheski bol'nyh: Metod. rekomendacii. – M., 1986. – 14 s.
26. Rudik V.A. Metod forsirovannoj insulinokomatoznoj terapii bol'nyh shizofreniej. Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. – M., 1986. – 17 s.
27. Neduva A.A. A.A. Dorohov V.V., Suluhija S.V. Forsirovannaja insulinokomatoznaja terapija i ee jeffektivnost' // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii. – 1991. – T. 91 (11). – S. 75–77.
28. Skatin A.L. Kompleksnaja forsirovannaja insulinokomatoznaja i psihofarmkoterapija bol'nyh paranoidnoj shizofreniej. Avtoreferat dis. ... kand. med. nauk. – L., 1989. – 21 s.
29. Stupina O.P. Primenenie forsirovannoj insulinokomatoznoj terapii u bol'nyh paranoidnoj shizofreniej: kliniko-dinamicheskie i reabilitacionnye aspekty. Dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 2005. – 174 s.
30. Zlova T.I. Prognosticheskaja rol' narushenij perekisnogo okislenija lipidov u bol'nyh paranoidnoj shizofreniej pri insulinokomatoznoj terapii. Dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 1999. – 150 s.
31. Dubinin O.P. Sostojanie sistem gomeostaza i komplementa u bol'nyh paranoidnoj shizofreniej pri insulinokomatoznoj terapii. Dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 2003. – 140 s.
32. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective // Br J Psychiatry. – 2004. – Vol. 47 (Suppl.). – Pp. S64–S66.
33. Yang W., Zheng L., Zheng B., Zeng S., Li J., Liang B. et al. A meta-analysis of abnormal glucose metabolism in first-episode drug-naive schizophrenia // Psychiatr Danubina. – 2020. – Vol. 32. – Pp. 46–54.
34. Bartolomeis de A., De Simone G., Beguinot F., Billeci M., Fornaro M. Insulin effects on core neurotransmitter pathways involved in schizophrenia neurobiology: a meta-analysis of preclinical studies. Implications for the treatment // Molecular Psychiatry. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 2811–2825. – https://doi.org/10.1038/s41380-023-02065-4
35. Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaja teorija patogeneza shizofrenii: rukovodstvo dlja vrachej / pod red. S.N. Mosolova. – London: Francis & Taylor, 2004. – 168 s.
36. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikacii, nejrobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podhodov // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2010. – T. 110 (6). – S. 4–11.
37. Aruna K., Pal S., Khanna A., Bhattacharyya S. Postsynaptic density proteins and their role in the trafficking of group I metabotropic glutamate receptors // J Membr Biol. – 2024. – Vol. 257 (5-6). – Pp. 257–268. – https://doi.org/10.1007/s00232-024-00326-z
38. Dalmau J., Tuzun E., Wu H., Masjuan J. et al. Paraneoplastic antiN-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // Ann Neurol. – 2007. – No. 1. – Pp. 25–36.
39. Dalmau J., Armangue T., Planaguma J., Radosevic M. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models // Lancet Neurol. – 2019. – No. 11. – Pp. 1045–1057.
40. Malin D.I., Pavlov K.A., Pavlova O.V., Okisheva A.I., Gurina O.I., Shmukler A.B. Dinamika kliniko-laboratornyh pokazatelej pri provedenii plazmafereza u bol'noj shizofreniej, oslozhnennoj anti-NMDA-receptornym jencefalitom, protekavshim s sindromom febril'noj katatonii // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2024. – T. 24 (1). – S. 68–77.
41. Sal'nikova L.I., Kir'janova E.M. Klinicheskaja znachimost' autoantitel k NMDAR v syvorotke po sravneniju s likvorom // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2023. – T. 23 (2). – S. 91–99.
42. Spektor V.A. Rol' antitel k NMDA-receptoram v razvitii affektivnyh rasstrojstv // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2023. – T. 23 (2). – S. 82–90.

Гедеон Рихтер
Здоровье - наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru. Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru, www.gedeonrichter.com/ru/ru. Реклама.

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата Реагила® РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-RU) от 06.12.2022. С общей характеристикой можно ознакомиться на сайте https://portal.eaeunion.org/

РЕАГИЛА®
КАРИПРАЗИН

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 55–60.
DOI: 10.48612/psyph/d8t8-1aak-2gv3

Клозапин: терапевтический потенциал и возможности снижения терапевтических рисков

Ю.П. Сиволап[1], А.А. Портнова[2]

[1] *ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия*
[2] *ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия*

РЕЗЮМЕ

Антипсихотики незаменимы в лечении шизофрении и наряду со стабилизаторами настроения играют важную роль в терапии биполярного расстройства. Особая роль в психофармакологии принадлежит клозапину, первому антипсихотику второго поколения, который превосходит любые другие психофармакологические средства в лечении терапевтически резистентной шизофрении и в уменьшении риска суицида у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Наряду с выдающимися терапевтическими возможностями клозапина его применение связано с высокой вероятностью побочных эффектов и серьезных, в том числе летальных, осложнений терапии, наиболее опасным из которых считается агранулоцитоз. Высокий терапевтический потенциал клозапина в сочетании с возможными рисками неблагоприятных эффектов определяет необходимость рассмотрения одновременного применения клозапина с другими антипсихотиками, в том числе препаратами третьего поколения. Многообещающей с точки зрения как эффективности, так и безопасности комбинацией двух антипсихотиков, значительно различающихся между собой по фармакологическому профилю, представляется сочетание клозапина и карипразина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, расстройства шизофренического спектра, биполярное расстройство, агранулоцитоз, антипсихотики второго поколения, антипсихотики третьего поколения, клозапин, карипразин

КОНТАКТЫ: Сиволап Юрий Павлович, yura-sivolap@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4494-149X
Портнова Анна Анатольевна, ORCID: 0000-0001-5938-0202

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Сиволап Ю.П., Портнова А.А. Клозапин: терапевтический потенциал и возможности снижения терапевтических рисков // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 55–60. — DOI: 10.48612/psyph/d8t8-1aak-2gv3

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Гедеон Рихтер».

Clozapine: Therapeutic Potential and Possibilities of Reducing Therapeutic Risks

Yu. P. Sivolap[1], A.A. Portnova[2]

[1] *Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia*
[2] *Scientific and practical center of child psychoneurology of department of public health, Moscow, Russia.*

SUMMARY

Antipsychotics are indispensable in the treatment of schizophrenia and, along with mood stabilizers, play an important role in the treatment of bipolar disorder. A special role in psychopharmacology belongs to clozapine, the first second-generation antipsychotic, which surpasses any other psychopharmacological agents in the treatment of therapeutically resistant schizophrenia and in reducing the risk of suicide in patients with schizophrenia spectrum disorders. Along with the outstanding therapeutic capabilities of clozapine, its use is associated with a high probability of side effects and serious, including fatal, complications of therapy, the most dangerous of which is agranulocytosis. The high therapeutic potential of clozapine, combined with the possible risks of adverse effects, determines the need to consider the simultaneous use of clozapine with other antipsychotics, including third-generation drugs. A combination of clozapine and cariprazine seems promising from the point of view of both efficacy and safety of two antipsychotics, which differ significantly in their pharmacological profile.

KEYWORDS: schizophrenia, schizophrenic spectrum disorders, bipolar disorder, agranulocytosis, second-generation antipsychotics, third-generation antipsychotics, clozapine, cariprazine

CONTACTS: Yury Pavlovich Sivolap, yura-sivolap@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4494-149X
Anna Anatolyevna Portnova, ORCID: 0000-0001-5938-0202

CITATION: Sivolap Yu.P., Portnova A.A. Clozapine: therapeutic potential and possibilities of reducing therapeutic risks // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 55–60. — DOI: 10.48612/psyph/d8t8-1aak-2gv3 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: this article was prepared with the support of the pharmaceutical company "Gedeon Richter".

Антипсихотики представляют собой один из четырех классов психофармакологических лекарственных средств и применяются в лечении шизофрении, психозов другого происхождения, а также биполярного расстройства и некоторых других психических нарушений.

Особое место среди лекарственных средств данного класса занимает клозапин — первый атипичный антипсихотик или, в соответствии с современной терминологией, первый антипсихотик второго поколения.

Для оценки места клозапина среди других антипсихотиков, преимуществ и недостатков данного лекарственного средства, а также возможностей уменьшения рисков осложнений терапии клозапином нами были изучены базы данных PubMed/Medline, PsychInfo и EMBASE с использованием ключевых слов «клозапин» и «карипразин»; выбор второго ключевого слова основывался на предполагаемой вероятности уменьшения терапевтических рисков, связанных с назначением клозапина, при использовании его комбинации с карипразином.

Клозапин был синтезирован в 1958 г., прошел клинические испытания в 1960-е годы и впервые был предложен к применению в психиатрической практике в начале 1970-х годов, но благодаря непревзойденным фармакологическим свойствам до сих пор не знает себе равных в некоторых клинических ситуациях, связанных с лечением расстройств шизофренического спектра.

Клозапин обладает слабым сродством к дофаминовым D_1- и еще меньшим сродством к D_2-рецепторам; соотношение коэффициентов связывания с первыми и вторыми составляет 1,3. Кроме того, в корковых структурах клозапин связывается с серотониновыми 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2A}-рецепторами [1, 2], чем, возможно, объясняется благоприятное воздействие препарата на депрессивные и негативные симптомы, а также на когнитивные нарушения у людей с шизофренией [3, 4].

В дополнение к дофаминергическим и серотонинергическим эффектам клозапин проявляет антигистаминные, антихолинергические и α-адренергические антагонистическими свойства [1, 2]. По мнению P.D. Morrison и соавторов (2025), принципиальное отличие клозапина от всех остальных антипсихотиков объясняется его влиянием не столько на дофаминовые и серотониновые, сколько на мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, что сближает клозапин с хлорпромазином [5]. Сродством к мускариновым рецепторам определяется как особое влияние на позитивные и негативные симптомы шизофрении, так и повышенное слюноотделение — наиболее распространенный побочный эффект препарата [5, 6].

В ходе многочисленных исследований было обнаружено, что клозапин заметно превосходит типичные антипсихотики, в том числе галоперидол и хлорпромазин, в лечении резистентной шизофрении и, кроме того, гораздо реже вызывает экстрапирамидные побочные эффекты, чем любой другой антипсихотик, в том числе препараты второго поколения, синтезированные и внедренные в клиническую практику много позже клозапина [7–12]. Более того, клозапин способен устранять проявления поздней дискинезии [1, 2], в том числе развивающейся в ее структуре дистонии как наиболее трудной терапевтической мишени, и даже рассматривается в качестве золотого стандарта в терапии данного типа нейролептических осложнений [13–16].

Практическое отсутствие экстрапирамидных эффектов клозапина объясняется слабым или, в соответствии с англоязычной терминологией, «рыхлым» (loose) характером его связи с дофаминовыми рецепторами [17, 18].

Несмотря на давность клинического применения, клозапин до сих пор превосходит любые другие антипсихотики в лечении терапевтически резистентных форм шизофрении и, кроме того, в большей степени, чем любой другой антипсихотик, способствует уменьшению суицидального риска у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Первыми исследователями, указавшими на особые возможности клозапина в снижении суицидальности при шизофрении, были H.Y. Meltzer и G. Okayli (1995), наблюдавшие 88 пациентов с шизофренией и показавшие уменьшение количества суицидальных попыток в течение двух лет после начала терапии клозапином на 86 % по сравнению с двумя годами, предшествовавшими назначению клозапина, когда пациенты получали другие антипсихотики. Авторы отмечали также уменьшение симптомов депрессии и чувства безнадежности у пациентов с шизофренией под влиянием клозапина, чего не отмечалось при ранее проводившейся пациентам терапии [19].

Оценка результатов лечения 12 760 пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотикам, в Великобритании и Ирландии показала четырехкратное снижение числа суицидов под влиянием клозапина [20]. Примечательно, что антисуицидальные эффекты клозапина при шизофрении достигаются благодаря снижению импульсивности и агрессии и не связаны с его основными свойствами как мощного антипсихотика, и это сближает клозапин с литием, проявляющим максимальные среди стабилизаторов настроения антисуицидальные эффекты при биполярном расстройстве, причем в основе этих эффектов, не связанных с основными свойствами лития как стабилизатора настроения, также лежит уменьшение импульсивности и агрессии.

Данные общенациональных регистров Финляндии в отношении 66 881 пациента показал, что любая антипсихотическая терапия снижает смертность среди людей с шизофренией, причем продолжительность терапии находится в обратной зависимости с риском преждевременных смертей. Показано, что клозапин обладает свойством в наибольшей степени в сравнении с другими антипсихотиками, включая перфеназин, галоперидол, тиоридазин, рисперидон, оланзапин и особенно кветиапин, уменьшать смертность от любых причин у людей с шизофренией [21].

Заслуживает внимания клиническое описание трех трагических случаев, приведенное K. Patchan и соавторами (2015), наблюдавшими трех пациентов мужского пола 24, 25 и 29 лет с тяжелыми параноидными психозами и неоднократными суицидальными попытками [22]. Различные антипсихотики второго поколения, в том числе в сочетании с антидепрессантами, а также электросудорожная терапия не оказывали существенного влияния на суицидальные мысли и импульсивные суицидальные намерения, и лишь назначение клозапина в суточной дозе 300–400 мг привело к значительному снижению суицидальных мыслей и прекращению суицидальных попыток. К несчастью, после прекращения приема клозапина (у третьего из пациентов препарат был отменен из-за лейкопении) все три пациента покончили с собой [22].

J.M. Kane (2017) в обзорной статье, заголовок которой полностью отражает ее суть («Клозапин уменьшает смертность, связанную с любыми причинами»), указывает на то, что клозапин до сих пор остается единственным лекарственным средством с официальными показаниями к применению при резистентной к лечению шизофрении и шизофрении с высоким суицидальным риском, и приводит данные о том, что клозапин демонстрирует значительные преимущества перед другими пероральными антипсихотиками в снижении частоты рецидивов, уменьшении количества госпитализаций и прекращения приема лекарств по любым причинам [23].

Наряду с особыми возможностями в лечении резистентной шизофрении и в снижении суицидальности

клозапин рассматривают в качестве золотого стандарта в терапии постоянного возбуждения и агрессии (а также враждебности и склонности к насилию) у пациентов с шизофренией, причем отмеченный фармакологический эффект не обнаруживает прямой связи с собственно антипсихотическими свойствами клозапина, включая его воздействие на бред и галлюцинации [24].

Клозапин обладает выраженным снотворным действием и проявляет высокую эффективность при бессоннице у пациентов наркологической клиники и, видимо, именно этой особенностью объясняется то, что клозапин — чуть ли не единственный антипсихотик, выявляемый в сфере незаконного оборота психоактивных веществ.

По мнению C. DeBattista и A. Schatzberg (2024), клозапин во многих отношениях является лучшим приобретением[1] в лечении шизофрении с тех пор, как были обнаружены антипсихотические свойства хлорпромазина[2] [25]. Вместе с тем по мере применения клозапина в мировой психиатрической практике появились указания на то, что наряду с непревзойденными возможностями в лечении резистентной шизофрении и снижении суицидального риска клозапин способен вызывать серьезные побочные эффекты и приводить к опасным, в том числе летальным, осложнениям терапии.

После опубликованного в 1975 г. сообщения из Финляндии о 16 случаях агранулоцитоза с восемью смертельными исходами у пациентов, получавших клозапин [26], американское управление контроля пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) запретило применение клозапина в США.

Клозапин обладает опасным превосходством над другими лекарственными средствами в способности вызывать агранулоцитоз подобно тому, что данный препарат не знает равных среди антипсихотиков в лечении резистентной шизофрении и уменьшении суицидальности у пациентов с шизофренией. Предполагается, что причина агранулоцитоза заключается не в прямом токсическом влиянии на костный мозг, а в тяжелых аутоиммунных реакциях на клозапин [25].

В связи с высокой опасностью агранулоцитоза в США создан общенациональный регистр пациентов, принимающих клозапин, действующий на основе специальной стратегии оценки и смягчения рисков в связи с приемом клозапина (Clozapine REMS[3] Program) с обязательным регулярным определением абсолютного количества нейтрофилов (absolute neutrophil count, ANC).

Риск агранулоцитоза максимален в начале терапии и постепенно снижается в течение 6–12 месяцев, и поэтому показатель ANC в течение полугода определяют еженедельно, в течение следующего полугодия — один раз в две недели и затем ежемесячно так долго, как долго продолжается терапия, и без регулярного анализа крови, клозапин не может отпускаться пациенту из аптеки в соответствии с принципом “no blood, no drug” («нет (анализа) крови, нет лекарства») [17].

Поскольку жесткий контроль состояния крови затрудняет доступ пациентов к препарату и снижает приверженность терапии, консенсус экспертов в соответствии с очередным Дельфийском протоколом разработал рекомендации, в соответствии с которым ежемесячное определение ANC признается нецелесообразным через 2 года после начала терапии, но на всем ее дальнейшем протяжении необходим мониторинг возможного метаболического синдрома, запоров, желудочно-пищеводного рефлюкса, слюнотечения, ночного энуреза, тахикардии, ночного апноэ, дневной сонливости и других побочных эффектов; эксперты указывают на то, что целью новых рекомендаций служит снижение нагрузки на пациентов, повышение приверженности к лечению и его эффективности, и высказывают предположение, что внедрение научно обоснованных рекомендаций в практику может трансформировать лечение клозапином, оптимальный баланс между безопасностью и практичностью — улучшение жизни людей с терапевтически резистентной шизофренией [27].

Отметим, что после продолжительного запрета на применение препарата в США по мере накопления данных о его терапевтических возможностях FDA одобрило два показания для назначения клозапина: лечение резистентной шизофрении (1990) и снижение риска суицида при рекуррентном суицидальном поведении у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством (2002). Вместе с тем клозапин получил пять «черных рамок предупреждения» (black box warning) FDA в связи со следующими возможными осложнениями терапии: миокардит; эпилептические судороги; ортостатическая гипотензия с обмороком и остановкой сердца; повышенная смертность пожилых пациентов с психозом, вызванным деменцией (с уточнением, что это касается всех антипсихотиков); агранулоцитоз, что следует рассматривать в качестве бесспорного указания на высокую опасность клозапина.

В соответствии с исследованиями VigiBase, глобальной базы данных Всемирной организации здравоохранения по фармакологическому надзору, побочные эффекты и осложнения терапии (в том числе с летальным исходом) при назначении клозапина включают миокардит, перикардит, панкреатит, аспирационную пневмонию, генерализованное воспаление с эозинофилией вследствие реакции на препарат, лекарственный паркинсонизм, симптомы отмены, рабдомиолиз, гематологические злокачественные образования, слюнотечение, синдром отмены и суицидальное поведение. К основным мерам предупреждения тяжелых и опасных осложнений относят осторожное наращивание дозы препарата при тщательном мониторинге возможных побочных эффектов [28].

Клозапин является третьим по степени токсичности лекарственным средством в США, и общемировая смертность от пневмонии в связи с приемом клозапина в 4 раза выше, чем от агранулоцитоза или миокардита [29].

Исследователи из Гонконга, подчеркивающие, что инфекционные заболевания представляют одну

[1] В оригинале — лучшей новой разработкой, “the best new development”.

[2] Первый антипсихотик, введенный в клиническую практику.

[3] Risk Evaluation and Mitigation Strategy.

из основных причин преждевременных смертей при шизофрении, на основе наблюдения 11 051 пациента с шизофренией, из которых 1 450 принимали клозапин и 9 601 получали терапию оланзапином, показали более высокую частоту инфицирования при лечении клозапином (взвешенный показатель заболеваемости 7,26 на 100 человеко-лет) по сравнению с пациентами, принимавшими оланзапин (6,00 на 100 человеко-лет) [30].

Резюмируя приведенные данные, следует заключить, что при очевидных достоинствах клозапина высокий риск опасных осложнений и плохая переносимость ограничивают клиническое применение этого безусловно выдающегося антипсихотика.

Клозапин рассматривается в качестве лекарственного средства последней инстанции (drug of last resort) и должен назначаться лишь в случаях недостаточной эффективности не меньше, чем двух других антипсихотиков, причем по крайней мере один из них должен принадлежать к препаратам второго поколения [25]. В связи с риском опасных осложнений терапии клозапином авторы настоящей статьи считают неприемлемым применение этого препарата в качестве антипсихотика первой линии в случаях, когда можно рассчитывать на терапевтический эффект другого, более безопасного антипсихотика, и уж тем более недопустимым является использование клозапина вне показаний (off-label) для улучшения сна у пациентов психиатрической клиники при его бесспорном высокой эффективности при бессоннице.

Несмотря на превосходство клозапина над любыми другими антипсихотиками в лечении резистентных форм шизофрении, даже этот препарат не всегда обеспечивает необходимый эффект. В соответствии с данными различных исследований, 40–70 % пациентов с резистентной шизофренией демонстрируют неудовлетворительный ответ на адекватную терапию клозапином, и с точки зрения тяжелых и персистирующих симптомов, частоты обострений и количества госпитализаций, низкого качества жизни и расходов на лечение шизофрения, резистентная к клозапину, представляет собой еще более серьезную проблему, чем терапевтическая резистентность шизофрении как таковая [31].

Одним из условий констатации резистентности к клозапину служит достижение плазменной концентрации препарата не менее 350–420 нг/мл [32].

Резистентность шизофрении к клозапину определяет необходимость поиска стратегий аугментации. К сожалению, традиционные аугментирующие вмешательства, в том числе добавление другого антипсихотика, назначение антидепрессантов и стабилизаторов настроения, а также электросудорожная терапия и когнитивная терапия в большинстве случаев не позволяют усилить терапевтический ответ на клозапин [31].

Одним из условий констатации резистентности к клозапину служит достижение плазменной концентрации препарата не менее 350–420 нг/мл [32].

Предотвращение побочных эффектов клозапина в первую очередь достигается медленной титрацией препарата, а уменьшение возникших нежелательных действий — снижением дозы [32].

Дозы клозапина при назначении выходцам из Азии и коренным жителям Северной и Южной Америки, необходимые для достижения плазменной концентрации в 350 нг/мл, должны быть ниже рекомендованных в США 300–600 мг в связи с недостаточной по сравнению с представителями европейской расы активностью фермента CYP1A2, метаболизирующего клозапин [29].

Одним из способов снижения рисков, связанных с терапией клозапином, служит ограничение нежелательных лекарственных комбинаций. Известно, что одновременное назначение клозапина и бензодиазепинов связано с повышенным риском развития кардиореспираторного коллапса, пневмонии, аспирационной пневмонии и делирия. Для снижения риска кардиореспираторного коллапса и аспирационной пневмонии следует избегать применения бензодиазепинов за неделю до начала приема клозапина и в течение первой недели титрования дозы. При продолжении приема бензодиазепинов следует очень медленно повышать дозу клозапина, тщательно мониторировать появление симптомов пневмонии на протяжении не менее двух недель и в течение нескольких недель после начала терапии ежедневно исключать признаки делирия [33].

В то же время существуют отдельные и требующие уточнения данные о возможности уменьшения риска развития поздней дискинезии, и без того низкого при терапии клозапином, при его одновременном приеме с клоназепамом [33].

Как для усиления терапевтического эффекта, так и для снижения суточной дозы клозапина с целью уменьшения побочных эффектов, которые обычно носят дозозависимый характер, рассматривается его сочетанный прием с другим антипсихотиком, причем второй антипсихотик, по нашему мнению, должен по возможности приближаться к клозапину по клинической эффективности и в максимальной степени отличаться от него по фармакологическим свойствам, в том числе побочным эффектам. С этой точки зрения для уменьшения дозы клозапина с целью снижения рисков дозозависимых осложнений к нему может быть добавлен оланзапин или кветиапин, но структурное и определенное фармакологическое сходство трех названных антипсихотиков позволяют в лучшем случае в неполной мере сохранить благоприятные эффекты клозапина, но при этом едва ли можно рассчитывать на расширение и увеличение терапевтического ответа.

Определенные перспективы в лечении пациентов с клиническими вариантами шизофрении, представляющими показания для назначения клозапина, связаны, по нашему мнению, с сочетанным приемом клозапина и карипразина, относящегося к третьему поколению антипсихотиков.

Если клозапин преимущественно связывается с дофаминовыми D_1- и в меньшей степени — D_2-рецепторами, то карипразин воздействует на рецепторы D_2–D_3, причем сродство препарата в качестве частичного агониста к D_3-рецепторам в 10 раз превосходит таковое в отношении D_2-рецепторов [34], что представляет существенное отличие карипразина от арипипразола как первого антипсихотика третьего поколения [25].

Сродство карипразина к D_2- и особенно к D_3-рецепторам определяет воздействие на негативные симптомы шизофрении, а также улучшение когнитивных функций, отмеченное по меньшей мере в экспериментальных исследованиях на животных [25].

Карипразин служит агонистом серотониновых 5-HT_{1A}- и антагонистом 5-HT_{2A}-рецепторов, что определяет дополнительные фармакологические возможности и клинические эффекты.

В лечении шизофрении карипразин продемонстрировал превосходство над плацебо на 40–80 % не менее чем в трех рандомизированных исследованиях и существенное уменьшение как позитивных, так и негативных симптомов по шкале PANSS [25].

Карипразин реже антипсихотиков второго поколения (включая клозапин) вызывает метаболические и гормональные нарушения (в том числе сахарный диабет второго типа, гиперлипидемию, увеличение массы тела и повышение синтеза пролактина) и обеспечивает лучшую профилактику рецидивов шизофрении. Имеются также клинические подтверждения высокой приверженности пациентов к приему карипразина как в структуре монотерапии, так и в качестве дополнительного фармакологического средства при неадекватном ответе на антипсихотики [34].

Негативные симптомы шизофрении, включая уход от социальных контактов, слабость мотиваций и снижения продуктивности, играют ключевую роль в возникновении значительных психосоциальных нарушений и снижения качества жизни, и применение карипразина создает особые возможности для пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Подразделение по внедрению лекарственных средств в Мидленде и Ланкашире, Великобритания (Midlands and Lancashire Commissioning Support Unit, UK), в 2019 г. рекомендовало карипразин для лечения шизофрении с преобладанием негативных симптомов [34].

В настоящее время карипразин получил одобрение для лечения шизофрении, а также маниакальных, депрессивных и смешанных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством первого типа. Кроме того, в 2022 г. карипразин одобрен FDA в качестве дополнительного средства лечения большого депрессивного расстройства.

В соответствии с официальной инструкцией, в Российской Федерации карипразин назначается при шизофрении, маниакальных, смешанных и депрессивных эпизодах биполярного расстройства I типа, а также при большом депрессивном расстройстве в качестве дополнения к терапии антидепрессантами.

Примечательно, что уже в начальной дозе 1,5 мг карипразин вызывает терапевтический ответ у многих пациентов с шизофренией и биполярным расстройством, и в ряде случаев эта же доза может быть достаточной при назначении карипразина в качестве дополнительного средства для лечения большого депрессивного расстройства[4].

Как уже было сказано выше, фармакологический профиль и терапевтические возможности карипразина в сочетании с хорошей переносимостью позволяют рассматривать данный препарат в качестве многообещающего антипсихотика в комбинированной терапии с клозапином.

Одновременный прием клозапина (в тех случаях, когда без этого антипсихотика с его уникальным фармакологическим профилем и высокими терапевтическими рисками невозможно обойтись) и карипразина потенциально позволяет добиться следующих целей.

1. Снижение дозы клозапина и, следовательно, вероятности дозозависимых тяжелых и опасных побочных эффектов без существенного уменьшения эффективности терапии.

2. Расширение терапевтического ответа благодаря влиянию по меньшей мере на три типа дофаминовых рецепторов: D_1–D_2 при лечении клозапином и D_2–D_3 при назначении карипразина.

3. Суммация благоприятного влияния обоих антипсихотиков на негативные и депрессивные симптомы, а также, предположительно, на когнитивные функции у пациентов с шизофренией.

4. Возможное уравновешивание преимущественно седативного действия клозапина и стимулирующего действия карипразина с устранением избыточной седации и дневной сонливости, связанных с приемом клозапина.

Кроме того, увеличение мест связывания (различных типов дофаминовых рецепторов) при назначении двух антипсихотиков позволяет надеяться на усиление действия клозапина и достижение терапевтического результата при его неэффективности в лечении резистентной шизофрении благодаря аугментации карипразином.

Безусловно, высказанные нами предположения нуждаются в подтверждении результатами специальных сравнительных исследований.

---

[4] В лечении шизофрении и биполярного расстройства рекомендуемая доза карипразина составляет интервал от 1,5 мг до 6 мг, в качестве дополнения к антидепрессантам при большом депрессивном расстройстве – от 1,5 мг до 3 мг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 10 (12–13). – С. 45–49.
2. Jann M.W. Clozapine // Pharmacotherapy. – 1991. – Vol. 11 (3). – Pp. 179–195. – https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1991.tb02628.x
3. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина — клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
4. Robinson D.S. CNS receptor partial agonists: a new approach to drug discovery // Primary Psychiatry. – 2007. – Vol. 14 (8). – Pp. 22–24.
5. Morrison P.D., Jauhar S., Young A.H. The mechanism of action of clozapine // J-Psychopharmacol. – 2025. – Vol. 39 (4). – Pp. 297–300. – https://doi.org/10.1177/02698811251319458
6. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина — клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с. – С. 11–61.
7. Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – London: Francis & Taylor, 2004. – 188 с.

REFERENCES

1. Mosolov S.N. Sovremennyj jetap razvitija psihofarmakoterapii // Russkij medicinskij zhurnal. – 2002. – № 10 (12–13). – S. 45–49.
2. Jann M.W. Clozapine // Pharmacotherapy. – 1991. – Vol. 11 (3). – Pp. 179–195. – https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1991.tb02628.x
3. Biologicheskie metody terapii psihicheskih rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina — klinicheskoj praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – 1080 s.
4. Robinson D.S. CNS receptor partial agonists: a new approach to drug discovery // Primary Psychiatry. – 2007. – Vol. 14 (8). – Pp. 22–24.
5. Morrison P.D., Jauhar S., Young A.H. The mechanism of action of clozapine // J-Psychopharmacol. – 2025. – Vol. 39 (4). – Pp. 297–300. – https://doi.org/10.1177/02698811251319458
6. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Kapiletti S.G. Antipsihoticheskaja farmakoterapija shizofrenii: ot nauchnyh dannyh k klinicheskim rekomendacijam // Biologicheskie metody terapii psihicheskih rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina — klinicheskoj praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – 1080 s. – C. 11–61.
7. Karlscon A., Lekrub'e I. Dofaminovaja teorija patogeneza shizofrenii. Rukovodstvo dlja vrachej / pod red. S.N. Mosolova. – London: Francis & Taylor, 2004. – 188 s.

8. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Бином, 2002. – 622 с. – С. 82–94.
9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 12-е изд., перераб. и доп. – М.: Человек и лекарство, 2011. – 956 с.
10. Small J.G., Milstein V., Marhenke J.D., Hall D.D., Kellams J.J. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis // J Clin Psychiatry. – 1987. – Vol. 48 (7). – Pp. 263–267.
11. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45 (9). – Pp. 789–96. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001
12. Claghorn J., Honigfeld G., Abuzzahab F.S. Sr., Wang R., Steinbook R., Tuason V., Klerman G. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine // J Clin Psychopharmacol. – 1987. – Vol. 7 (6). Pp. 377–384.
13. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств Доказательная медицина — клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с. – С. 102–117.
14. Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисуицидальный эффект клозапина (алгоритм назначения и клинического мониторинга) // Современная терапия психических расстройств. – 2023. –№ 4. – С. 48–63. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005
15. Friedman J.H. Clozapine treatment of psychosis in patients with tardive dystonia: report of three cases // Mov Disord. – 1994. – Vol. 9 (3). – Pp. 321–324. – https://doi.org/10.1002/mds.870090308
16. Trugman J.M., Leadbetter R., Zalis M.E., Burgdorf R.O., Wooten G.F. Treatment of severe axial tardive dystonia with clozapine: case report and hypothesis // Mov Disord. – 1994. – Vol. 9 (4). – Pp. 441–446. – https://doi.org/10.1002/mds.870090411
17. Freudenreich O. Psychotic Disorders: A Practical Guide. – Second Edition. – Cham: Humana Press, 2020. – 479 p.
18. Кирилочев О.О. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002
19. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessmen // Am J Psychiatry. – 1995. – Vol. 152 (2). – Pp. 183–90. – https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.183
20. Munro J., O'Sullivan D., Andrews C., Arana A., Mortimer A., Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance // Br J Psychiatry. – 1999. – Vol. 175. – Pp. 576–580. – https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.576
21. Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study) // Lancet. – 2009. – Vol. 374 (9690). – Pp. 620–627. – https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X
22. Patchan K.M., Richardson C., Vyas G., Kelly D.L. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern // Ann Clin Psychiatry. – 2015. – Vol. 27 (4). – Pp. 253–256.
23. Kane J.M. Clozapine Reduces All-Cause Mortality // Am J Psychiatry. – 2017. – Vol. 174 (10). – Pp. 920–921. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17070770
24. Faden J., Citrome L. A systematic review of clozapine for aggression and violence in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // Schizophr Res. – 2024. – Vol. 268. – Pp. 265–281. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.11.008
25. DeBattista C., Schatzberg A. Schatzberg's manual of clinical psychopharmacology. – Tenth Edition. – Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2024. – 866 p.
26. Amsler H.A., Teerenhovi L, Barth E., Harjula K., Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic // Acta Psychiatr Scand. – 1977. – Vol. 56 (4). – Pp. 241–8. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00224.x
27. Siskind D., Northwood K., Pillinger T., Chan S., Correll C., Cotes R.O., Every-Palmer S., Hahn M., Howes O.D., Kane J.M., Kelly D., Korman N., Lappin J., Mena C., Myles N., McCutcheon R.A. Clozapine Delphi Expert Panel. Absolute neutrophil count and adverse drug reaction monitoring during clozapine treatment: Consensus guidelines from a global Delphi panel // The Lancet Psychiatry. – 2025. – Vol. 12 (8). – e17. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00098-7
28. De Las Cuevas C., Sanz E.J., de Leon J. Pharmacovigilance in action: Utilizing Vigi Base data to improve clozapine safety // Patient Prefer Adherence. – 2024. – Vol. 18. – Pp. 2261–2280. – https://doi.org/10.2147/PPA.S495254
29. De Leon J., Schoretsanitis G., Smith R. L., Molden E., Solismaa A. et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels // Pharmacopsychiatry. – 2022. – Vol. 55 (2). – Pp. 73–86. – https://doi.org/10.1055/a-1625-6388
30. Hu Y., Tian W., Wei C., Sun Q., Song S., Zhou L., Chu R.Y.K., Liu W., Liu B., Ng A.P.P., Lee K.C.K., Lo H.K.Y., Chang W.C., Wong W.C.W., Chan E.W.Y., Wong I.C.K., Lai F.T.T. Clozapine use and risk of infections in patients with schizophrenia in Hong Kong: A population-based cohort study // Lancet Psychiatry. – 2025. – Vol. 12 (9). – Pp. 628–637. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00201-9
31. Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: Newer avenues of management // World J Psychiatry. – 2021. – Vol. 11 (8). – Pp. 429–448. – https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i8.429
32. Nielsen J., Damkier P., Lublin H., Taylor D. Optimizing clozapine treatment // Acta Psychiatr Scand. – 2011. – Vol. 123 (6). – Pp. 411–422. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01710.x
33. Quiles C., de Leon J., Verdoux H. Benzodiazepines and clozapine co-prescription in clinical practice: A systematic review and expert recommendations // Expert-Opin Drug Metab Toxicol. – 2025. – Vol. 21 (9). – https://doi.org/10.1080/17425255.2025.2548524
34. Selvan P., Devkare P., Shetty A., Dharmadhikari S., Khandhedia C., Mane A., Mehta S., Andrade C. A review on the pharmacology of Cariprazine and its role in the treatment of negative symptoms of schizophrenia // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1385925. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1385925

8. Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. Sravnitel'naja jeffektivnost' i perenosimost' novogo pokolenija antipsihoticheskih sredstv pri lechenii obostrenij shizofrenii (meta-analiz original'nyh issledovanij olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola) // Novye dostizhenija v terapii psihicheskih zabolevanij / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Binom, 2002. – 622 s. – S. 82–94.
9. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Ju.B. Belousova, V.V. Jasnecova. – 12-e izd., pererab. i dop. – M.: Chelovek i lekarstvo, 2011. – 956 s.
10. Small J.G., Milstein V., Marhenke J.D., Hall D.D., Kellams J.J. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis // J Clin Psychiatry. – 1987. – Vol. 48 (7). – Pp. 263–267.
11. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45 (9). – Pp. 789–96. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001
12. Claghorn J., Honigfeld G., Abuzzahab F.S. Sr., Wang R., Steinbook R., Tuason V., Klerman G. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine // J Clin Psychopharmacol. – 1987. – Vol. 7 (6). Pp. 377–384.
13. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Sovremennye metody preodolenija terapevticheskoj rezistentnosti pri shizofrenii // Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psihicheskih rasstrojstv Dokazatel'naja medicina — klinicheskoj praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – 1080 c. – C. 102–117.
14. Hasanova A.K., Kovrizhnyh I.V., Mosolov S.N. Antisuicidal'nyj jeffekt klozapina (algoritm naznachenija i klinicheskogo monitoringa) // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 4. – S. 48–63. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005
15. Friedman J.H. Clozapine treatment of psychosis in patients with tardive dystonia: report of three cases // Mov Disord. – 1994. – Vol. 9 (3). – Pp. 321–324. – https://doi.org/10.1002/mds.870090308
16. Trugman J.M., Leadbetter R., Zalis M.E., Burgdorf R.O., Wooten G.F. Treatment of severe axial tardive dystonia with clozapine: case report and hypothesis // Mov Disord. – 1994. – Vol. 9 (4). – Pp. 441–446. – https://doi.org/10.1002/mds.870090411
17. Freudenreich O. Psychotic Disorders: A Practical Guide. – Second Edition. – Cham: Humana Press, 2020. – 479 p.
18. Kirilochev O.O. Oslozhnenija terapii klozapinom: aktualizacija informacii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 3. – S. 12–20. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002
19. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessmen // Am J Psychiatry. – 1995. – Vol. 152 (2). – Pp. 183–90. – https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.183
20. Munro J., O'Sullivan D., Andrews C., Arana A., Mortimer A., Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance // Br J Psychiatry. – 1999. – Vol. 175. – Pp. 576–580. – https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.576
21. Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study) // Lancet. – 2009. – Vol. 374 (9690). – Pp. 620–627. – https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X
22. Patchan K.M., Richardson C., Vyas G., Kelly D.L. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern // Ann Clin Psychiatry. – 2015. – Vol. 27 (4). – Pp. 253–256.
23. Kane J.M. Clozapine Reduces All-Cause Mortality // Am J Psychiatry. – 2017. – Vol. 174 (10). – Pp. 920–921. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17070770
24. Faden J., Citrome L. A systematic review of clozapine for aggression and violence in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // Schizophr Res. – 2024. – Vol. 268. – Pp. 265–281. – https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.11.008
25. DeBattista C., Schatzberg A. Schatzberg's manual of clinical psychopharmacology. – Tenth Edition. – Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2024. – 866 p.
26. Amsler H.A., Teerenhovi L, Barth E., Harjula K., Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic // Acta Psychiatr Scand. – 1977. – Vol. 56 (4). – Pp. 241–8. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00224.x
27. Siskind D., Northwood K., Pillinger T., Chan S., Correll C., Cotes R.O., Every-Palmer S., Hahn M., Howes O.D., Kane J.M., Kelly D., Korman N., Lappin J., Mena C., Myles N., McCutcheon R.A. Clozapine Delphi Expert Panel. Absolute neutrophil count and adverse drug reaction monitoring during clozapine treatment: Consensus guidelines from a global Delphi panel // The Lancet Psychiatry. – 2025. – Vol. 12 (8). – e17. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00098-7
28. De Las Cuevas C., Sanz E.J., de Leon J. Pharmacovigilance in action: Utilizing Vigi Base data to improve clozapine safety // Patient Prefer Adherence. – 2024. – Vol. 18. – Pp. 2261–2280. – https://doi.org/10.2147/PPA.S495254
29. De Leon J., Schoretsanitis G., Smith R. L., Molden E., Solismaa A. et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels // Pharmacopsychiatry. – 2022. – Vol. 55 (2). – Pp. 73–86. – https://doi.org/10.1055/a-1625-6388
30. Hu Y., Tian W., Wei C., Sun Q., Song S., Zhou L., Chu R.Y.K., Liu W., Liu B., Ng A.P.P., Lee K.C.K., Lo H.K.Y., Chang W.C., Wong W.C.W., Chan E.W.Y., Wong I.C.K., Lai F.T.T. Clozapine use and risk of infections in patients with schizophrenia in Hong Kong: A population-based cohort study // Lancet Psychiatry. – 2025. – Vol. 12 (9). – Pp. 628–637. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00201-9
31. Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: Newer avenues of management // World J Psychiatry. – 2021. – Vol. 11 (8). – Pp. 429–448. – https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i8.429
32. Nielsen J., Damkier P., Lublin H., Taylor D. Optimizing clozapine treatment // Acta Psychiatr Scand. – 2011. – Vol. 123 (6). – Pp. 411–422. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01710.x
33. Quiles C., de Leon J., Verdoux H. Benzodiazepines and clozapine co-prescription in clinical practice: A systematic review and expert recommendations // Expert-Opin Drug Metab Toxicol. – 2025. – Vol. 21 (9). – https://doi.org/10.1080/17425255.2025.2548524
34. Selvan P., Devkare P., Shetty A., Dharmadhikari S., Khandhedia C., Mane A., Mehta S., Andrade C. A review on the pharmacology of Cariprazine and its role in the treatment of negative symptoms of schizophrenia // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1385925. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1385925