

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1/2023

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

заслуженный деятель науки РФ, профессор

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ психиатрии
проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень изданий
для публикации материалов диссертаций, индексируется в электронной
поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс
научного цитирования, <http://www.elibrary.ru>), 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 № 221

Отпечатано в ООО «МакЦентр. Издательство»
г. Москва, Холодильный пер., д. 3, корп. 1, стр. 3

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

PSYCHOPHARMACOTHERAPY

Концепция раннего
вмешательства в терапии
шизофрении

Усов Г.М., Коломыцев Д.Ю. 3

Early Intervention Concept
in Schizophrenia Treatment

Usov G.M., Kolomytsev D.Yu. 3

Потенциальная роль
антипсихотиков третьего
поколения в снижении
зависимости у пациентов
с биполярным расстройством

Асадуллин А.Р., Гасенко К.А. 15

Potential Role of Third Generation
Antipsychotics in Reducing
Dependence in Patients with
Bipolar Disorder

Usov G.M., Kolomytsev D.Yu. 15

Применение препаратов
с адренергическим механизмом
действия для усиления эффекта
антипсихотических препаратов
у пациентов с резистентной
шизофренией

Сосин Д.Н., Жуперин А.А.,
Мошевитин С.Ю., Бурьгина Л.А. 23

New Prospects for Getting
over Treatment Resistant
Schizophrenia using Drugs with
Adrenergic Mechanism of Action

Sosin D.N., Zhuperin A.A.,
Moshevitin S.Yu., Burygina L.A. 23

Сравнительная эффективность
и переносимость двухлетней
противорецидивной терапии
карбамазепином, карбонатом
лития, флуоксетином
и пароксетином у пациентов
с рекуррентным депрессивным
расстройством

Костюкова Е.Г., Алфимов П.В.,
Шафаренко А.А., Мосолов С.Н. 31

Comparative Efficacy and
Tolerability of Two-Year
Relapse Prevention Therapy
with Carbamazepine, Lithium
Carbonate, Fluoxetine and
Paroxetine in Patients with
Recurrent Depressive Disorder

Kostyukova E.G., Alfimov P.V.,
Shafarenko A.A., Mosolov S.N. 31

ПРАКТИКА

PRACTICE

Пришла ли пора признать
инсулиношоковую терапию
шизофрении анахронизмом
и полностью от нее отказаться?

Былева Е.А., Солдаткин В.А. 43

Is it Time to Recognize Insulin
Shock Therapy for Schizophrenia
as an Anachronism and Give
it up Completely?

Byleva E.A., Soldatkin V.A. 43

Концепция раннего вмешательства в терапии шизофрении

Г.М. Усов, Д.Ю. Коломыцев

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение закономерностей естественного и модифицированного антипсихотиками течения шизофрении показало, что наиболее высокая эффективность лечения наблюдается на ранних стадиях заболевания. Это позволило сформулировать концепцию раннего вмешательства, включающего в себя терапию на этапах продрома (ультравысокий риск развития психоза) и первого психотического эпизода. В настоящее время детально разработаны организационные, терапевтические и реабилитационные вопросы оказания помощи пациентам с первым психотическим эпизодом, однако вопрос об эффективности вмешательства на этапе продрома остается дискуссионным. Существующие инструменты оценки риска развития психоза у пациентов из группы ультравысокого риска недостаточно точны, а возможности антипсихотиков в профилактике манифестации шизофрении, как минимум, ограничены. Вследствие этого интерес исследователей сосредоточен на изучении возможностей немедикаментозных вмешательств (в частности, когнитивно-поведенческой терапии) на этапе продрома, а пациентам с первым психотическим эпизодом рекомендуется проведение активной антипсихотической терапии с ранним назначением внутримышечных пролонгированных антипсихотиков второго поколения, позволяющей добиться максимальной полной редукции симптоматики и восстановления социального функционирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, раннее вмешательство, ультравысокий риск развития психоза, первый психотический эпизод, лечение шизофрении, пролонгированные внутримышечные антипсихотики

КОНТАКТЫ: Усов Григорий Михайлович, usovgm@list.ru, ORCID: 0000-0002-7619-1179
Коломыцев Дмитрий Юрьевич, docdmk@icloud.com, ORCID: 0000-0002-9330-4438

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Усов Г.М., Коломыцев Д.Ю. Концепция раннего вмешательства в терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 3–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.86.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Early Intervention Concept in Schizophrenia Treatment

G.M. Usov, D.Yu. Kolomytsev

Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

SUMMARY

Progress in studies of schizophrenia natural and antipsychotic-modified course indicates the highest treatment efficacy in early periods of disease: prodromal stage (ultra-high risk of psychosis) and first-episode psychosis. Due to this reason early intervention conception was argued. Nowadays different aspects of intervention for patients in and first-episode psychosis are well-investigated, but treatment in prodromal stage remain unclear. Standardized scales and tools for assessment of risk of psychosis manifestation aren't correct and antipsychotics efficacy in schizophrenia prevention at least limited. For these reasons experts focus on studying of non-drug intervention in prodromal stage (cognitive-behavioral therapy, for example) and recommend active antipsychotic therapy for patients with first-episode psychosis, including early prescribing of long-acting intramuscular second-generation antipsychotics to get optimal reduction of symptoms and functional recovery.

KEY WORDS: schizophrenia, early intervention, ultra-high risk of psychosis, first-episode psychosis, treatment of schizophrenia, long-acting intramuscular antipsychotics

CONTACTS: Grigory M. Usov: usovgm@list.ru, ORCID: 0000-0002-7619-1179
Dmitry Yu. Kolomytsev: docdmk@icloud.com, ORCID: 0000-0002-9330-4438

CITATION: Usov G.M., Kolomytsev D.Yu. Early Intervention Concept in Schizophrenia Treatment // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 1. – Pp. 3–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.86.001 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время шизофрения понимается как тяжелое хроническое психическое расстройство, протекающее в виде последовательно сменяющихся стадий: преморбидной, продромальной, первого в жизни психоза с последующим за ним периодом активного течения заболевания и резидуальной стадии [1]. На преморбидном этапе отсутствуют клинически значимые психопатологические расстройства, но уже имеются врожденные или наследственно обусловленные мозговые изменения, определяющие предрасположенность к развитию психоза, а также могут выявляться мягкие нейрокогнитивные нарушения, верифицируемые при нейропсихологическом обследовании. В интервале от препубертатного до юношеского возраста заболевание переходит в стадию продрома, на которой отсутствуют характерные для шизофрении психотические симптомы в виде бреда и галлюцинаций, а клиническая картина определяется неспецифическими проявлениями: колебаниями настроения с преобладанием депрессий, мягкими субпсихотическими (квазипсихотическими) феноменами, расстройствами мышления по типу шперрунга и ментизма и др. Развитие первого в жизни психоза знаменует наступление манифестного течения шизофрении, в котором выделяют этап первого психотического эпизода (ППЭ) длительностью до пяти лет, отличающегося высокой прогрессивностью, с последующим снижением темпов прогрессирования заболевания на протяжении примерно десяти лет. Через пятнадцать лет активного течения прогрессивность практически утрачивается и заболевание переходит в резидуальную стадию, клинические проявления которой характеризуются комбинацией негативной, остаточной продуктивной симптоматики и личностными изменениями [2]. Таким образом, в настоящее время чрезвычайно высока актуальность стратификации пациентов и разработки для них дифференцированных принципов оказания помощи [3] со специфическим для каждой стадии заболевания пропорциональным использованием ресурсов [4].

Обоснование целесообразности раннего вмешательства

Под влиянием ранних взглядов Е. Краепелин шизофрения на протяжении десятилетий воспринималась как неуклонно прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом [5, 6], что определяло терапевтический нигилизм врачей, отсроченное назначение терапии и нерегулярное поддерживающее лечение. Такой пессимистический взгляд на шизофрению изменился под влиянием результатов трех европейских исследований, в которых оценивались отдаленные исходы заболевания. Несмотря на различия в методологии, их основные результаты оказались похожими. Они поставили под вопрос некоторые традиционные воззрения, поскольку исходы заболевания в долгосрочной перспективе более чем у половины пациентов были благоприятными, тяже-

лое инвалидизирующее течение шизофрении наблюдалось только в 14–24 % случаев, а в целом долгосрочное течение заболевания характеризовалось значительной вариабельностью проявлений [7–9]. Несколько позже было установлено, что эффективность проводимого лечения и его отдаленные результаты критическим образом зависят от периода заболевания, в котором оно проводилось. В 1980-е годы было выполнено несколько исследований, которые позволили доказать необходимость применения особых подходов к оказанию помощи молодым пациентам и сформулировать концепцию раннего вмешательства (РВ). Современные представления о РВ адресуют его к следующим стадиям развития психотического расстройства: преморбидный период (дети из группы риска), продромальный период или группа ультравысокого риска (УВР) развития психоза и первый психотический эпизод. Некоторые исследователи выделяют в качестве критически значимого периода выход из психоза [10].

Обоснование специфики раннего вмешательства с учетом особых потребностей пациентов лучше всего разработано для лиц с ППЭ. Во-первых, пациенты с ППЭ интактны в отношении предшествующей терапии, а также свободны от мозговых изменений, возникающих при длительном течении болезни, поэтому им свойственна высокая чувствительность как к терапевтическому воздействию антипсихотиков, так и к побочным эффектам. Во-вторых, с учетом максимальной прогрессивности шизофрении в первые 5 лет манифестного течения, на данном этапе необходимо наиболее интенсивное оказание помощи, включающей в себя сочетание психофармакотерапии с методами психосоциальной реабилитации. В-третьих, период ППЭ чрезвычайно важен в клинико-прогностическом отношении, поскольку именно в это время происходят не только наиболее значимые биологические, но и психологические, а также социальные изменения. При этом патологические процессы на данном этапе поддаются максимально возможной коррекции [11]. Исходя из этих и других предпосылок были сформулированы ключевые принципы терапии пациентов с ППЭ (минимально возможная нейролептическая нагрузка, стремление к максимально полному купированию психотической симптоматики и т. д.). Внедрение в практику специфических форм оказания помощи пациентам с ППЭ стало первым успешным опытом реализации концепции раннего вмешательства [12–14].

Значение длительности нелеченого психоза

Изначально изучение проблемы ППЭ было полностью сосредоточено на разработке специфических вмешательств для данных пациентов. Однако не менее важным последствием этого поиска стало определение важности понятия «длительность нелеченого психоза» (duration of untreated psychosis – DUP) как ключевого независимого фактора, определяющего неблагоприятный исход заболевания. Большая длительность нелеченого психоза (ДНП) связана

с плохим ответом на лечение, худшим контролем над симптомами и функциональным исходом заболевания [15]. Кроме того, имеется слабая, но устойчивая связь между значительной ДНП и неблагоприятным исходом заболевания, выраженностью симптомов, меньшей вероятностью достижения ремиссии и низким уровнем социального функционирования [16]. Согласно представлениям некоторых авторов, прогностически важен весь период нелеченого психоза, а не только непосредственно предшествующий впервые назначенному лечению. Качество ответа на антипсихотическую терапию также уменьшается после рецидива психоза [17].

Однозначная оценка ДНП как безусловно неблагоприятного прогностического фактора в последние годы была подвергнута ревизии. Несмотря на то что негативное влияние ДНП объясняли нейротоксическим действием психоза [18, 19], в недавно проведенных метаанализах данная гипотеза не получила подтверждения: было обнаружено лишь его влияние на отдельные когнитивные функции [20, 21]. Также высказывались предположения о том, что ДНП может быть большей у пациентов с изначально менее благоприятной формой заболевания, для которой характерно скрытое начало, выраженность апатии и низкая критичность. В недавно проведенном проспективном исследовании было показано, что в ряде случаев поздно начатое лечение менее эффективно не вследствие большей длительности ДНП, а в силу изначально неблагоприятного прогрессирующего течения заболевания. По мнению авторов, продолжительность нелеченого психоза является скорее индикатором стадии заболевания, чем предиктором исхода лечения [22].

Верификация продрома и пациенты группы ультравысокого риска развития психоза

Важным следствием изучения ДНП стал вывод о существовании у большинства пациентов до развития манифестного психоза длительного периода персистирования мягких симптомов непсихотического уровня, который получил название продрома шизофрении. Было высказано предположение, что вмешательство на препсихотической стадии минимизирует ДНП, что может привести к смягчению, отсрочке или даже полному предотвращению развития психоза [23]. К сожалению, успешная реализация модели помощи на стадии продрома затруднена, прежде всего потому, что она до сих пор квалифицируется ретроспективно в силу неспецифичности клинических проявлений [24–26].

В начале продрома доминируют мягкие негативные симптомы, такие как снижение концентрации внимания, ослабление волевых побуждений, которые сочетаются с неспецифическими симптомами в виде расстройств сна, тревоги, раздражительности. Также на этом этапе часто присутствуют аффективные симптомы, особенно депрессия. Со временем количество и тяжесть этих нарушений экспоненциально

накапливаются, и продромальная стадия завершается появлением отчетливых продуктивных психотических симптомов. По мере нарастания выраженности клинических проявлений усиливается социальная и трудовая несостоятельность пациента: своей максимальной выраженности она достигает с момента начала психоза и плохо поддается обратному развитию даже при его успешном купировании [27].

Для повышения надежности проспективной верификации продрома предлагается наряду с клиническими проявлениями учитывать дополнительные факторы риска и значимые условия развития психоза, что позволит избежать ложноположительных решений о необходимости назначения антипсихотиков. В середине 1990-х годов были предложены критерии для выявления лиц с повышенным риском развития психоза в ближайшем будущем. Эти критерии ультравысокого риска (УВР) основаны на комбинации эпидемиологических данных и известных факторов риска развития психоза и включают в себя [28, 29]:

- возраст от 14 до 30 лет, поскольку в этот период жизни наиболее высок риск развития психотических расстройств, и
- обращение за медицинской помощью, поскольку у молодых людей, которых не беспокоят симптомы и не отмечается связанное с ними снижение социального функционирования, гораздо ниже риск развития тяжелого расстройства в ближайшем будущем, и
- наличие мягких (аттенуированных) продуктивных психотических симптомов, *или*
- наличие в прошлом кратковременных психотических симптомов, разрешившихся спонтанно, *или*
- наличие психотических расстройств у родственников в сочетании с недавно начавшимся ухудшением социального функционирования у обследуемого.

В дальнейшем критерии совершенствовались, и к настоящему времени разработаны и валидизированы в международных исследованиях ряд скрининговых инструментов для диагностики продромальной стадии шизофрении: Комплексная шкала оценки психического состояния, подверженного риску (Comprehensive Assessment of the At-Risk Mental State – CAARMS) [30], Структурированное интервью для выявления продромальных симптомов (Structured Interview for Prodromal Symptoms – SIPS), Шкала продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms – SOPS) [31], Шкала оценки склонности к шизофрении (Schizophrenia Proneness Instrument – SPI) [32]. Первые три шкалы направлены на оценку разнообразных факторов риска, в то время как SPI опирается на широкий спектр симптомов и нейрокогнитивных особенностей пациентов, разделяя продром на ранние и поздние стадии.

В шкале SIPS выделяют три основных критерия УВР или критерии риска развития психоза (COPS – Criteria of psychosis risk): наличие кратковременных психотических симптомов, мягких (аттенуированных) психотических симптомов и генетического риска со снижением социального функционирования. Для диагностики УВР достаточно, чтобы как минимум один из пяти представленных симптомов (необычное содержание мышления / бредовые идеи,

подозрительность / идеи преследования, идеи грандиозности, нарушения восприятия / галлюцинации, дезорганизованная речь) присутствовал у пациента:

- в максимальной степени выраженности хотя бы несколько минут в день хотя бы раз в месяц за последние 3 месяца — синдром кратковременных психотических симптомов, *либо*
- пациент обнаруживал хотя бы один из пяти симптомов в умеренной либо тяжелой, но не достигающей психоза степени выраженности в течение последнего года, при этом степень их выраженности была выше, чем 12 месяцев назад, и они проявлялись не реже одного раза в неделю в течение последнего месяца — синдром ослабленного психоза, *либо*
- пациент соответствовал критериям шизотипического расстройства личности и/или у пациента имелся родственник первой степени родства с психотическим расстройством, а за последний месяц глобальная оценка социального функционирования пациента снизилась минимум на 30 % по сравнению с состоянием 12-месячной давности [33].

Названные шкалы различаются между собой перечнем используемых симптомов и нейрокогнитивных нарушений, но для всех характерна относительно невысокая точность прогноза развития психоза – около 35–40 %. В последнее время в исследованиях наметилась тенденция к резкому снижению точности оценок – до 16 %. Это может быть объяснено как повышением эффективности проводимых ранних вмешательств (истинная профилактика развития психоза), так и включением в исследования большего числа «ложноположительных» пациентов. Повышенный риск манифестации психоза – не единственная причина пристального внимания к пациентам с УВР, поскольку они часто страдают от дистресса, нарушений социального и личностного функционирования и других психических расстройств, что влияет на качество их жизни и служит причиной обращения за помощью [34].

Из трех критериев УВР прогностическое значение в отношении развития психоза имеет только наличие мягких или кратковременных психотических симптомов. Критерий генетического риска и функционального ухудшения не так однозначно связан с риском развития психоза [35–37]. Кроме того, современные диагностические критерии УВР не обладают достаточной специфичностью [38], а группа пациентов с УВР неоднородна, что также влияет на качество прогноза и приводит к сложностям в определении наиболее эффективных вмешательств в продромальном периоде [39], поэтому точная верификация продрома шизофрении по-прежнему оказывается возможной только ретроспективно. Кроме того, критерии УВР в исследованиях применяются только к лицам, обращающимся за помощью к психиатрам. На практике они используются в работе с более широким контингентом (подростки кризисных центров, пациенты соматических больниц, старшеклассники и учащиеся колледжей и др.), что приводит к значительному снижению качества прогноза [40]. Ряд авторов также указывает на слабую сопоставимость различных исследований из-за различий критериев УВР [41].

В связи с неспецифичностью критериев УВР некоторые исследователи предлагают модель плюрипотентного риска развития психических расстройств, предполагающую повышенный риск манифестации различных заболеваний, а не только расстройств шизофренического спектра [42]. Кроме того, для пациентов из группы УВР наиболее корректной контрольной точкой оказалось развитие не только психоза, но и, гораздо чаще, непсихотических расстройств (например, тревожных расстройств и депрессии). Это позволяет более широко сформулировать актуальность раннего вмешательства у лиц из группы УВР: снижение риска развития тяжелого психического расстройства. Также предлагается рассматривать пациентов с УВР как страдающих самодостаточным психическим расстройством: синдромом «мягкого психоза». Как показывают исследования, задержки в предоставлении адекватного лечения более характерны для случаев, когда заболевание начинается в детском или подростковом возрасте (симптомы у подростков могут маскироваться под другие расстройства или распознаваться как выражение подросткового кризиса). В связи с этим для детей и подростков требуются специфические стратегии выявления УВР [37].

Качественным прорывом в повышении точности прогнозирования риска манифестации психоза может стать внедрение в практику разрабатываемого в настоящее время инновационного инструмента, работающего на основе самообучающегося алгоритма (machine learning). Над проектом PRONIA работают более 1700 ученых из пяти стран Европы и из Австралии. Исходя из общепризнанного положения о том, что у 75–90 % пациентов манифестному психозу предшествуют неспецифические ранние симптомы, ученые поставили перед собой амбициозную цель: повысить точность прогноза манифестации психоза до 90 %. Работа над проектом еще не завершена, но предварительные данные выглядят весьма обнадеживающе. Применение разработанных алгоритмов врачами позволяет достичь точности прогноза развития психоза в 73,2 % случаев (специфичность – 84,9 %, чувствительность – 61,5 %); в то время как компьютерная оценка отличалась большей чувствительностью (76,0–88,0 %) при меньшей специфичности (53,5–66,8 %). Объединение компьютерного и врачебного подходов к оценке риска развития психоза позволило добиться его точности на уровне 85,5 % (чувствительность – 84,6 %; специфичность – 86,4 %) при оптимальных расчетных показателях точности в пределах 85,9 % [43, 44].

Вмешательство на стадии продрома

Предположения о благоприятном влиянии на течение и прогноз шизофрении терапевтического вмешательства, предшествующего развитию первого манифестного психоза, высказывались еще до появления антипсихотиков. Пожалуй, наиболее известным является высказывание Henry Stack Sullivan, который предполагал, что «многие начинающиеся случаи можно

остановить до наступления полного разрыва контакта с реальностью и до возникновения необходимости госпитализации. Возможность сдвинуть психоз к более позднему возрасту может привести к более благоприятному течению болезни» [11, 45].

Исследования эффективности лечения пациентов с УВР показывают, что оно позволяет, по крайней мере, отсрочить переход от продромальной стадии к манифестации тяжелого психического расстройства [42], привести к уменьшению выраженности отдельных симптомов, но до сих пор не получено убедительных доказательств того, что оно способно предотвратить наступление манифестной стадии заболевания [46]. В связи с этим важным методологическим ограничением исследований эффективности вмешательств на этапе продрома является необходимость разработки критериев ее оценки у пациентов с УВР. Первичные и вторичные конечные точки должны отличаться от таковых при лечении манифестного психоза. В случае профилактического лечения пациентов с УВР имеется неопределенность относительно целей лечения (ослабление отдельных симптомов, предотвращение или задержка прогрессирования заболевания), отсутствие понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе ранних этапов болезни, а также более низкий порог приемлемого риска лечения [38].

Первые исследования эффективности РВ у пациентов УВР были выполнены с применением антипсихотиков. Неудивительно, что первой такой работой стало исследование Patrick D. McGorry из Австралии – одного из пионеров концепции раннего вмешательства и создателя первой в мире клиники первого психотического эпизода. В этом исследовании сравнивали эффективность комбинации когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и низких доз рисперидона с «обычным» ведением пациента. По завершении первого 6-месячного периода исследования частота развития психоза была значительно ниже в группе пациентов, получавших комбинацию КПТ и антипсихотика. Однако по истечении еще одного 6-месячного периода, во время которого не проводилось вмешательства, а осуществлялось наблюдение за пациентами, различия между группами исчезли. Развитие психозов после отмены лечения отмечалось преимущественно у пациентов, которые плохо соблюдали режим приема рисперидона. В то же время у пациентов, которые соблюдали режим приема антипсихотика, психозы развивались реже даже после отмены лечения. Это исследование впервые показало, что манифестация шизофрении может быть, как минимум, сдвинута во времени (если не полностью предотвращена) в результате специфического вмешательства. Однако сочетание АВП с КПТ не позволило точно установить, какой из компонентов терапии играл ведущую роль [47].

Несколько позже в США было выполнено более сложное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнивали эффективность низких доз оланзапина с плацебо на протяжении 12 месяцев лечения и последующих 12 месяцев наблюдения. Оланзапин про-

демонстрировал превосходство над плацебо в способности предотвращать развитие психоза, которое, однако, не было статистически значимым. Кроме того, прием оланзапина был сопряжен с побочными эффектами, поэтому был сделан вывод о том, что оланзапин уступает рисперидону по соотношению эффективности/безопасности на этапе продрома [48]. В открытом неконтролируемом исследовании 15 пациентов получали лечение гибкими дозами арипипразола (5–30 мг/сут) в течение 8 недель, на фоне которого отмечалось улучшение психического состояния пациентов при минимальном количестве и выраженности побочных эффектов. Не было зарегистрировано ни одного случая манифестации психоза [49]. Аналогичные результаты были получены в 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании амисульприда у 124 пациентов с УВР по сравнению с отсутствием фармакологического вмешательства. На фоне приема гибких доз амисульприда (50–800 мг/сут) к концу исследования отмечалось статистически более значимое уменьшение выраженности продуктивной, негативной и общей психопатологической симптоматики, а также улучшение социального функционирования, чем в контрольной группе [50].

В рамках критической оценки фактов, призванных улучшить терапию шизофрении, ведущим ученым и врачам-психиатрам из США было предложено оценить корректность утверждения «начало терапии в продромальную фазу шизофрении улучшает прогноз» [40]. Врачи высказались значительно более оптимистично, чем эксперты: 81 % практикующих психиатров согласились с данным тезисом полностью либо с незначительными оговорками, в то время как 100 % исследователей отвергли его с незначительными или существенными оговорками. Аргументируя свое решение, эксперты отметили, что точная верификация продрома до сих пор возможна лишь при ретроспективном анализе, однако попытки использования предложенных критериев для прогноза дебюта шизофрении не имеют большого успеха. Невершенство методов диагностики продромальной фазы, а также спорная эффективность назначения антипсихотиков порождают целый ряд юридических и этических проблем такого лечения.

С учетом всех перечисленных ограничений применения антипсихотиков на этапе продрома, неэффективности назначения пациентам с УВР антидепрессантов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [51] оптимальным вмешательством, с точки зрения сочетания пользы и безопасности, является КПТ [42, 52–54]. Вместе с тем в недавно опубликованных результатах метаанализов не было показано убедительных доказательств превосходства КПТ над вмешательством, основанным на потребности, а уровень неопределенности полученных данных в отобранных исследованиях оказался слишком высоким [55]. Некоторые авторы утверждают, что среди всех изучавшихся вмешательств (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, зипразидон, оланзапин, арипипразол, семейная терапия, несколько протоколов КПТ, в том числе в сочетании с рисперидоном) нет ни одного, которое бы превосходило остальные

по эффективности предотвращения риска развития психоза [56, 57].

Крупный метаанализ 2021 года, в котором была продемонстрирована эффективность КПТ для профилактики развития психоза у пациентов с УВР [58], критикуется за методологические ошибки [55]. Тем не менее, несмотря на все ограничения, КПТ считается вмешательством первого выбора для пациентов с УВР, а фармакологические вмешательства приемлемы для пациентов с сопутствующими психическими расстройствами [34]. Это особенно актуально с учетом того, что частота квазипсихотических симптомов в популяции очень высока, поэтому антипсихотики не могут быть показаны всем лицам с подпороговыми психотическими симптомами. Согласно рекомендациям Европейской психиатрической ассоциации, взрослым пациентам следует назначать когнитивно-поведенческую психотерапию в качестве лечения первого выбора. Если психологические вмешательства оказываются неэффективными, их следует дополнять терапией антипсихотиками второго поколения в низких дозах, которые особенно показаны при наличии выраженной прогрессирующей симптоматики и направлены на достижение такой степени стабилизации состояния, которая может поддерживать эффективность психологических вмешательств. Таким образом, какие-либо долгосрочные назначения антипсихотиков с профилактической целью на этапе продрома не рекомендуются. Что касается эффективности психологических и фармакологических вмешательств для детей и подростков младшего возраста, то имеющихся данных недостаточно для обоснованного начала профилактического лечения [59, 60].

Лечение пациентов с первым психотическим эпизодом

Необходимость разработки специальных программ оказания психиатрической помощи для пациентов с впервые в жизни развившимся психозом признана во многих странах мира и обусловлена особыми потребностями данной группы пациентов. Специально разработанные программы раннего вмешательства для пациентов с расстройствами шизофренического спектра обеспечивают мультимодальное лечение, объединяющее психосоциальные и психофармакологические вмешательства, адаптированные для каждого пациента [11]. Важной особенностью пациентов с первым психотическим приступом шизофрении является их высокая чувствительность как к терапевтическому действию антипсихотиков, так и к побочным эффектам. Поэтому на начальных этапах заболевания рекомендуется назначать более низкие дозы препаратов на этапе купирующей терапии в связи с возможностью получить хороший терапевтический эффект при уменьшении риска развития экстрапирамидной симптоматики [61, 62]. В связи с этим оптимальным считается постепенное увеличение дозы антипсихотика, позволяющее определить минимальную эффективную дозировку [14]. Проведенный метаанализ (2176 па-

циентов) показал значимое превосходство специально разработанных программ раннего вмешательства над обычным лечением по всем исследуемым параметрам: выраженности всех симптомов, достижению ремиссии и выздоровления, снижению числа и длительности госпитализаций, улучшению общего функционирования, возвращению к работе и учебе, улучшению качества жизни [63].

Несмотря на успех программ лечения и реабилитации для пациентов с ППЭ, многие авторы указывают на необходимость более дифференцированного подхода к пациентам с ППЭ [3, 64]. Только 20 % пациентов с первым психотическим эпизодом дают полный ответ на фармакотерапию, а большая их часть лишь частично отвечает на назначение антипсихотиков [65], при этом первоначальный ответ на лечение является одним из самых значимых предикторов долгосрочных результатов [66].

Благоприятный результат лечения подразумевает не только купирование продуктивной симптоматики, но и достижение «восстановления» (recovery) – более широкого понятия, которое является многомерным конструктом и включает в себя как клиническое улучшение, так и повышение качества жизни и улучшение социального функционирования пациента. На ранних этапах болезни высокая неопределенность в траектории ее течения создает серьезные сложности для оценки вероятности достижения восстановления и индивидуального прогноза [67, 68]. Риск неполного восстановления у пациентов с ППЭ связан с рядом факторов: значительная ДНП, ранний возраст начала заболевания, выраженный когнитивный дефицит и негативные симптомы, коморбидность с аффективными расстройствами, злоупотребление психоактивными веществами, мужской пол, низкая приверженность терапии [68]. Однако некоторые из перечисленных факторов могут быть модифицируемыми. Результаты 10-летнего проспективного исследования показывают, что прекращение употребления каннабиса благоприятно сказывается на долгосрочных результатах лечения. Кроме того, отказ от каннабиса на ранних этапах может отсрочить и даже предотвратить развитие заболевания [69].

Социальные факторы связаны как с развитием первого эпизода психоза, так и с восстановлением пациентов. В связи с этим обсуждаются социальные интервенции, такие как вмешательства, направленные на снижение враждебной атмосферы в семье пациента [3]. В качестве перспективного метода воздействия на неблагоприятные социальные факторы ряд исследователей разрабатывают стратегии управления «городским стрессом» [70].

В связи с особым значением раннего периода заболевания актуальной является проблема упущенных возможностей повлиять на течение заболевания на этапе ППЭ. В связи с этим обсуждается целесообразность своевременного назначения противорезистентного лечения клозапином пациентам, которым были проведены два курса безуспешного лечения различными антипсихотиками [3]. В ряде исследований показана эффективность психотерапевтических вмешательств (SRT – social recovery therapy) для повышения социальной адаптации и снижения риска

инвалидности у пациентов с формирующейся лекарственной резистентностью (в том числе в результате низкой приверженности фармакотерапии) [71, 72].

Другим способом улучшения отдаленных исходов заболевания и повышения вероятности достижения восстановления при шизофрении является своевременное назначение пролонгированных внутримышечных антипсихотиков второго поколения (АВП). Данная группа препаратов традиционно воспринимается в качестве средства первого выбора для пациентов с низкой приверженностью лечению, получающих психиатрическую помощь в амбулаторных условиях [73, 74]. Тем не менее имеются убедительные данные в пользу как можно более раннего использования пролонгированных внутримышечных АВП, а также попытки разработки критериев назначения максимальных доз антипсихотиков, комбинированной антипсихотической терапии и назначения пролонгированных форм антипсихотиков пациентам с первым психотическим эпизодом [75].

Широкие возможности для успешного применения на всех этапах лечения шизофрении, в том числе критически значимых, открывает антипсихотик палиперидон, выпускаемый в трех лекарственных формах: капсулы контролируемого высвобождения для перорального приема [76], палиперидона пальмитат для внутримышечного введения с частотой 1 раз в месяц (ПП-1М) [77] и палиперидона пальмитат для внутримышечного введения с частотой 1 раз в 3 месяца (ПП-3М) [78]. Отличительной особенностью палиперидона является возможность его применения на этапе ППЭ не только в форме капсул для перорального приема, но и в виде ПП-1М. Это связано с тем, что лечение ПП начинается с инициальной дозы, исключающей необходимость параллельного назначения терапии прикрытия пероральным антипсихотиком. Перевод пациентов с обострением на ПП в гибкой дозировке 50–150 мг после неудачной терапии пероральными антипсихотиками позволил добиться 30%-ной редукции симптоматики у 66,7 % обследованных и 50%-ной редукции – у 43,5 %. Терапия ПП ассоциировалась со значимым улучшением и по другим показателям: хорошее самочувствие, удовлетворенность лечением, улучшение нарушенных болезнью активности и социального функционирования. При этом ПП хорошо переносился и после его назначения уменьшалась выраженность экстрапирамидной симптоматики, развившейся на фоне приема других антипсихотиков [79]. Кроме того, была доказана эффективность трех доз (50, 100 и 150 мг) месячного пролонга палиперидона в купировании тяжелых обострений при шизофрении. Инициация терапии путем введения 150 мг ПП (или плацебо) в дельтовидную мышцу с повторной инъекцией на 8-й день и последующими введениями препарата 1 раз в месяц позволяет быстро достичь стабильного терапевтического уровня палиперидона в плазме крови. Поэтому терапия ПП была эффективной во всем диапазоне доз и хорошо переносилась [80].

Палиперидон, как и другие антипсихотики, проявляет более высокую эффективность при назначении на ранних сроках заболевания. Исходя из данного

правила было проведено сравнение эффективности и безопасности ПП в виде месячного пролонга (ПП-1) у пациентов с недавно установленным диагнозом шизофрении (до трех лет включительно) и длительно болеющих (более трех лет). У всех включенных в исследование пациентов предварительно добивались стабилизации состояния с помощью пероральной лекарственной формы палиперидона, с последующим переводом на ПП-1. Респонс (20 % и более редукция симптоматики) был достигнут у 71,4 % пациентов, болеющих менее трех лет, и у 59,2 % длительно болеющих. Улучшение состояния по шкале PANSS (подшкалы продуктивных, негативных и общепсихопатологических симптомов, фактор Мардера) и доля пациентов с высоким уровнем социального и личностного функционирования по шкале PSP были значимо выше в группе пациентов с недавно установленным диагнозом [81].

Поскольку конечной целью раннего вмешательства является улучшение отдаленных исходов заболевания или, в современной парадигме, достижение восстановления, целесообразным является своевременный перевод пациентов с ПП-1М на ПП-3М. Исследования показывают, что замена антипсихотика лекарственной формой большей длительности действия позволяет не только сохранить раннее достигнутое улучшения, но и способствует более эффективной профилактике рецидивов [82]. После 12-месячного курса терапии ПП-3М у пациентов, чье состояние было стабилизировано с помощью ПП-1М, приверженность лечению сохранили 95,4 % пациентов, симптоматической ремиссии к концу исследования достигли 56,8 % пациентов, а симптоматической и функциональной – 31,8 %. При этом количество пациентов, нуждающихся в госпитализации, снизилось с 13,5 % в предыдущие 12 месяцев на ПП-1 до 4,6 % на ПП-3 [83]. Плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости ПП-3М у пациентов, предварительно получавших ПП-1М, подтвердило гораздо большую продолжительность периода времени до развития обострения на фоне назначения ПП-3М. Таким образом, назначение трехмесячной формы ПП 4 раза в год значимо увеличивает длительность ремиссии. ПП-3М хорошо переносится и имеет более благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению с другими формами палиперидона [84].

Заключение

На сегодняшний день концепция РВ в узком смысле, ограниченном периодом болезни до развития манифестного психоза, остается недостаточно разработанной и нуждается в дальнейшем изучении. Точность критериев и инструментов прогноза развития психотических состояний у пациентов из группы УВР недостаточно высока, хотя в данном направлении наметился прогресс. Тем не менее расширенное понимание периода РВ, включающего в себя ППЭ, позволило переосмыслить ключевые принципы оказания психиатрической помощи данной группе пациентов. Важными результатами научных исследований, выполненных в данном направлении, стали

концептуализация ключевых понятий (например, длительность нелеченого психоза), а также определение краткосрочных и долгосрочных целей терапии: максимально полное купирование психопатологической симптоматики, длительное поддержание ремиссии, курс на достижение восстановления.

Ограниченная эффективность антипсихотиков на этапе продрома и принципиальная невозможность оценить их способность предотвращать развитие психоза в рамках существующей парадигмы актуализировала необходимость изучения возможностей психотерапевтических и психосоциальных вмешательств, что стало удачной моделью валидации биопсихосоциальной теории развития шизофре-

нии. Несмотря на чрезвычайно высокую значимость раннего периода заболевания (продром + ППЭ), он не может рассматриваться в отрыве от всей траектории развития шизофрении, что определяет необходимость соблюдения преемственности терапии и открывает широкие возможности для применения пролонгированных внутримышечных антипсихотиков второго поколения. Исследователи признают необходимость дальнейших усилий, направленных на разработку и внедрение в практику программ ранней превенции психических расстройств, целью которых является возможное предотвращение или отсрочка манифестации психоза, что особенно важно для молодых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Nasrallah H.A., Smeltzer D.J. Contemporary diagnosis and management of the patient with schizophrenia. – 2nd ed. – Newtown, PA: Handbooks in Health Care Co., 2011.
- Smulevich A.B. Negativnye rasstroystva v psikhopatologicheskom prostranstve shizofrenii. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 248 с.
- Griffiths S.L., Birchwood M. A synthetic literature review on the management of emerging treatment resistance in first episode psychosis: can we move towards precision intervention and individualised care? // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – Vol. 56 (12). – Art. 638. – DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina56120638>
- McGorry P.D., Mei C. Early intervention in youth mental health: progress and future directions // *Evid Based Ment Health*. – 2018. – Vol. 21 (4). – Pp. 182–184. – DOI: <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300060>
- Engstrom E.J., Weber M.M. The directions of psychiatric research by Emil Kraepelin. 1887 // *Hist Psychiatry*. – 2005. – Vol. 16 (63 Pt. 3). – Pp. 345–364. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0957154X05056763>
- Heckers S., Kendler K.S. The evolution of Kraepelin's nosological principles // *World Psychiatry*. – 2020. – Vol. 19 (3). – Pp. 381–388. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20774>
- Bleuler M. The long-term course of the schizophrenic psychoses // *Psychological Medicine*. – 1974. – Vol. 4 (3). – Pp. 244–254. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291700042926>
- Huber G., Gross G., Schüttler R., Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients // *Schizophr Bull*. – 1980. – Vol. 6 (4). – Pp. 592–605. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/6.4.592>
- Ciampi L. Is there really a schizophrenia? The long-term course of psychotic phenomena // *Br J Psychiatry*. – 1984. – Vol. 145. – Pp. 636–640. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.145.6.636>
- Gaebel W. (ed.). Schizophrenia: current science and clinical practice. – 2011. – DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470978672>
- Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь) / Под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. – 544 с.
- Усов Г.М., Шеевлева К.П. Эволюция подходов к купирующей терапии антипсихотиками первого в жизни психоза при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра (20-летнее ретроспективное исследование // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 55–61.
- Усов Г.М. Антипсихотики второго поколения в купирующей и профилактической терапии шизофрении: критический анализ научных данных // *Современная терапия психических расстройств*. – 2020. – № 4. – С. 28–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.94.92.004>
- Шизофрения. Клинические рекомендации / Российское общество психиатров. – Москва, 2019. – 133 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2 (дата обращения 12.02.2023).
- Murru A., Carpiniello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review // *Neurosci Lett*. – 2018. – Vol. 669. – Pp. 59–67. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.003>
- Penttilä M., Jääskeläinen E., Hirvonen N., Isohanni M., Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 205 (2). – Pp. 88–94. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.127753>
- Takeuchi H., Siu C., Remington G. et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second- episode schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44. – Pp. 1036–1042.
- Goff D.C., Zeng B., Ardekani B.A. et al. Association of hippocampal atrophy with duration of untreated psychosis and molecular biomarkers during initial antipsychotic treatment of first-episode psychosis // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75. – Pp. 370–378.
- Nasrallah H.A., Smeltzer D.J. Contemporary diagnosis and management of the patient with schizophrenia. – 2nd ed. – Newtown, PA: Handbooks in Health Care Co., 2011.
- Smulevich A.B. Negativnye rasstroystva v psikhopatologicheskom prostranstve shizofrenii. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 248 с.
- Griffiths S.L., Birchwood M. A synthetic literature review on the management of emerging treatment resistance in first episode psychosis: can we move towards precision intervention and individualised care? // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – Vol. 56 (12). – Art. 638. – DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina56120638>
- McGorry P.D., Mei C. Early intervention in youth mental health: progress and future directions // *Evid Based Ment Health*. – 2018. – Vol. 21 (4). – Pp. 182–184. – DOI: <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300060>
- Engstrom E.J., Weber M.M. The directions of psychiatric research by Emil Kraepelin. 1887 // *Hist Psychiatry*. – 2005. – Vol. 16 (63 Pt. 3). – Pp. 345–364. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0957154X05056763>
- Heckers S., Kendler K.S. The evolution of Kraepelin's nosological principles // *World Psychiatry*. – 2020. – Vol. 19 (3). – Pp. 381–388. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20774>
- Bleuler M. The long-term course of the schizophrenic psychoses // *Psychological Medicine*. – 1974. – Vol. 4 (3). – Pp. 244–254. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291700042926>
- Huber G., Gross G., Schüttler R., Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients // *Schizophr Bull*. – 1980. – Vol. 6 (4). – Pp. 592–605. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/6.4.592>
- Ciampi L. Is there really a schizophrenia? The long-term course of psychotic phenomena // *Br J Psychiatry*. – 1984. – Vol. 145. – Pp. 636–640. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.145.6.636>
- Gaebel W. (ed.). Schizophrenia: current science and clinical practice. – 2011. – DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470978672>
- Pervyy psikhoticheskii epizod (problemy i psikiatricheskaya pomoshch') / Pod red. I.Ya. Gurovicha, A.B. Shmuklera. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. – 544 с.
- Usov G.M., Sheveleva K.P. Evolyutsiya podkhodov k kupiruyushchei terapii antipsikhotikami pervogo v zhizni psikhoza pri shizofrenii i rasstroistvakh shizofrenicheskogo spektra (20-letnee retrospektivnoe issledovanie // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 55–61.
- Usov G.M. Antipsikhotiki vtorogo pokoleniya v kupiruyushchei i profilakticheskoi terapii shizofrenii: kriticheskii analiz nauchnykh dannykh // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. – 2020. – № 4. – С. 28–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.94.92.004>
- Shizofreniya. Klinicheskie rekomendatsii / Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov. – Moskva, 2019. – 133 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2 (data obrashcheniya 12.02.2023).
- Murru A., Carpiniello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review // *Neurosci Lett*. – 2018. – Vol. 669. – Pp. 59–67. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.003>
- Penttilä M., Jääskeläinen E., Hirvonen N., Isohanni M., Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 205 (2). – Pp. 88–94. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.127753>
- Takeuchi H., Siu C., Remington G. et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second- episode schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44. – Pp. 1036–1042.
- Goff D.C., Zeng B., Ardekani B.A. et al. Association of hippocampal atrophy with duration of untreated psychosis and molecular biomarkers during initial antipsychotic treatment of first-episode psychosis // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75. – Pp. 370–378.

19. Maximo J.O., Nelson E.A., Armstrong W.P. et al. Duration of untreated psychosis correlates with brain connectivity and morphology in medication-naïve patients with first-episode psychosis // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. – 2020. – Vol. 5. – Pp. 231–238.
20. Bora E., Yalincetin B., Akdede B.B., Alptekin K. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis // *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 193. – Pp. 3–10. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.021>
21. Allott K., Fraguas D., Bartholomeusz C.F. et al. Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis // *Psychol Med*. – 2018. – Vol. 48 (10). – Pp. 1592–1607. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717003002>
22. Jonas K.G., Fochtmann L.J., Perlman G. et al. Lead-time bias confounds association between duration of untreated psychosis and illness course in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (4). – Pp. 327–334. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030324>
23. Yung A.R., Phillips L.J., McGorry P.D. et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 1998. – Suppl. 172. – Pp. 14–20.
24. Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia // *Schizophr Res*. – 1997. – Vol. 28. – Pp. 177–185.
25. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J. The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 771–790.
26. Yung A.R., Phillips L.J., McGorry P.D. Treating schizophrenia in the prodromal phase. – London: Taylor and Francis, 2004.
27. Hafner H., Maurer K., Löffler W. et al. Modelling the early course of schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 325–34.
28. Yung A.R., McGorry P.D. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects // *Aust N Z J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 30. – Pp. 587–599.
29. Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P. et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group // *Schizophr Res*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 21–32.
30. Yung A.R., Yuen H.P., McGorry P.D., Phillips L.J., Kelly D., Dell'Olivo M. et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 39. – Pp. 964–971.
31. Miller T.J., McGlashan T.H., Rosen J.L., Cadenhead K., Cannon T., Ventura J. et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: Predictive validity, interrater reliability, and training to reliability // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 703–715.
32. Schultze-Lutter F., Addington J., Ruhrmann S., Klosterkötter J. Schizophrenia Proneness Instrument. Adult version. – Rome: Giovanni Fioriti, 2007.
33. McGlashan T.H., Walsh B.C., Woods S.W. The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up. – Oxford: Oxford University Press, 2010.
34. Lavan O., Apter A., Benaroya-Milshtein N., Fennig S. Selective PP2A Enhancement through Biased Heterotrimer Stabilization // *Harefuah*. – Vol. 2021. – Pp. 160 (2). – Pp. 104–109.
35. Schultze-Lutter F., Michel C., Schmidt S.J. et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses // *Eur Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30 (3). – Pp. 405–416. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>
36. Fusar-Poli P., Cappucciati M., Borgwardt S. et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: A meta-analytical stratification // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73 (2). – Pp. 113–120. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2324>
37. Schultze-Lutter F., Walger P., Francini M. et al. Clinical high-risk criteria of psychosis in 8-17-year-old community subjects and inpatients not suspected of developing psychosis // *World J Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12 (3). – Pp. 425–449. – DOI: <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i3.425>
38. Lieberman J.A., Small S.A., Girgis R.R. Early Detection and Preventive Intervention in Schizophrenia: From Fantasy to Reality // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (10). – Pp. 794–810. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19080865>
39. McGorry P.D., Mei C., Hartmann J., Yung A.R., Nelson B. Intervention strategies for ultra-high risk for psychosis: Progress in delaying the onset and reducing the impact of first-episode psychosis // *Schizophr Res*. – 2021. – Vol. 228. – Pp. 344–356. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.026>
40. Nasrallah H.A., Keshavan M.S., Benes F.M. et al. Proceedings and data from The Schizophrenia Summit: a critical appraisal to improve the management of Schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, suppl. 1. – Pp. 4–46.
41. Schultze-Lutter F., Schimmelmann B.G., Ruhrmann S., Michel C. 'A rose is a rose is a rose', but at-risk criteria differ // *Psychopathology*. – 2013. – Vol. 46 (2). – Pp. 75–87. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339208>
42. Nelson B., McGorry P. The prodrome of psychotic disorders: identification, prediction, and Preventive treatment [published correction appears in *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. – 2020. – Vol. 29 (2). – P. xi] // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. – 2020. – Vol. 29 (1). – Pp. 57–69. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.001>
19. Maximo J.O., Nelson E.A., Armstrong W.P. et al. Duration of untreated psychosis correlates with brain connectivity and morphology in medication-naïve patients with first-episode psychosis // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. – 2020. – Vol. 5. – Pp. 231–238.
20. Bora E., Yalincetin B., Akdede B.B., Alptekin K. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis // *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 193. – Pp. 3–10. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.021>
21. Allott K., Fraguas D., Bartholomeusz C.F. et al. Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis // *Psychol Med*. – 2018. – Vol. 48 (10). – Pp. 1592–1607. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717003002>
22. Jonas K.G., Fochtmann L.J., Perlman G. et al. Lead-time bias confounds association between duration of untreated psychosis and illness course in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (4). – Pp. 327–334. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030324>
23. Yung A.R., Phillips L.J., McGorry P.D. et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 1998. – Suppl. 172. – Pp. 14–20.
24. Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia // *Schizophr Res*. – 1997. – Vol. 28. – Pp. 177–185.
25. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J. The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 771–790.
26. Yung A.R., Phillips L.J., McGorry P.D. Treating schizophrenia in the prodromal phase. – London: Taylor and Francis, 2004.
27. Hafner H., Maurer K., Löffler W. et al. Modelling the early course of schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 325–34.
28. Yung A.R., McGorry P.D. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects // *Aust N Z J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 30. – Pp. 587–599.
29. Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P. et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group // *Schizophr Res*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 21–32.
30. Yung A.R., Yuen H.P., McGorry P.D., Phillips L.J., Kelly D., Dell'Olivo M. et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 39. – Pp. 964–971.
31. Miller T.J., McGlashan T.H., Rosen J.L., Cadenhead K., Cannon T., Ventura J. et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: Predictive validity, interrater reliability, and training to reliability // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 703–715.
32. Schultze-Lutter F., Addington J., Ruhrmann S., Klosterkötter J. Schizophrenia Proneness Instrument. Adult version. – Rome: Giovanni Fioriti, 2007.
33. McGlashan T.H., Walsh B.C., Woods S.W. The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up. – Oxford: Oxford University Press, 2010.
34. Lavan O., Apter A., Benaroya-Milshtein N., Fennig S. Selective PP2A Enhancement through Biased Heterotrimer Stabilization // *Harefuah*. – Vol. 2021. – Pp. 160 (2). – Pp. 104–109.
35. Schultze-Lutter F., Michel C., Schmidt S.J. et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses // *Eur Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30 (3). – Pp. 405–416. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>
36. Fusar-Poli P., Cappucciati M., Borgwardt S. et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: A meta-analytical stratification // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73 (2). – Pp. 113–120. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2324>
37. Schultze-Lutter F., Walger P., Francini M. et al. Clinical high-risk criteria of psychosis in 8-17-year-old community subjects and inpatients not suspected of developing psychosis // *World J Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12 (3). – Pp. 425–449. – DOI: <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i3.425>
38. Lieberman J.A., Small S.A., Girgis R.R. Early Detection and Preventive Intervention in Schizophrenia: From Fantasy to Reality // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (10). – Pp. 794–810. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19080865>
39. McGorry P.D., Mei C., Hartmann J., Yung A.R., Nelson B. Intervention strategies for ultra-high risk for psychosis: Progress in delaying the onset and reducing the impact of first-episode psychosis // *Schizophr Res*. – 2021. – Vol. 228. – Pp. 344–356. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.026>
40. Nasrallah H.A., Keshavan M.S., Benes F.M. et al. Proceedings and data from The Schizophrenia Summit: a critical appraisal to improve the management of Schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, suppl. 1. – Pp. 4–46.
41. Schultze-Lutter F., Schimmelmann B.G., Ruhrmann S., Michel C. 'A rose is a rose is a rose', but at-risk criteria differ // *Psychopathology*. – 2013. – Vol. 46 (2). – Pp. 75–87. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339208>
42. Nelson B., McGorry P. The prodrome of psychotic disorders: identification, prediction, and Preventive treatment [published correction appears in *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. – 2020. – Vol. 29 (2). – P. xi] // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. – 2020. – Vol. 29 (1). – Pp. 57–69. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.001>

43. Fusar-Poli P., Salazar de Pablo G., Correll C.U. et al. Prevention of psychosis: Advances in detection, prognosis, and intervention // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – Vol. 77 (7). – Pp. 755–765. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4779>
44. Koutsouleris N., Dwyer D.B., Degenhardt F. et al. Multimodal machine learning workflows for prediction of psychosis in patients with clinical high-risk syndromes and recent-onset depression // *JAMA Psychiatry*. – 2021. – Vol. 78 (2). – Pp. 195–209. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3604>
45. Sullivan H.S. The onset of schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 1927. – Vol. 6. – Pp. 105–134.
46. Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Эффективность и целесообразность превентивной терапии психозов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2019. – № 119 (8). – С. 108–112. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119081108>
47. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P., Francey S., Cosgrave E.M. et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59. – Pp. 921–928.
48. McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D., Addington J., Miller T., Woods S.W. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – Pp. 790–799.
49. Woods S.W., Tully E.M., Walsh B.C., Hawkins K.A., Callahan J.L., Cohen S.J. et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: an open-label pilot study // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Suppl. 51. – Pp. s96–s101.
50. Ruhrmann S., Bechdorf A., Kuhn K.U., Wagner M., Schultze-Lutter F., Janssen B. et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 51. – Pp. s88–s95.
51. Van der Gaag M., Smit F., Bechdorf A. et al. Preventing a first episode of psychosis: Meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 149 (1–3). – Pp. 56–62. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.004>
52. Ising H.K., Smit F., Veling W. et al. Cost-effectiveness of preventing first-episode psychosis in ultra-high-risk subjects: multi-centre randomized controlled trial // *Psychol Med*. – 2015. – Vol. 45 (7). – Pp. 1435–1446. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291714002530>
53. Van der Gaag M., van den Berg D., Ising H. CBT in the prevention of psychosis and other severe mental disorders in patients with an at-risk mental state: A review and proposed next steps // *Schizophr Res*. – 2019. – Vol. 203. – Pp. 88–93. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.018>
54. Mei C., van der Gaag M., Nelson B. et al. Preventive interventions for individuals at ultra-high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis // *Clin Psychol Rev*. – 2021. – Vol. 86. – Art. 102005. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102005>
55. Fusar-Poli P., Radua J., Davies C., Jauhar S. Overoptimistic literature and methodological biases favoring cognitive behavioral therapy for the prevention of psychosis // *Schizophr Bull*. – 2022. – Vol. 48 (1). – Pp. 1–3. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab129>
56. Davies C., Cipriani A., Ioannidis J.P.A. et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 196–209. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20526>
57. Bosnjak Kuharic D., Kekin I., Hew J., Rojnic Kuzman M., Puljak L. Interventions for prodromal stage of psychosis // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol. 11. – CD012236. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012236.pub2>
58. Zheng Y., Xu T., Zhu Y. et al. Cognitive behavioral therapy for prodromal stage of psychosis—outcomes for transition, functioning, distress, and quality of life: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Bull*. – 2022. – Vol. 48 (1). – Pp. 8–19. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab044>
59. Michel C., Toffel E., Schmidt S.J. et al. Détection et traitement précoce des sujets à haut risque clinique de psychose: définitions et recommandations [Detection and early treatment of subjects at high risk of clinical psychosis: Definitions and recommendations] // *Encephale*. – 2017. – Vol. 43 (3). – Pp. 292–297. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.01.005>
60. Schmidt S.J., Schultze-Lutter F., Schimmelmann B.G. et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses // *Eur Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30 (3). – Pp. 388–404. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.013>
61. Шмуклер А.Б. Шизофрения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176 с.
62. Усов Г.М., Шевелева К.П. Эволюция подходов к купирующей терапии антипсихотиками первого в жизни психоза при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра (20-летнее ретроспективное исследование) // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 55–61.
63. Correll C.U., Galling B., Pawar A. et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75 (6). – Pp. 555–565. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0623>
43. Fusar-Poli P., Salazar de Pablo G., Correll C.U. et al. Prevention of psychosis: Advances in detection, prognosis, and intervention // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – Vol. 77 (7). – Pp. 755–765. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4779>
44. Koutsouleris N., Dwyer D.B., Degenhardt F. et al. Multimodal machine learning workflows for prediction of psychosis in patients with clinical high-risk syndromes and recent-onset depression // *JAMA Psychiatry*. – 2021. – Vol. 78 (2). – Pp. 195–209. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3604>
45. Sullivan H.S. The onset of schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 1927. – Vol. 6. – Pp. 105–134.
46. Dorofeikova M.V., Petrova N.N. Effektivnost' i tselesoobraznost' preventivnoi terapii psikhovozov // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2019. – № 119 (8). – С. 108–112. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119081108>
47. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P., Francey S., Cosgrave E.M. et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59. – Pp. 921–928.
48. McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D., Addington J., Miller T., Woods S.W. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – Pp. 790–799.
49. Woods S.W., Tully E.M., Walsh B.C., Hawkins K.A., Callahan J.L., Cohen S.J. et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: an open-label pilot study // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Suppl. 51. – Pp. s96–s101.
50. Ruhrmann S., Bechdorf A., Kuhn K.U., Wagner M., Schultze-Lutter F., Janssen B. et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 51. – Pp. s88–s95.
51. Van der Gaag M., Smit F., Bechdorf A. et al. Preventing a first episode of psychosis: Meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 149 (1–3). – Pp. 56–62. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.004>
52. Ising H.K., Smit F., Veling W. et al. Cost-effectiveness of preventing first-episode psychosis in ultra-high-risk subjects: multi-centre randomized controlled trial // *Psychol Med*. – 2015. – Vol. 45 (7). – Pp. 1435–1446. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291714002530>
53. Van der Gaag M., van den Berg D., Ising H. CBT in the prevention of psychosis and other severe mental disorders in patients with an at-risk mental state: A review and proposed next steps // *Schizophr Res*. – 2019. – Vol. 203. – Pp. 88–93. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.018>
54. Mei C., van der Gaag M., Nelson B. et al. Preventive interventions for individuals at ultra-high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis // *Clin Psychol Rev*. – 2021. – Vol. 86. – Art. 102005. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102005>
55. Fusar-Poli P., Radua J., Davies C., Jauhar S. Overoptimistic literature and methodological biases favoring cognitive behavioral therapy for the prevention of psychosis // *Schizophr Bull*. – 2022. – Vol. 48 (1). – Pp. 1–3. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab129>
56. Davies C., Cipriani A., Ioannidis J.P.A. et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 196–209. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20526>
57. Bosnjak Kuharic D., Kekin I., Hew J., Rojnic Kuzman M., Puljak L. Interventions for prodromal stage of psychosis // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol. 11. – CD012236. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012236.pub2>
58. Zheng Y., Xu T., Zhu Y. et al. Cognitive behavioral therapy for prodromal stage of psychosis—outcomes for transition, functioning, distress, and quality of life: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Bull*. – 2022. – Vol. 48 (1). – Pp. 8–19. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab044>
59. Michel C., Toffel E., Schmidt S.J. et al. Détection et traitement précoce des sujets à haut risque clinique de psychose: définitions et recommandations [Detection and early treatment of subjects at high risk of clinical psychosis: Definitions and recommendations] // *Encephale*. – 2017. – Vol. 43 (3). – Pp. 292–297. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.01.005>
60. Schmidt S.J., Schultze-Lutter F., Schimmelmann B.G. et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses // *Eur Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30 (3). – Pp. 388–404. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.013>
61. Shmukler A.B. Shizofreniya. – М.: GEOTAR-Media, 2017. – 176 с.
62. Usov G.M., Sheveleva K.P. Evolyutsiya podkhodov k kupiruyushchei terapii antipsikhotikami pervogo v zhizni psikhoha pri shizofrenii i rasstroistvakh shizofrenicheskogo spektra (20-letnee retrospektivnoe issledovanie) // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 55–61.
63. Correll C.U., Galling B., Pawar A. et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75 (6). – Pp. 555–565. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0623>

64. Albert N., Weibell M.A. The outcome of early intervention in first episode psychosis // *Int Rev Psychiatry*. – 2019. – Vol. 31 (5–6). – Pp. 413–424. – DOI: <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1643703>
65. Kern D.M., Cepeda M.S., Defalco F., Etropolski M. Treatment patterns and sequences of pharmacotherapy for patients diagnosed with depression in the United States: 2014 through 2019 // *BMC Psychiatry*. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 4. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2418-7>
66. Demjaha A., Lappin J.M., Stahl D. et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: Prevalence, subtypes and predictors // *Psychol Med*. – 2017. – Vol. 47 (11). – Pp. 1981–1989. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000435>
67. Power P. Outcome and recovery in first-episode psychosis // *Br J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 211 (6). – Pp. 331–333. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.205492>
68. Griffiths S.L., Lalouis P.A., Wood S.J., Upthegrove R. Heterogeneity in treatment outcomes and incomplete recovery in first episode psychosis: does one size fit all? // *Transl Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12 (1). – Art. 485. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02256-7>
69. Setién-Suero E., Neergaard K., Ortiz-García de la Foz V. et al. Stopping cannabis use benefits outcome in psychosis: findings from 10-year follow-up study in the PAFIP-cohort // *Acta Psychiatr Scand*. – 2019. – Vol. 140 (4). – Pp. 349–359. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13081>
70. Baumann P.S., Söderström O., Abrahamyan Empson L. et al. Urban remediation: A new recovery-oriented strategy to manage urban stress after first-episode psychosis // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 2020. – Vol. 55 (3). – Pp. 273–283. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01795-7>
71. Fowler D., Hodgekins J., French P. et al. Social recovery therapy in combination with early intervention services for enhancement of social recovery in patients with first-episode psychosis (SUPEREDEN3): A single-blind, randomised controlled trial // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5 (1). – Pp. 41–50. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30476-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30476-5)
72. Morrison A.P., Pyle M., Gumley A. et al. Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5 (8). – Pp. 633–643. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30184-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30184-6)
73. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
74. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток/Запад, 1996. – 288 с.
75. Gardner K.N., Nasrallah H.A. Managing first-episode psychosis: Rationale and evidence for nonstandard first-line treatments for schizophrenia // *Current Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14 (7). – Pp. 33, 38–45.
76. Инструкция по медицинскому применению препарата Инвега, РУ ЛСР-001646/07.
77. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксеплион, РУ ЛСР-009014/10
78. Инструкция по медицинскому применению препарата Тревикта, РУ ЛП-003861.
79. Hargarter L., Cherubin P., Bergmans P. et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 58. – Pp. 1–7.
80. Pandina G.J., Lindenmayer J.-P., Lull J. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of Paliperidone Palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 30, no. 3. – Pp. 235–244.
81. Hargarter L., Bergmans P., Cherubin P. et al. Once-monthly paliperidone palmitate in recently diagnosed and chronic non-acute patients with schizophrenia // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 17 (8). – Pp. 1043–1053. – DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1174692>
82. Savitz A.J., Xu H., Gopal S. et al. Efficacy and safety of Paliperidone Palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: A randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 1–14. – DOI: <https://doi.org/doi:10.1093/ijnp/pyw018>
83. Garcia-Portilla M.P., Llorca P.-M., Maina G. et al. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2020. – Vol. 10. – Pp. 1–20. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320926347>
84. Berwaerts J., Liu Y., Gopal S. et al. Efficacy and safety of the 3-month formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for relapse prevention of schizophrenia. A randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72 (8). – Pp. 830–839. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0241>
64. Albert N., Weibell M.A. The outcome of early intervention in first episode psychosis // *Int Rev Psychiatry*. – 2019. – Vol. 31 (5–6). – Pp. 413–424. – DOI: <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1643703>
65. Kern D.M., Cepeda M.S., Defalco F., Etropolski M. Treatment patterns and sequences of pharmacotherapy for patients diagnosed with depression in the United States: 2014 through 2019 // *BMC Psychiatry*. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 4. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2418-7>
66. Demjaha A., Lappin J.M., Stahl D. et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: Prevalence, subtypes and predictors // *Psychol Med*. – 2017. – Vol. 47 (11). – Pp. 1981–1989. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000435>
67. Power P. Outcome and recovery in first-episode psychosis // *Br J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 211 (6). – Pp. 331–333. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.205492>
68. Griffiths S.L., Lalouis P.A., Wood S.J., Upthegrove R. Heterogeneity in treatment outcomes and incomplete recovery in first episode psychosis: does one size fit all? // *Transl Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12 (1). – Art. 485. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02256-7>
69. Setién-Suero E., Neergaard K., Ortiz-García de la Foz V. et al. Stopping cannabis use benefits outcome in psychosis: findings from 10-year follow-up study in the PAFIP-cohort // *Acta Psychiatr Scand*. – 2019. – Vol. 140 (4). – Pp. 349–359. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13081>
70. Baumann P.S., Söderström O., Abrahamyan Empson L. et al. Urban remediation: A new recovery-oriented strategy to manage urban stress after first-episode psychosis // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 2020. – Vol. 55 (3). – Pp. 273–283. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01795-7>
71. Fowler D., Hodgekins J., French P. et al. Social recovery therapy in combination with early intervention services for enhancement of social recovery in patients with first-episode psychosis (SUPEREDEN3): A single-blind, randomised controlled trial // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5 (1). – Pp. 41–50. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30476-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30476-5)
72. Morrison A.P., Pyle M., Gumley A. et al. Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5 (8). – Pp. 633–643. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30184-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30184-6)
73. Avrutskii G.Ya., Neduva A.A. Lechenie psikhicheski bol'nykh. – 2-e izd. – M.: Meditsina, 1988. – 528 s.
74. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok/Zapad, 1996. – 288 s.
75. Gardner K.N., Nasrallah H.A. Managing first-episode psychosis: Rationale and evidence for nonstandard first-line treatments for schizophrenia // *Current Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14 (7). – Pp. 33, 38–45.
76. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Invega, RU LSR-001646/07.
77. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Kseplion, RU LSR-009014/10.
78. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Trevikta, RU LP-003861.
79. Hargarter L., Cherubin P., Bergmans P. et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 58. – Pp. 1–7.
80. Pandina G.J., Lindenmayer J.-P., Lull J. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of Paliperidone Palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 30, no. 3. – Pp. 235–244.
81. Hargarter L., Bergmans P., Cherubin P. et al. Once-monthly paliperidone palmitate in recently diagnosed and chronic non-acute patients with schizophrenia // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 17 (8). – Pp. 1043–1053. – DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1174692>
82. Savitz A.J., Xu H., Gopal S. et al. Efficacy and safety of Paliperidone Palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: A randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 1–14. – DOI: <https://doi.org/doi:10.1093/ijnp/pyw018>
83. Garcia-Portilla M.P., Llorca P.-M., Maina G. et al. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2020. – Vol. 10. – Pp. 1–20. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320926347>
84. Berwaerts J., Liu Y., Gopal S. et al. Efficacy and safety of the 3-month formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for relapse prevention of schizophrenia. A randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72 (8). – Pp. 830–839. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0241>

Потенциальная роль антипсихотиков третьего поколения в снижении зависимости у пациентов с биполярным расстройством

А.Р. Асадуллин^{1,2,3}, К.А. Гасенко⁴

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Республика Башкортостан

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Республиканский клинический психотерапевтический центр Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Республика Башкортостан

⁴ БУЗОО «Клиническая психиатрическая больница имени Н.Н. Солодников», Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Мезолимбическая дофаминергическая система играет ключевую роль в патогенезе психических расстройств (шизофрении, биполярного расстройства (БР) и пр.) и развитии расстройств, обусловленных употреблением психоактивных веществ (РПАВ). Общие генетические маркеры и лежащие в основе заболеваний клеточные процессы, например киндлинг (физиологические и поведенческие изменения, вызванные многократным повторением стимулов малой интенсивности), подтверждают тесную связь между этими нарушениями, которая также выражается в высокой частоте сопутствующих заболеваний. Частичные агонисты дофаминовых рецепторов представляют собой новый класс антипсихотических средств с оригинальными фармакодинамическими свойствами, из которых два (карипразин и арипипразол) были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения биполярного расстройства (FDA). В то же время целесообразность применения частичных агонистов/антагонистов дофамина при РПАВ не столь однозначна. Последние исследования показали, что дофаминовые D_3 -рецепторы играют важнейшую роль в развитии РПАВ и БР. Следовательно, допустимо предположить, что частичные агонисты/антагонисты D_2/D_3 -рецепторов можно считать потенциально эффективным классом препаратов для лечения обоих расстройств. В настоящем описательном обзоре рассмотрены перспективы применения упомянутых лекарственных средств в терапии психических заболеваний, особенно у пациентов с коморбидными расстройствами (БР и РПАВ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: расстройство вследствие употребления психоактивных веществ, карипразин, психофармакотерапия, частичный агонист, антипсихотическое средство, биполярное расстройство

КОНТАКТЫ: Асадуллин Азат Раилевич, droar@yandex.ru, SPIN-код: 3740-7843, ORCID: 0000-0001-7148-4485, Researcher ID: A-7168-2018
Гасенко Ксения Александровна, ksenia.gasenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4516-3324

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Асадуллин А.Р., Гасенко К.А. Потенциальная роль антипсихотиков третьего поколения в снижении зависимости у пациентов с биполярным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 15–22. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.46.35.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potential Role of Third Generation Antipsychotics in Reducing Dependence in Patients with Bipolar Disorder

A.R. Asadullin^{1, 2, 3}, K.A. Gasenko⁴

¹ Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Republic of Bashkortostan

² M. Bekhterev National Medical Research Center for Neurology and Psychiatry, Saint-Petersburg, Russia

³ State Budgetary Institution of Healthcare of the Republic of Bashkortostan Republican Clinical Psychotherapy Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Republic of Bashkortostan

⁴ Budgetary Healthcare Institution of Omsk region "Clinical Psychiatric Hospital named after N.N. Solodnikov", Omsk, Russia

SUMMARY

The mesolimbic dopamine system plays a key role in the pathogenesis of psychiatric disorders (schizophrenia, bipolar disorder (BD), etc.) and the development of substance use disorders (SUDs). Common genetic markers and underlying cellular processes, such as kindling, physiological and behavioral changes induced by repeated repetition of low-intensity stimuli, confirm the close relationship between these disorders, which also turns into a high level of comorbidity. Dopamine partial agonists represent a new class of antipsychotics with novel pharmacodynamic properties. Two of them including Cariprazine have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of bipolar disorder. At the same time, the expediency of using partial dopamine agonists/antagonists acting on D_2 - and D_3 -receptors, in treatment of SUDs is not so unambiguous. However, recent studies have shown that dopamine D_3 -receptors play a critical role in the development of SUDs and BD. Therefore, it can be assumed that D_2/D_3 -receptor partial agonists/antagonists can be considered a potentially effective class of drugs for the treatment of both disorders. This descriptive review discusses the prospects for the use of these drugs in the treatment of psychiatric disorders, especially in patients with comorbid disorders (BD and SUD).

KEY WORDS: substance use disorder, cariprazine, psychopharmacotherapy, partial agonist, antipsychotic, bipolar disorder

CONTACTS: Asadullin Azat Railevich, droar@yandex.ru, SPIN code: 3740-7843, ORCID: 0000-0001-7148-4485, Researcher ID: A-7168-2018
Gasenko Ksenia Alexandrovna, ksenia.gasenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4516-3324

CITATION: Asadullin A.R., Gasenko K.A. Potential Role of Third Generation Antipsychotics in Reducing Dependence in Patients with Bipolar Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 1. – Pp. 15–22. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.46.35.002 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Биполярное расстройство (БР) – это мультифакториальное психическое расстройство, характеризующееся повторяющимися эпизодами (гипо)мании и депрессии и затрагивающее от 40 до 50 миллионов человек во всем мире [1, 2]. Клинически БР подразделяется на два основных подтипа: биполярное расстройство I типа, при котором маниакальные эпизоды чередуются с депрессивными эпизодами, и биполярное расстройство II типа, характеризующееся возникновением по крайней мере одного гипоманиакального и одного депрессивного эпизода. Биполярное расстройство имеет самый высокий уровень самоубийств среди всех психических расстройств и примерно в 20–30 раз превышает аналогичный показатель среди населения в целом [3]. Это в сочетании с типичным началом в молодом возрасте, часто хроническим течением, преждевременной смертью и сокращением продолжительности жизни на 10–20 лет, а также в сочетании с трудностями в адекватной длительной фармакотерапии делает БР серьезной проблемой общественного здравоохранения и вносит большой удельный вес в глобальное бремя болезни, которое нарастает последние 20 лет [4, 5].

Как БР, так и расстройства, обусловленные употреблением психоактивных веществ (РПАВ), широко распространены среди населения в целом. Большинство эпидемиологических и клинических исследований проводились в соответствии с критериями DSM-IV или МКБ-10, которые различают злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) и зависимость от них как самостоятельные диагностические объекты. В зависимости от используемой диагностической системы (МКБ или DSM) и изученной выборки БР в общей популяции имеет пожизненную распространенность от 1,3 до 4,5 % [6].

Расстройства, связанные с употреблением ПАВ, являются одними из наиболее распространенных психиатрических сопутствующих заболеваний, наблюдаемых у пациентов с диагнозом БР [7]. Исследование Н. Grunze с коллегами выявило в 10 раз более высокий риск расстройства, связанного с употреблением алкоголя, и в 8 раз более высокий риск, связанный с употреблением других ПАВ, у пациентов с диагнозом БР [6]. Оценки пожизненной коморбидности БР и расстройства, связанного с употреблением алкоголя, значительны и находятся в диапазоне 40–70 %, впрочем, с небольшим преобладанием для БР I, а также с преимущественным вовлечением мужчин [8].

Сопутствующие заболевания увеличивают трудности лечения и влияют на прогноз БР. Как БР, так и РПАВ сами по себе связаны с тяжелыми последствиями, но сопутствующее развитие РПАВ дополнительно усложняет и без того неоднородную клиническую картину БР, часто маскируя симптомы основного заболевания и усугубляя неблагоприятные исходы у пациентов [9]. Центральным принципом клинической коморбидности является наличие у одного и того же пациента двух или более видов синдромов, которые относятся к разным диагностическим категориям [10]. Например, сопутствующие расстройства при БР

связаны с более тяжелыми подтипами (в частности, смешанными состояниями), более ранним возрастом начала заболевания, усилением симптомов, плохим симптоматическим и функциональным восстановлением, снижением ответа на фармакологическое лечение, снижением качества жизни [11]. Сопутствующие заболевания могут ухудшить течение заболевания, отсрочить реабилитацию, продлить госпитализацию, увеличить частоту рецидивов и повысить риск самоубийства, ухудшить социальные и когнитивные функции пациентов, а также снизить качество их жизни [9, 10]. Более того, сообщалось, что более ранний средний возраст смерти у пациентов с БР по сравнению с общей популяцией в том числе обусловлен и наличием сопутствующей патологии, которая является значительным фактором риска [12]. Сочетание с другими психическими болезнями, особенно РПАВ, считается скорее нормой, чем исключением. По данным разных авторов, от четверти до половины пациентов с БР имеют сопутствующие РПАВ [13]. Кроме того, у пациентов с БР и сопутствующим РПАВ средний возраст дебюта (20,7 года) был ниже, чем у пациентов с БР без риска развития РПАВ в течение жизни (24,0 года). Также было обнаружено, что более ранний дебют положительно коррелирует с тяжестью течения и риском ранней смерти [14].

Сопутствующие заболевания могут оказывать значительное влияние на выбор фармакотерапевтической стратегии у пациентов с БР, так как возможные лекарственные взаимодействия могут привести к неблагоприятному ответу в отношении каждого из заболеваний. Современные концепции лечения признают взаимосвязь между этими расстройствами с использованием комплексного терапевтического подхода, при котором оба расстройства решаются в одной и той же обстановке многопрофильной командой.

Нейробиологические основы и общности исследуемых заболеваний

Обнаруженная связь между БР и зависимостями поднимает резонный вопрос: почему люди с БР подвергаются повышенному риску РПАВ и зависимости? Зависимость от табака, алкоголя или наркотиков часто является сопутствующей патологией многих психических расстройств, включая и БР. Хорошо известный факт – высокий уровень курения среди пациентов с БР, а среди их родственников, особенно первой линии, наблюдается повышенный уровень расстройств, связанных с употреблением ПАВ, и курения [15–17]. Этот высокий уровень сопутствующих заболеваний требует объяснения, но разделение причины и следствия остается сложной задачей. Расстройства, обусловленные употреблением ПАВ, могут быть следствием причин, лежащих в основе психических расстройств, т. е. представлять собой форму самолечения, тем самым увеличивая риск зависимости [18]. Однако РПАВ могут существенно увеличить риск последующего развития и рецидива различных психических расстройств [9].

Существует несколько потенциальных механизмов. Во-первых, люди, страдающие БР, занимаются «самолечением» с помощью алкоголя или наркотиков, чтобы облегчить колебания настроения [19]. Однако А. Lembke в своей проблемной статье фактически развенчал данную концепцию [20]. Второй потенциальный механизм – это общая нейробиология между БР и зависимостями, вследствие чего пациенты с БР подвержены большему риску зависимости [21]. Большая часть исследований зависимости последних лет была сосредоточена на дофаминовой нейромедиаторной системе, и вполне вероятно, что уязвимость к зависимостям при БР может быть опосредована, по крайней мере частично, через дофаминергическую дисрегуляцию [22].

В настоящее время обнаружено пять подтипов рецепторов D_1 – D_5 , кодируемых у людей генами DRD_1 , DRD_2 , DRD_3 , DRD_4 и DRD_5 соответственно, которые и опосредуют, по существу, все физиологические функции дофамина. Эти функции включают, но не ограничиваются ими, следующее: произвольное движение, вознаграждение, регулирование сна, питание, аффект, внимание, когнитивные функции, обоняние, зрение, гормональную регуляцию, симпатическую регуляцию и сексуальные взаимоотношения [23, 24]. Известно также, что дофаминовые рецепторы влияют на иммунную систему, а также на сердечно-сосудистую, почечную и желудочно-кишечную функции [25]. Основное, что интересует нас, это доминирующая роль дофамина в патогенезе практически всех психических расстройств, описанная еще А. Carlsson в 1959 г. [26].

Один из механизмов, объясняющий коморбидность РПАВ и БР, состоит в так называемом киндлинг-эффекте («раскачке»), при котором повторяющаяся стимуляция усиливает сенситизацию нейронов, а повышенная сенситизация делает их более восприимчивыми к воздействию стимулов. После каждой стимуляции функциональное состояние мозга изменяется, облегчая распространение возбуждения в последующем, – в основе эффекта лежит явление нейрональной пластичности [27]. G. Goddard описавший эффект одним из первых в 1960-е годы, сравнил этот процесс с разжиганием огня, раскачиванием маятника [28]. Сенситизация наблюдается при обоих диагнозах, что клинически проявляется как утяжеление картины обоих заболеваний. Доказано, что киндлинг – явление генетически детерминированное и соответственно, некоторые люди могут быть более подвержены сенситизации нейронов, что повышает риск развития как РПАВ и БР, так и их сочетания [29].

Другая интересная концепция описывает возможную генетическую общность вовлеченных иницирующих механизмов. Однако достоверные генетические основы, участвующие в патофизиологии БР и коморбидного РПАВ, в настоящее время неясны. Тем не менее в последние годы благодаря технологиям GWAS (genome-wide association studies – полногеномные ассоциативные исследования) знания о генах риска обоих заболеваний были значительно усовершенствованы. В случае БР исследования GWAS обнаружили несколько генетических маркеров, и многие гены и полиморфизмы перекрываются

с маркерами, связанными с шизофренией или глубокой депрессией [30]. Это свидетельствует о том, что БР можно рассматривать как точку в спектре риска, начиная от тяжелой депрессии и заканчивая шизофренией [31]. На это также указывают более высокая частота и клиническая тяжесть РПАВ при сочетании с шизофренией и депрессией [32].

На основе предыдущих исследований была высказана более узконаправленная концепция объяснения коморбидности РПАВ и БР, связанная с дисрегуляцией дофаминергической системы, роль которой давно признана в развитии как БР, так и РПАВ.

Считается, что дофамин (ДА), один из основных нейротрансмиттеров в мозге, служит «виновником», приводящим к эйфории, которая вызывается употреблением наркотиков [25, 33]. Поскольку большинство наркотиков в итоге активируют дофаминергическую систему и повышают скорость передачи дофамина в мозге, модулирование дофаминовой системы может эффективно воздействовать на большинство зависимостей, по крайней мере, теоретически [34]. Было проведено огромное число исследований с целью изучения потенциальных фармакологических мишеней в дофаминергической системе. Согласно этой гипотезе, депрессия при БР характеризуется повышением уровня переносчика дофамина в полосатом теле, что приводит к снижению активности дофаминергической системы [35]. Соответственно, состояние мании при БР сопровождается повышением количества незанятых дофаминовых D_2/D_3 -рецепторов, а также повышением активности системы вознаграждения в вентральном отделе полосатого тела, что усиливает дофаминергическую нейротрансмиссию [36]. В патогенез РПАВ также вовлечены нейротрансмиттеры головного мозга. Однако основная роль в кодировании процессов вознаграждения и подкрепления принадлежит дофаминергической системе [34].

Согласно одной из точек зрения, употребление ПАВ снижает нейротрансмиссию ДА, вызывая гиподофаминергическое состояние, которое способствует дальнейшему употреблению наркотиков для преодоления дефицита ДА. Другая точка зрения заключается в том, что употребление наркотиков усиливает нейротрансмиссию ДА, вызывая сенсibilизированную гипердофаминергическую реакцию на наркотики и наркотические сигналы. В последнее время пристальный интерес прикован к системе D_3 -рецепторов (D_3R) и особенно к ее функционалу в формировании зависимости. С момента клонирования D_3R в начале 1990-х годов этот рецептор считается потенциальным кандидатом для исследования «крейвинга» (тяги к употреблению ПАВ), что в первую очередь объясняется анатомической локализацией этих рецепторов, поскольку они широко представлены в лимбических отделах мозга, которые включают нейронные сети «вознаграждения».

Избирательное распределение D_3R на ключевые нейросхемы, которые лежат в основе обработки мотивационно значимых событий, определило этот рецептор главной целью усилий по синтезу фармакологических препаратов за последнее десятилетие [37, 38]. Во-первых, высокие уровни D_3R присутствуют

в мезолимбической системе ДА, которая берет начало в вентральной покрышечной области (VTA) и проецируется на лимбические области переднего мозга, включая «расширенную миндалину», которая состоит из ядра ложа конечной полоски, центрального ядра миндалины и оболочечного субрегиона прилежащего ядра (оболочка NAc). Эта система, по-видимому, играет активирующую роль в усвоении мотивационной значимости стимула и напрямую связана с инициацией употребления алкоголя и клиникой зависимости. Это позволяет предположить, что она опосредует мотивацию, эмоции и, следовательно, может играть определенную роль в патогенезе зависимости. Что касается исследований плотности рецепторов дофамина у лиц с расстройством, связанным с употреблением стимуляторов, данные указывают на двунаправленные различия в семействе рецепторов дофамина второго типа, с более низкой доступностью рецепторов второго типа (D_2R) в полосатом теле и более высокой доступностью рецепторов третьего типа (D_3R) в областях среднего мозга [39].

Общепризнано, что вознаграждение, вызванное употреблением опиоидов, связано с активацией мю-опиоидных рецепторов, расположенных в ГАМКергических интернейронах или ГАМКергических афферентах в вентральной покрышечной области, и соответственно, стимуляция этих рецепторов подавляет ГАМКергическую активность нейронов и, следовательно, растормаживает ДА-нейроны. Поскольку D_3R обладает наибольшей аффинностью связывания с ДА среди всех пяти подтипов рецепторов, разумно предсказать, что блокада D_3R ослабит эффекты, вызываемые опиоидами [40]. Также определено, что клиническая картина и риск рецидива зависимости от катинонов могут реализовываться через систему D_3R . Предполагается, что схемы, связанные с D_3R , способствуют компульсивности и привычному поведению, а схемы, связанные с D_3R , – импульсивности и чувствительности к вознаграждению [41]. Напротив, блокада D_3R мало влияет на естественные вознаграждения, такие как самостоятельное введение сахарозы и сексуальная активность [40].

За последние 10 лет понимание клинического значения D_3R прогрессировало, в том числе и благодаря идентификации полиморфизмов гена D_3 , использованию более селективных лигандов позитронно-эмиссионной томографии, таких как [(11C)–(+)-PHNO, и изучению клинического потенциала агонистов D_3R . Серьезные побочные эффекты, возникающие при применении противопаркинсонических агонистов ДА у предрасположенных субъектов, т. е. нарушения импульсного контроля, могут поддержать теорию о вовлеченности D_3R в патогенез компульсивного поведения при расстройствах зависимости [19]. Также была предложена новая специфическая роль D_3 -рецептора в отношении нейропластичности, разрастания дендритов в дофаминергических нейронах, которое может быть использовано для замедления течения заболевания, наблюдаемого у пациентов с болезнью Паркинсона, а также для формирования ремиссии у пациентов с зависимостями [42].

Аналогичные механизмы могут лежать в основе антидепрессантоподобных эффектов, наблюдаемых у агонистов ДА при совместном применении со стандартным лечением. В настоящее время высказывают гипотезу, что они предположительно связаны с гиперактивными D_3 -рецепторами. Таким образом, нет ничего удивительного в том, что способность антипсихотиков третьего поколения к блокаде D_3 -рецепторов было предложено использовать для лечения аддиктивных расстройств. Соответственно, поскольку большинство ПАВ в конечном счете активируют дофаминергическую систему и повышают передачу дофамина в мозге, фармакологическое модулирование дофаминовой системы теоретически может помочь в эффективной терапии большинства зависимостей [25, 33].

На сегодняшний день были созданы D_3R -селективные соединения с высоким сродством и различной эффективностью, показывающие потенциально положительные результаты в исследовании *in vitro*. Антагонисты и частичные агонисты D_3R показали особенно многообещающие результаты в моделях поведения, иницирующего рецидив, у грызунов, вызванный стрессом, крейвингом и поисковым поведением. Так, существует ряд исследований и клинических случаев, в которых предполагается, что карипразин может улучшать как психотические, так и аддиктивные симптомы у субъектов с персистирующими психотическими расстройствами, вызванными употреблением психомиметических веществ [38, 42, 43]. Среди атипичных нейролептиков карипразин проявляет наибольшее сродство к связыванию с D_3R и предрасположенность к D_3R в отличие от D_2R . Гипотеза влияния на зависимость у человека состоит в том, что это фармакологическое воздействие D_3R модулирует путь обработки сигнала-вознаграждения, что потенциально может привести к снижению крейвинга. Примечательно, что большинство пациентов с БР, принимающих карипразин, сообщали не только об улучшении положительных и отрицательных психотических симптомов основного заболевания, но также и о резком снижении тяги к ПАВ и снижении количества употребляемого ПАВ, что косвенно подтверждает наше предположение [44].

Возможно ли сочетанное лечение биполярного расстройства и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ?

Традиционно терапия РПАВ как сопутствующего заболевания при БР или других психических расстройствах проводится либо параллельно (когда лечение обоих расстройств проводится одновременно, но в рамках разных программ), либо последовательно (сначала РПАВ, а затем БР). Комплексные психофармакологические вмешательства помогают снизить уровень злоупотребления ПАВ, в том числе и у пациентов с коморбидным БР. Так, вальпроат и налтрексон могут уменьшить употребление

алкоголя, а цитиколин способен уменьшить употребление кокаина и улучшить когнитивные способности. В то же время существует очень ограниченное количество вариантов фармакотерапии, и в представленном нами обзоре подчеркивается необходимость дополнительных исследований в этой области и более масштабных многосайтовых исследований с обобщаемыми выборками, в том числе с применением недавно разработанных соединений агонистов ДА, с целью обеспечить более четкие рекомендации для клинической практики.

Как правило, при лечении БР используют нормотимические и противосудорожные средства либо антипсихотики, модуляторы дофаминовых рецепторов, которые одобрены для лечения БР I, за исключением луразидона, все одобрены для лечения маниакальных эпизодов [45]. В то же время существует значительно меньше научно обоснованных одобренных вариантов лечения депрессивной фазы БР I [46]. Обычные антидепрессанты назначают главным образом при лечении биполярной депрессии I типа, но они продемонстрировали ограниченную эффективность в клинических испытаниях и могут увеличить риск дестабилизации настроения (например, инверсию аффекта) при длительном применении. В настоящее время методы лечения острой биполярной депрессии I типа, одобренные FDA, включают атипичные нейролептики кветиапин (монотерапия), луразидон (монотерапия или дополнение с литием или вальпроатом) и оланзапин (комбинированное лечение с флуоксетином) [47].

24 мая 2019 г. карипразин также был одобрен FDA для лечения биполярной депрессии, и в дополнение к кветиапину он обеспечивает лечение симптомов как маниакального, так и депрессивного полюсов БР [48]. Однако нет рекомендаций для терапии сочетанной БР и РПАВ: несмотря на то что необходимость фармакотерапии БР при РПАВ признана уже давно, эффективные методы лечения в настоящее время отсутствуют [10]. До недавнего времени разработка методов лечения зависимости была направлена на полное прекращение употребления ПАВ (абстиненцию), что было необходимо для одобрения FDA лекарств при расстройствах, связанных с употреблением ПАВ. Перечень актуальных препаратов лечения зависимости относительно невелик и включает в себя (в зависимости от ПАВ) бупренорфин, налтрексон, топирамат, варениклин, бупропион, клонидин и метадон [34]. Современное понимание механизмов процессов, лежащих в основе зависимости, предполагает возможность использовать те препараты, применение которых ранее считалось «моветоном», например антипсихотиков. Однако они могут обеспечить гораздо более широкий набор клинически благоприятных результатов, в отличие от того небольшого перечня препаратов, рекомендованных FDA для лечения зависимости.

Многомерный, персонализированный и динамичный подход к лечению РПАВ может основываться на применении лекарств, методах нейромодуляции, поведенческих подходах и их комбинациях по мере продвижения пациента к выздоровлению [39]. Рекомендации FDA, во многом ориентируясь на программы реабилитации пациентов, страдающих РПАВ, унаследовали дихотомическое рабочее определение выздоровления из 12-ступенчатых программ, где полное «освобождение от наркотиков» было не просто золотым стандартом, а единственно принимаемым стандартом, при отсутствии которого зависимый человек не считался выздоровевшим [49]. Таким образом, совершенствование и развитие нейробиологии и фармакологии показало, что воздержание не является единственным клинически значимым исходом для каждого человека и что альтернативные конечные точки, например снижение дней тяжелого пьянства при алкоголизме, могут способствовать выздоровлению, даже если воздержание не достигнуто полностью. Так, стандартом эффективности противополиальной терапии при клинических исследованиях считается снижение потребления алкоголя (измеряемое в процентах от числа дней употребления алкоголя) [50].

Так же, как и методы лечения РПАВ, меняются и подходы к лечению аффективных расстройств. Расстройства настроения теперь концептуализируются как лежащие вдоль спектра от депрессии на одном конце до мании на другом, с включением субсиндромальной мании с депрессией и субсиндромальной депрессии с манией между ними [51]. Эти сдвиги в концептуализации как диагностики, так и лечения аффективных расстройств оказывают несомненное влияние на клиническую практику, и именно в этом контексте новый фармакологический агент карипразин вводится для лечения расстройств настроения по всему спектру БР от мании до депрессии и имеет потенциальную возможность снижать тяжесть течения и исхода большинства РПАВ.

Помимо карипразина потенциальную активность в терапии БР и положительное влияние на зависимость имеют и фармакологические «коллеги» арипипразол и брекспипразол. Однако арипипразол иногда дает ложноположительный результат на содержание наркотических соединений в анализе мочи, что может привести к неправильному толкованию результатов терапии и иметь юридические последствия [52]. В то же время использование карипразина при лечении зависимости от психостимуляторов может иметь перспективы, например, в ряде исследований сообщали о глобальном функциональном улучшении, снижении тяги к метамфетамину, что подтверждено отрицательными анализами мочи на наркотики [43, 53]. К. Gao с коллегами, используя платформу машинного обучения на основе протеома (ML) для обнаружения оптимальных соединений против кокаиновой зависимости, определили карипразин как «почти оптимальный вариант» для дальнейшей лекарственной стратегии [54]. Описана серия случаев, когда перевод пациента на монотерапию карипразином не только облегчал симптомы психического заболевания, но и приводил к резкому снижению или отказу употребления алкоголя [6, 55]. Очень интересно и перспективно описание случаев терапии пациентов, которые после назначения карипразина снизили уровень курения сигарет [43, 55, 56].

Заключение

Таким образом, мы уверенно полагаем, что коморбидность БР и РПАВ несомненно высока и требует адекватной сочетанной фармакотерапии. Это поможет избежать множества осложнений и повысит качество жизни пациентов с коморбидными диагнозами. Однако на сегодняшний день одновременное лечение РПАВ и БР, которые предположительно имеют общие механизмы, связанные с D_2 - и D_3 -рецепторами, практически не рассматривалось в рамках концепций современной фармакотерапии.

Можно предположить, что перспективной стратегией терапии может стать воздействие на оба расстройства посредством модуляции функции D_2 - и D_3 -рецепторов в сочетании с методами терапии, направленными на усиление основного лечения (физиотерапия, психотерапия и др.). Поскольку механизм действия карипразина реализуется через воздействие (частичный агонистический эффект) на рецепторы обоих типов (D_2 и D_3) в непосредствен-

ной близости от серотониновых рецепторов, а также обладает доказанной эффективностью при БР I, препарат считается потенциально действенным средством лечения в этой популяции пациентов. В то же время, учитывая, что механизм действия любого ПАВ связан с быстрым повышением уровня дофамина в мезолимбических областях мозга, что приводит к выраженной и быстрой эйфории, перспективным видится механизм, при котором этот повышенный дофаминергический тонус может быть смягчен.

Также очень важно понимание того, что воздействия на механизмы, лежащие в основе рецидива РПАВ, имеют основополагающее значение для успеха в долгосрочной терапии, направленной на уменьшение эйфоризирующих эффектов ПАВ, негативного подкрепления в острую фазу зависимости и негативного аффекта, возникающего во время абстиненции. Таким образом, частичный агонист D_2 - и D_3 -рецепторов карипразин описан нами как многообещающий фармакологический агент, направленный на успешную терапию обоих расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Биполярное расстройство // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: Эко, 2018. – С. 379–439.
- Mullins N., Forstner A.J., O'Connell K.S. et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology // *Nature Genetics*. – 2021. – Vol. 53, no. 6. – Pp. 817–829. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
- Miller J.N., Black D.W. Bipolar disorder and suicide: a review // *Current Psychiatry Reports*. – 2020. – Vol. 22, no. 2. – Pp. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
- Gordovez F.J.A., McMahon F.J. The genetics of bipolar disorder // *Molecular Psychiatry*. – 2020. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 544–559. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>
- Grunze H., Schaefer M., Scherk H. et al. Comorbid bipolar and alcohol use disorder – a therapeutic challenge // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Pp. 24–32. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.660432>
- Lalli M., Brouillette K., Kapczinski F. et al. Substance use as a risk factor for bipolar disorder: a systematic review // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 144. – Pp. 285–295. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.012>
- Menculini G., Steardo Jr L., Verdolini N. et al. Substance use disorders in bipolar disorders: Clinical correlates and treatment response to mood stabilizers // *Journal of Affective Disorders*. – 2022. – Vol. 300. – Pp. 326–333. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.001>
- Wang, Z., Li T., Li S. et al. The prevalence and clinical correlates of medical disorders comorbidities in patients with bipolar disorder // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22, no. 1. – Pp. 1–9. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03819-0>
- Altinbas K., Evren C. Comorbid substance use disorder in bipolar disorder: A hard rock to roll on the treatment road // *Dusunen Adam*. – 2021. – Vol. 34, no. 2. – Pp. 111–113. – DOI: <https://doi.org/10.14744/DAJPN.2021.00128>
- Burdick K.E., Millett C.E., Yocum A. K et al. Predictors of functional impairment in bipolar disorder: Results from 13 cohorts from seven countries by the global bipolar cohort collaborative // *Bipolar Disorders*. – 2022. – Vol. 24 (7). – Pp. 709–719. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13208>
- Schneider F., Erhart M., Hewer W. et al. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill: a German registry study // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2019. – Vol. 116, no. 23–24. – P. 405. – DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>
- Preuss U.W., Schaefer M., Born C. et al. Bipolar disorder and comorbid use of illicit substances // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57, no. 11. – Pp. 12–56. – DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57111256>
- Post R.M., Altshuler L.L., Kupka R. et al. 25 Years of the International Bipolar Collaborative Network (BCN) // *International Journal of Bipolar Disorders*. – 2021. – Vol. 9, no. 1. – Pp. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00218-w>
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Биполярное расстройство // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: Эко, 2018. – С. 379–439.
- Mullins N., Forstner A.J., O'Connell K.S. et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology // *Nature Genetics*. – 2021. – Vol. 53, no. 6. – Pp. 817–829. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
- Miller J.N., Black D.W. Bipolar disorder and suicide: a review // *Current Psychiatry Reports*. – 2020. – Vol. 22, no. 2. – Pp. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
- Gordovez F.J.A., McMahon F.J. The genetics of bipolar disorder // *Molecular Psychiatry*. – 2020. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 544–559. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>
- Grunze H., Schaefer M., Scherk H. et al. Comorbid bipolar and alcohol use disorder – a therapeutic challenge // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Pp. 24–32. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.660432>
- Lalli M., Brouillette K., Kapczinski F. et al. Substance use as a risk factor for bipolar disorder: a systematic review // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 144. – Pp. 285–295. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.012>
- Menculini G., Steardo Jr L., Verdolini N. et al. Substance use disorders in bipolar disorders: Clinical correlates and treatment response to mood stabilizers // *Journal of Affective Disorders*. – 2022. – Vol. 300. – Pp. 326–333. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.001>
- Wang, Z., Li T., Li S. et al. The prevalence and clinical correlates of medical disorders comorbidities in patients with bipolar disorder // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22, no. 1. – Pp. 1–9. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03819-0>
- Altinbas K., Evren C. Comorbid substance use disorder in bipolar disorder: A hard rock to roll on the treatment road // *Dusunen Adam*. – 2021. – Vol. 34, no. 2. – Pp. 111–113. – DOI: <https://doi.org/10.14744/DAJPN.2021.00128>
- Burdick K.E., Millett C.E., Yocum A. K et al. Predictors of functional impairment in bipolar disorder: Results from 13 cohorts from seven countries by the global bipolar cohort collaborative // *Bipolar Disorders*. – 2022. – Vol. 24 (7). – Pp. 709–719. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13208>
- Schneider F., Erhart M., Hewer W. et al. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill: a German registry study // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2019. – Vol. 116, no. 23–24. – P. 405. – DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>
- Preuss U.W., Schaefer M., Born C. et al. Bipolar disorder and comorbid use of illicit substances // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57, no. 11. – Pp. 12–56. – DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57111256>
- Post R.M., Altshuler L.L., Kupka R. et al. 25 Years of the International Bipolar Collaborative Network (BCN) // *International Journal of Bipolar Disorders*. – 2021. – Vol. 9, no. 1. – Pp. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00218-w>

15. Grover S., Avasthi A., Chakravarty R. et al. Prevalence and association of comorbid substance dependence on the course and outcome of bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder course and outcome study from India (BiD-CoIN study) // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 64, no. 5. – Pp. 449–456. – DOI: https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_665_21
16. Грунце А., Борн К., Грунце Х. Влияние курения на течение и прогноз биполярного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 1. – С. 2–9. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.001>
17. Grunze A., Mosolov S., Grunze H., Born C. The detrimental effects of smoking on the course and outcome in adults with bipolar disorder – A narrative review // *Front Psychiatry*. – 2023. – Vol. 13. – Art. 1114432. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1114432>
18. Suh J.J., Ruffins S., Robins C.E. et al. Self-medication hypothesis: Connecting affective experience and drug choice // *Psychoanalytic Psychology*. – 2008. – Vol. 25, no. 3. – Art. 518. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0736-9735.25.3.518>
19. Khokhar J.Y., Dwiell L.L., Henricks A.M. et al. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 194. – Pp. 78–85. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>
20. Lembke A. Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2012. – Vol. 38, no. 6. – Pp. 524–529. – DOI: <https://doi.org/10.3109/00952990.2012.694532>
21. Gómez-Coronado N., Sethi R., Bortolasci C.C. et al. A review of the neurobiological underpinning of comorbid substance use and mood disorders // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 241. – Pp. 388–401. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.041>
22. Асадуллин А.Р., Ахметова Э.А., Урицкий Б.Л. «Синтетическая» наркомания: гены дофаминергической системы в вопросе употребления синтетических каннабиноидов подростками // *Психическое здоровье*. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 11–12.
23. Асадуллин А.Р., Юлдашев В.Л., Николаев И.В. и др. Полиморфные варианты гена рецептора дофамина drd4 у лиц, употребляющих и не употребляющих синтетические катиноны // *Неврологический вестник*. – 2017. – № 49 (1). – С. 30–33
24. Flace P., Livrea P., Basile G.A. et al. The cerebellar dopaminergic system // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – Pp. 614–650. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.650614>
25. Li M., Zhou L., Sun X. et al. Dopamine, a co-regulatory component, bridges the central nervous system and the immune system // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 145. – Pp. 12–45. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112458>
26. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system // *Pharmacological Reviews*. – 1959. – Vol. 11, no. 2. – Pp. 490–493.
27. Ballester P.L., Romano M.T., de Azevedo Cardoso T. et al. Brain age in mood and psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 145, no. 1. – Pp. 42–55. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13371>
28. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation // *Experimental Neurology*. – 1969. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 295–330.
29. von Rüden E.L., Wolf F., Keck M. et al. Genetic modulation of HSPA1A accelerates kindling progression and exerts pro-convulsant effects // *Neuroscience*. – 2018. – Vol. 386. – Pp. 108–120. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.06.031>
30. de Marco A., Scozia G., Manfredi L. et al. A Systematic review of genetic polymorphisms associated with bipolar disorder comorbid to substance abuse // *Genes*. – 2022. – Vol. 13, no. 8. – Pp. 03–13. – DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13081303>
31. Hunt G.E., Large M.M., Cleary M. et al. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2018. – Vol. 191. – Pp. 234–258. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011>
32. Liu J., Li J. Drug addiction: a curable mental disorder? // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2018. – Vol. 39, no. 12. – Pp. 1823–1829. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0180-x>
33. Крупицкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2019. – № 4–1. – С. 12–20.
34. Shadrina M., Bondarenko E.A., Slominsky P.A. Genetics factors in major depression disease // *Frontiers in Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 334. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>
35. Zhao L., Lin Y., Lao G. et al. Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 170. – Pp. 85–90. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.039>
36. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
37. Heidbreder C.A., Newman A.H. Current perspectives on selective dopamine D3 receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 1187, no. 1. – Pp. 4–34. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05149.x>
15. Grover S., Avasthi A., Chakravarty R. et al. Prevalence and association of comorbid substance dependence on the course and outcome of bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder course and outcome study from India (BiD-CoIN study) // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 64, no. 5. – Pp. 449–456. – DOI: https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_665_21
16. Gruntse A., Born K., Gruntse Kh. Vliyaniye kureniya na techeniye i prognoz bipolyarnogo rasstroistva // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2022. – № 1. – S. 2–9. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.001>
17. Grunze A., Mosolov S., Grunze H., Born C. The detrimental effects of smoking on the course and outcome in adults with bipolar disorder – A narrative review // *Front Psychiatry*. – 2023. – Vol. 13. – Art. 1114432. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1114432>
18. Suh J.J., Ruffins S., Robins C.E. et al. Self-medication hypothesis: Connecting affective experience and drug choice // *Psychoanalytic Psychology*. – 2008. – Vol. 25, no. 3. – Art. 518. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0736-9735.25.3.518>
19. Khokhar J.Y., Dwiell L.L., Henricks A.M. et al. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 194. – Pp. 78–85. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>
20. Lembke A. Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2012. – Vol. 38, no. 6. – Pp. 524–529. – DOI: <https://doi.org/10.3109/00952990.2012.694532>
21. Gómez-Coronado N., Sethi R., Bortolasci C.C. et al. A review of the neurobiological underpinning of comorbid substance use and mood disorders // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 241. – Pp. 388–401. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.041>
22. Asadullin A.R., Yuldashev V.L., Nikolaev I.V. i dr. Polimorfnye varianty gena retseptora do-famina drd4 u lits, upotreblayushchikh i ne upotreblayushchikh sinteticheskije katinony // *Nevrologicheskii vestnik*. – 2017. – № 49 (1). – S. 30–33.
23. Flace P., Livrea P., Basile G.A. et al. The cerebellar dopaminergic system // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – Pp. 614–650. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.650614>
24. Flace P., Livrea P., Basile G.A. et al. The cerebellar dopaminergic system // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – Pp. 614–650. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.650614>
25. Li M., Zhou L., Sun X. et al. Dopamine, a co-regulatory component, bridges the central nervous system and the immune system // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 145. – Pp. 12–45. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112458>
26. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system // *Pharmacological Reviews*. – 1959. – Vol. 11, no. 2. – Pp. 490–493.
27. Ballester P.L., Romano M.T., de Azevedo Cardoso T. et al. Brain age in mood and psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 145, no. 1. – Pp. 42–55. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13371>
28. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation // *Experimental Neurology*. – 1969. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 295–330.
29. von Rüden E.L., Wolf F., Keck M. et al. Genetic modulation of HSPA1A accelerates kindling progression and exerts pro-convulsant effects // *Neuroscience*. – 2018. – Vol. 386. – Pp. 108–120. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.06.031>
30. de Marco A., Scozia G., Manfredi L. et al. A Systematic review of genetic polymorphisms associated with bipolar disorder comorbid to substance abuse // *Genes*. – 2022. – Vol. 13, no. 8. – Pp. 03–13. – DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13081303>
31. Hunt G.E., Large M.M., Cleary M. et al. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2018. – Vol. 191. – Pp. 234–258. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011>
32. Liu J., Li J. Drug addiction: a curable mental disorder? // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2018. – Vol. 39, no. 12. – Pp. 1823–1829. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0180-x>
33. Krupitskii E.M., Akhmetova E.A., Asadullin A.R. Farmakogenetika khimicheskikh zavisimostei // *Obozrenie psikhii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. – 2019. – № 4–1. – S. 12–20.
34. Shadrina M., Bondarenko E.A., Slominsky P.A. Genetics factors in major depression disease // *Frontiers in Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 334. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>
35. Zhao L., Lin Y., Lao G. et al. Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 170. – Pp. 85–90. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.039>
36. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-retseptorov v mekhanizme deistviya sovremennykh antipsikhotikov // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2014. – № 1. – S. 2–9.
37. Heidbreder C.A., Newman A.H. Current perspectives on selective dopamine D3 receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 1187, no. 1. – Pp. 4–34. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05149.x>

38. Tretyak V., Kirsch D.E., Le V. et al. Coping drinking motives, neural functional coupling during emotion processing, and alcohol use in young adults with bipolar disorder // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2022. – Vol. 46, no. 8. – Pp. 1482–1496. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.14885>
39. You Z.B., Bi G.H., Galaj E. et al. Dopamine D3R antagonist VK4-116 attenuates oxycodone self-administration and reinstatement without compromising its antinociceptive effects // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44, no. 8. – Pp. 1415–1424. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0284-5>
40. Worhunsy P.D., Angarita G.A., Zhai Z.W. et al. Multimodal investigation of dopamine D₂/D₃ receptors, default mode network suppression, and cognitive control in cocaine-use disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 46, no. 2. – Pp. 316–324. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00874-7>
41. Khantzian E.J. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence // *The Cocaine Crisis*. – 1987, January. – Pp. 65–74. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1837-8_7
42. Pich E.M., Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: possible clinical applications of selective drugs // *European Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 25, no. 9. – Pp. 1437–1447. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.012>
43. Calabrese F., Tarazi F.I., Racagni G. et al. The role of dopamine D3 receptors in the mechanism of action of cariprazine // *CNS Spectrums*. – 2020. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 343–351. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291900083X>
44. Truong T.T., Li B. Case series: cariprazine for treatment of methamphetamine use disorder // *The American Journal on Addictions*. – 2022. – Vol. 31, no. 1. – Pp. 85–88. – DOI: <https://doi.org/10.1111/ajad.13241>
45. Murthy P., Mahadevan J., Chand P.K. Treatment of substance use disorders with co-occurring severe mental health disorders // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 293–299. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000510>
46. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Алгоритм биологической терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве // *Современная терапия психических расстройств*. – 2020. – № 4. – С. 36–45.
47. Earley W., Burgess M.V., Rekedal L. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *American Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176, no. 6. – Pp. 439–448. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
48. Медведев В.Э. Карипразин – современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
49. Volkow N.D. Personalizing the treatment of substance use disorders // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177, no. 2. – Pp. 113–116. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19121284>
50. Volkow N.D., Woodcock J., Compton W.M. et al. Medication development in opioid addiction: meaningful clinical end points // *Science Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 10, no. 434. – Pp. 25–95. – DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan25>
51. Stahl S.M., Laredo S., Morrissette D.A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320905752. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
52. Caricasole V., Spagnolo G., Di Bernardo I. et al. Aripiprazole causing false positive urine amphetamine drug screen in an adult patient with bipolar disorder // *Comprehensive Psychiatry*. – 2019. – Vol. 94. – Art. 152126. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152126>
53. Ricci V., Di Salvo G., Maina G. Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after cariprazine therapy: presentation of a case report // *Journal of Addictive Diseases*. – 2022. – Vol. 40, no. 1. – Pp. 145–148. – DOI: <https://doi.org/10.1080/10550887.2021.1945398>
54. Gao K., Chen D., Robison A.J. et al. Proteome-informed machine learning studies of cocaine addiction // *The Journal of Physical Chemistry Letters*. – 2021. – Vol. 12, no. 45. – Pp. 11122–11134. – DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcl.1c03133>
55. Rodriguez Cruz J., SahlstenSchölin J., Hjorth S. Case report: cariprazine in a patient with schizophrenia, substance abuse, and cognitive dysfunction // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Art. 1419. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727666>
56. Wesolowska A., Partyka A., Jastrzębska-Więsek M. et al. The preclinical discovery and development of cariprazine for the treatment of schizophrenia // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2018. – Vol. 13, no. 8. – Pp. 779–790. – DOI: <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1471057>
38. Tretyak V., Kirsch D.E., Le V. et al. Coping drinking motives, neural functional coupling during emotion processing, and alcohol use in young adults with bipolar disorder // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2022. – Vol. 46, no. 8. – Pp. 1482–1496. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.14885>
39. You Z.B., Bi G.H., Galaj E. et al. Dopamine D3R antagonist VK4-116 attenuates oxycodone self-administration and reinstatement without compromising its antinociceptive effects // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44, no. 8. – Pp. 1415–1424. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0284-5>
40. Worhunsy P.D., Angarita G.A., Zhai Z.W. et al. Multimodal investigation of dopamine D₂/D₃ receptors, default mode network suppression, and cognitive control in cocaine-use disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 46, no. 2. – Pp. 316–324. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00874-7>
41. Khantzian E.J. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence // *The Cocaine Crisis*. – 1987, January. – Pp. 65–74. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1837-8_7
42. Pich E.M., Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: possible clinical applications of selective drugs // *European Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 25, no. 9. – Pp. 1437–1447. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.012>
43. Calabrese F., Tarazi F.I., Racagni G. et al. The role of dopamine D3 receptors in the mechanism of action of cariprazine // *CNS Spectrums*. – 2020. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 343–351. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291900083X>
44. Truong T.T., Li B. Case series: cariprazine for treatment of methamphetamine use disorder // *The American Journal on Addictions*. – 2022. – Vol. 31, no. 1. – Pp. 85–88. – DOI: <https://doi.org/10.1111/ajad.13241>
45. Murthy P., Mahadevan J., Chand P.K. Treatment of substance use disorders with co-occurring severe mental health disorders // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 293–299. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000510>
46. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Algorithm biological therapy of depression in bipolar affective disorder // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroistv*. – 2020. – № 4. – S. 36–45.
47. Earley W., Burgess M.V., Rekedal L. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *American Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176, no. 6. – Pp. 439–448. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
48. Medvedev V.E. Cariprazin – sovremennyy preparat dlya lecheniya shizofrenii i bipolyarnogo rasstroistva // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroistv*. – 2022. – № 3. – S. 51–57. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
49. Volkow N.D. Personalizing the treatment of substance use disorders // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177, no. 2. – Pp. 113–116. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19121284>
50. Volkow N.D., Woodcock J., Compton W.M. et al. Medication development in opioid addiction: meaningful clinical end points // *Science Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 10, no. 434. – Pp. 25–95. – DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan25>
51. Stahl S.M., Laredo S., Morrissette D.A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320905752. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
52. Caricasole V., Spagnolo G., Di Bernardo I. et al. Aripiprazole causing false positive urine amphetamine drug screen in an adult patient with bipolar disorder // *Comprehensive Psychiatry*. – 2019. – Vol. 94. – Art. 152126. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152126>
53. Ricci V., Di Salvo G., Maina G. Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after cariprazine therapy: presentation of a case report // *Journal of Addictive Diseases*. – 2022. – Vol. 40, no. 1. – Pp. 145–148. – DOI: <https://doi.org/10.1080/10550887.2021.1945398>
54. Gao K., Chen D., Robison A.J. et al. Proteome-informed machine learning studies of cocaine addiction // *The Journal of Physical Chemistry Letters*. – 2021. – Vol. 12, no. 45. – Pp. 11122–11134. – DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcl.1c03133>
55. Rodriguez Cruz J., SahlstenSchölin J., Hjorth S. Case report: cariprazine in a patient with schizophrenia, substance abuse, and cognitive dysfunction // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Art. 1419. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727666>
56. Wesolowska A., Partyka A., Jastrzębska-Więsek M. et al. The preclinical discovery and development of cariprazine for the treatment of schizophrenia // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2018. – Vol. 13, no. 8. – Pp. 779–790. – DOI: <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1471057>

Применение препаратов с адренергическим механизмом действия для усиления эффекта антипсихотических препаратов у пациентов с резистентной шизофренией

Д.Н. Сосин^{1,2}, А.А. Жуперин¹, С.Ю. Мошевитин², Л.А. Бурьгина²

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

² ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Распространенность шизофрении по современным данным охватывает около 0,28 % населения Земли. Примерно треть пациентов не отвечают на антипсихотическую терапию и, соответственно, являются терапевтически резистентными. Есть данные, что помимо прочих нейромедиаторных систем в патогенезе шизофрении и в том числе в патогенезе терапевтической резистентности задействована адренергическая система. В настоящем обзоре данных литературы собраны результаты исследований, позволяющие оценить психотропную активность препаратов, действие которых связано с адренергической системой. В результате мы получили данные о эффективности препаратов, действие которых реализуется за счет блокады α -адренорецепторов. Наиболее перспективными препаратами, с нашей точки зрения, являются клонидин и пророксан. Дальнейшие исследования со строгим дизайном и оценкой их эффективности и безопасности при шизофрении могут открыть новые возможности терапии, в том числе у пациентов с терапевтической резистентностью. Кроме того, фармакогенетические исследования с использованием генов-кандидатов из числа рецепторов и белков-переносчиков адренергической системе также помогут повысить эффективность и безопасность противорезистентной терапии у пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапевтическая резистентность, шизофрения, адренергическая система, противорезистентная терапия, антипсихотики

КОНТАКТЫ: Сосин Дмитрий Николаевич, sosin.dmitriy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2314-7174
Жуперин Анатолий Александрович, ORCID: 0000-0001-5612-0456
Мошевитин Сергей Юрьевич, ORCID: 0000-0002-5840-4708
Бурьгина Лариса Андреевна, ORCID: 0000-0002-4259-1262

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Сосин Д.Н., Жуперин А.А., Мошевитин С.Ю., Бурьгина Л.А. Новые перспективы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении с использованием препаратов с адренергическим механизмом действия // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 23–30. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.37.73.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New Prospects for Getting over Treatment Resistant Schizophrenia using Drugs with Adrenergic Mechanism of Action

D.N. Sosin^{1,2}, A.A. Zhuperin¹, S.Yu. Moshevitin², L.A. Burygina²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State budgetary institution of health care "Psychiatric Clinical Hospital № 4 of Department of health care of Moscow named after P.B. Gannushkin". Moscow, Russian Federation

SUMMARY

The prevalence of schizophrenia according to current data covers about 0.28% of the world's population. Approximately one-third of patients do not respond to anti-psychotic and are therefore treatment resistant. There is evidence that, among other neurotransmitter systems, the adrenergic system is involved in the pathogenesis of schizophrenia, including the pathogenesis of treatment resistant. In the present review of the literature data, we have collected the results of studies that allow us to evaluate the psychotropic activity of drugs whose action is related to the adrenergic system.

As a result, we obtained data on the effectiveness of drugs whose action is realized by blocking α -adrenoreceptors. The most promising drugs, from our point of view, are clonidine and proroxane. Further studies with a strong design and evaluation of their efficacy and safety in schizophrenia may open up new treatment possibilities, including in patients with treatment resistant. In addition, pharmacogenetic studies using candidate genes from receptor and adrenergic system transporter proteins will also help improve the efficacy and safety of antiresistance therapy in patients with treatment resistant schizophrenia.

KEY WORDS: treatment resistant, schizophrenia, adrenergic system, antiresistant treatment, antipsychotics

CONTACTS: Sosin Dmitriy, sosin.dmitriy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2314-7174
Zhuperin Anatoly, ORCID: 0000-0001-5612-0456
Moshevitin Sergey, ORCID: 0000-0002-5840-4708
Burygina Larisa, ORCID: 0000-0002-4259-1262

CITATION: Sosin D.N., Zhuperin A.A., Moshevitin S.Yu., Burygina L.A. New prospects for getting over treatment resistant schizophrenia using drugs with adrenergic mechanism of action // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 1. – Pp. 23–30. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.37.73.003 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Широко известно, что шизофрения – социально значимое заболевание, которое поражает около 0,28 % населения [1] и является одной из главных причин, приводящих к инвалидности [2]. Согласно современным оценкам, затраты на шизофрению за 2013 г. только в США составили более 150 миллиардов долларов [3], и они с каждым годом растут [1].

Несмотря на современные методы лечения, примерно 20–30 % пациентов с шизофренией остаются резистентными к психофармакотерапии [4, 5]. Проблема терапевтической резистентности при шизофрении (ТРШ) широко известна в клинической практике и отчасти связана с ятрогенными факторами, в частности, с неоправданной полипрагмазией и общим низким индексом рациональности проводимой психофармакотерапии [6]. Дополнительные сложности вносит отсутствие общепринятых критериев выделения резистентности к антипсихотическим препаратам [7].

Впервые критерии ТРШ были описаны и выделены J. Kane с соавторами в качестве показаний к назначению клозапина [8]. Авторы отметили, что у пациента с шизофренией можно констатировать терапевтическую резистентность в нескольких случаях: например, при отсутствии удовлетворительной социальной адаптации в течение последних пяти лет, после трех неэффективных курсов терапии антипсихотиками из двух различных химических групп в дозах, эквивалентных 1000 мг хлорпромазина на протяжении шести недель, при отсутствии эффекта шестинедельного курса терапии галоперидолом в дозе до 60 мг/сут. При этом по Краткой шкале психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) должны быть достаточно выражены как минимум два из следующих пунктов: дезорганизация мышления, подозрительность, галлюцинаторное поведение или необычное содержание мыслей, а общая тяжесть состояния должна составлять не менее 45 баллов по шкале BPRS и не менее 4 баллов по шкале общего клинического впечатления (CGI-S) [8].

Отечественные авторы также неоднократно предлагали модифицированные критерии ТРШ [9, 10]. На сегодняшний день наибольшее распространение получили следующие критерии ТРШ: а) отсутствие эффекта двух курсов антипсихотической терапии (один из которых должен быть проведен антипсихотиком второго поколения) в дозе не менее 400 мг в хлорпромазиновом эквиваленте, продолжительностью не менее четырех недель каждый; б) наличие стойкой психотической симптоматики, влияющей на поведение и функционирование пациента, либо суицидальных тенденций, насильственных действий и злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) [11, 12].

Клозапин до сих пор является единственным антипсихотиком с доказанной эффективностью при ТРШ [13, 14]. При этом механизм такого его действия точно не известен. Например, кветиапин тоже имеет низкое сродство к D2-рецепторам, следовательно, причина противорезистентной активности клозапина заключается не в этом. Некоторые авторы связывают противорезистентный эффект клозапина с его высокой аффинностью к рецепторам серотонина типа 2A, однако множество современных атипичных

антипсихотиков имеют сходный аффинитет к данным рецепторам, но не обладают противорезистентной эффективностью. Кроме того, согласно данным метаанализа, амисульприд является вторым препаратом по эффективности относительно ТРШ после клозапина, при этом он обладает очень низким сродством к рецепторам данного вида [15].

Нельзя объяснить эффективность клозапина и его высоким сродством к D4-рецепторам, поскольку аффинность оланзапина, аzenапина и zipрасидона к этим рецепторам сходна [16]. Некоторые авторы связывают противорезистентное действие клозапина с его сильной блокадой α 2C-адренергических рецепторов [17]. В этом аспекте интересны результаты нескольких исследований. В первом авторы показали, что сочетанное применение с «неклозапиновыми» антипсихотиками идазоксана (сильного антагониста α 2C-адренорецепторов) обладает сходной с клозапином противорезистентной активностью [18]. В другом исследовании продемонстрировано, что добавление к оланзапину ребоксетина (селективного ингибитора транспортера норадреналина) может улучшить клиническую эффективность и безопасность антипсихотика [19].

Известно, что у пациентов с шизофренией помимо нарушений в системах дофамина, серотонина и глутамата также отмечаются отклонения в работе системы норадреналина [17]. Влияние адренергической системы на психические функции человека до конца не изучено. Известно, что эта система вовлечена в реализацию когнитивных функций и, в частности, опосредует процессы обучения и памяти [20]. Кроме того, она принимает участие в регуляции эмоций, включая реакции страха, ярости и агрессии [21], а недостаточность норадренергической нейротрансмиссии лежит в основе одной из первых моноаминовых гипотез развития депрессии [22, 23].

Адренергические рецепторы у человека представлены двумя типами (α и β), каждый из которых имеет несколько подтипов. За исключением α 2-рецепторов, которые могут быть пресинаптическими, адренергические рецепторы всех подтипов являются постсинаптическими [24, 25]. Нейромедиаторные системы головного мозга взаимосвязаны: норадреналин может регулировать серотониновые рецепторы, а те, в свою очередь, могут влиять на активность норадреналиновых рецепторов [26, 27]. Известно, что данная регуляция осуществляется с помощью отрицательной и положительной обратных связей. Отрицательная обратная связь осуществляется через α 2-адренорецепторы, при активации которых подавляется выброс серотонина в окончаниях аксонов, положительная реализуется через α 1-адренорецепторы, расположенные на теле и дендритах нейронов, активация которых усиливает выделение серотонина [25]. При преобладании активности α 2-адренорецепторов в окончаниях аксонов серотониновых нейронов выброс серотонина падает, при преобладании активности α 1-адренорецепторов наблюдается обратный эффект.

В свою очередь, серотонин влияет на активность норадренергической системы [28–30] посредством отрицательной обратной связи. Помимо этого серотонин может оказывать влияние на дофаминергическую

систему, регулируя высвобождение дофамина [31, 32]. Серотониновые нейроны могут одновременно тормозить активность как норадренергической, так и дофаминергической нейротрансдачи в префронтальной коре. Из вышесказанного следует, что адренергическая система включена в целый комплекс регуляторных взаимосвязей, осуществляющих модуляцию активности моноаминовых нейротрансмиттерных систем, и участвует в реализации основных психических функций.

Считается, что с блокадой $\alpha 2$ -адренорецепторов в префронтальной коре связаны такие симптомы, как нарушения внимания, гиперактивность и импульсивность [33, 34]. В то же время β -адренорецепторы ответственны за поддержание селективного внимания. Отметим, что $\alpha 1$ - и β -адренорецепторы оказывают стимулирующее воздействие на импульсную активность нейронов головного мозга, тогда как $\alpha 2$ -рецепторы обычно ее тормозят [35]. Поскольку норадреналин имеет наибольшее сродство к $\alpha 2$ -рецепторам, при низких концентрациях этого нейромедиатора происходит торможение нейрональной активности, а при высоких концентрациях наблюдается ее усиление, поскольку в этих условиях норадреналин начинает связываться с $\alpha 1$ - и β -рецепторами [36].

Электрофизиологические исследования показывают, что в центральной нервной системе норадреналин влияет на регуляцию функционального состояния, поддержание селективного внимания и консолидацию памяти [37]. Он опосредует двигательную активность, мотивационное и эмоциональное поведение, регуляцию болевого порога, а кроме того, обеспечивает вегетативные проявления большинства эмоциональных реакций, а также нейроиммунные и нейроэндокринные процессы. В дополнение к вышесказанному, норадреналин оказывает значительное влияние на уровень общей психической активности – уровень бодрствования [38]. Этому способствует диффузный характер распределения норадренергических коллатералей в мозге. Наряду с поддержанием общего уровня бодрствования норадренергическая система выполняет важные функции, связанные с активацией избирательного внимания.

С учетом сказанного логично предположить, что лекарственные средства, влияющие на адренергическую систему, могут быть эффективны при терапии шизофрении, в том числе использоваться для преодоления терапевтической резистентности при данном психическом расстройстве. В настоящем обзоре литературы мы постарались собрать все современные клинические данные о терапии шизофрении с использованием препаратов, действие которых реализуется через адренергические рецепторы.

Материалы и методы. Поиск источников литературы осуществлялся по ключевым словам: «шизофрения», «терапия шизофрении», «антипсихотики», «адренергическая система», «клонидин», «гуанфацин», «празозин», «доксазозин», «пирроксан», «пропранолан» на порталах www.elibrary.ru и www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. Критериями включения были публикации, описывающие применение адренергических препаратов у пациентов с диагнозом «шизофрения».

Результаты

При анализе литературных данных мы обнаружили 22 исследования использования препаратов, действующих на α - и β -адренорецепторы, при шизофрении.

В большом Кокрейновском метаанализе, результаты которого опубликованы в 2010 г., проанализированы результаты девяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающих эффективность и безопасность присоединения к стандартной терапии шизофрении β -блокаторов [39]. Были отобраны только РКИ, в которых антагонисты β -адренорецепторов рассматривались в качестве дополнительной терапии к любому антипсихотическому препарату. Все исследования проводили у пациентов в возрасте 18–65 лет с верифицированным диагнозом «шизофрения». В некоторых работах отдельно формировалась группа пациентов с ТРШ, однако авторы не выделяли эту подгруппу в своем метаанализе. В результате в анализ попало в общей сложности девять работ (общая выборка – 282 пациента). Продолжительность исследований варьировалась от семи дней [40] до четырех месяцев [41]. В результате авторы не нашли преимуществ сочетанной терапии (антипсихотики плюс β -блокаторы) по сравнению с монотерапией антипсихотиками. При этом было отмечено, что у пациентов, принимающих β -блокаторы, чаще отмечались нежелательные реакции, связанные с гипотензией.

Еще в 1991 г. была опубликована обзорная работа, авторы которой оценили роль препаратов, используемых в кардиологической практике (пропранолол, клонидин и блокаторы кальциевых каналов – верапамил и нифедипин) для лечения шизофрении [42]. При этом они оценивали как монотерапию данными препаратами, так и их комбинацию с антипсихотиками. Авторы указывают, что в нескольких исследованиях были пациенты с ТРШ, однако использованные критерии этой группы сильно различались. Исследования имели достаточно низкое качество, и зачастую по ним нельзя сделать какой-либо однозначный вывод. В целом было сделано заключение, что присоединение пропранолола в отдельных случаях может быть эффективным, но дозы пропранолола свыше 400 мг/сут значительно увеличивают риск серьезных побочных эффектов [42]. Кроме того, при сочетании пропранолола с антипсихотиками возрастает риск развития нежелательных явлений (НЯ) вследствие лекарственных взаимодействий. Однако лекарственные взаимодействия не всегда могут нести вред. Например, эффективность комбинации пропранолола с тиоридазином может быть объяснена замедлением метаболизма тиоридазина и, соответственно, увеличением его концентрации в плазме крови [43].

В отношении клонидина авторы делают заключение о его эффективности (преимущественно при применении в малых дозах) в отношении редукции симптоматики шизофрении у некоторых пациентов [44]. При этом на основании проанализированных исследований они не могут сделать вывод о симптомах-мишенях, на которые преимущественно действует данный препарат. В отношении блокаторов кальциевых каналов полноценного заключения

об эффективности в отношении симптомов шизофрении сделать нельзя в связи с низким качеством исследований [42]. При этом авторы указали на возможность использования вышеописанных препаратов для коррекции побочных эффектов антипсихотиков [42]. Пропранолол и клонидин были эффективны для коррекции акатизии, а блокаторы кальциевых каналов – в отношении редукции симптомов поздней дискинезии (ПД). В настоящее время применение β -блокаторов у пациентов с шизофренией ограничено исключительно коррекцией НЯ антипсихотической терапии [20].

Как мы видим из исследования P.M. Llorca и M.A. Wolf, наиболее перспективным препаратом при ТРШ является клонидин [42]. Механизм его действия реализуется за счет стимуляции $\alpha 2$ -адренергических рецепторов, расположенных преимущественно в голубом пятне, префронтальной коре, а также в прилежащем ядре головного мозга [22]. Считается, что именно эти рецепторы играют важную роль в возникновении синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [44]. В настоящее время клонидин используется как антигипертензивное средство [45]. При этом препарат одобрен для применения при СДВГ [46]. Однако его влияние на симптомы СДВГ, помимо седативного эффекта, не изучено [47].

Основные исследования применения клонидина при шизофрении были проведены еще в 80-х годах прошлого века. R. Freedman с соавторами (1982) опубликовали результаты двойного слепого РКИ, в котором оценивали эффективность клонидина, антипсихотика или плацебо [48]. В исследование были включены 12 соматически стабильных пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством (завершили исследование 8 пациентов). Все включенные пациенты страдали хронической шизофренией, имели симптомы ПД, но не могли быть отнесены к ТРШ. Исследование было построено по достаточно сложному дизайну: каждый пациент получал короткими курсами плацебо, клонидин и антипсихотик. В результате авторы продемонстрировали равную эффективность клонидина и антипсихотиков в отношении позитивных симптомов шизофрении. Кроме того, они показали, что клонидин имеет лучший профиль безопасности, основные жалобы пациентов были связаны с незначительной артериальной гипотензией. Также авторы отмечают, что при приеме клонидина выраженность симптомов ПД снижалась более чем на 50 %.

В 1981 г. F. Lechin с соавторами провели исследование, в которое был включен 41 пациент с расстройствами шизофренического спектра [49]. На основании оценки моторики кишечника исследователи определяли дисфункцию норадренергической или дофаминергической систем, после чего назначали комбинированную терапию антипсихотиком и клонидином. В результате авторы показали, что у пациентов с гиперактивностью норадренергической системы терапия была более эффективна [49]. При этом значительно снижались проявления ПД [49].

В 1988 г. В. Angris с соавторами показали существенное улучшение психического состояния у 12 больных шизофренией, 4 из которых получали клонидин в режиме монотерапии, а остальные 8 –

вместе с антипсихотиками [50]. В результате была показана связь терапии клонидином со значительной редукцией продуктивных психотических симптомов и тревоги.

D.P. van Kammen с соавторами также провели подобное исследование [51]. Дизайн исследования был идентичен работе R. Freedman с соавторами (1982) [48] с некоторыми отличиями (не включались пациенты с ПД и период приема плацебо был несколько длиннее). Из 32 пациентов с шизофренией завершили участие в исследовании 13. После терапии клонидином у четырех пациентов отмечалась редукция позитивных, негативных и депрессивных симптомов.

Все вышеописанные исследования были проведены по большей части у пациентов, имеющих в анамнезе хороший ответ на антипсихотическую терапию. Однако новые стратегии терапии шизофрении в первую очередь интересны с точки зрения повышения ее эффективности, в том числе при ТРШ. Нами было найдено описание такого клинического случая [52]. На протяжении нескольких лет наблюдения за пациентом с хроническим вербальным галлюцинозом, а также выраженными негативными нарушениями к базовой антипсихотической терапии дважды был добавлен клонидин (0,075–0,225 мг/сут). В первом случае препарат был добавлен к терапии галоперидолом, что привело к уменьшению выраженности галлюцинаций, а также негативных симптомов (длительность терапии клонидином составила 4 месяца) с последующим постепенным ухудшением после отмены клонидина. Через несколько лет клонидин вновь был добавлен к сочетанной терапии клозапином и арипипразолом, что также привело к значительной редукции позитивных и негативных симптомов (длительность терапии клонидином составила 9 месяцев).

В 2019 г. был опубликован клинический случай пациента с ТРШ, находящегося длительное время на терапии клозапином с хорошим эффектом, осложненным выраженным слюнотечением [53]. С целью коррекции этого НЯ к терапии был добавлен клонидин (0,05 мг/сут), на фоне приема которого у пациента появилась выраженная сексуальная расторможенность, которая редуцировалась после его отмены. Авторы делают предположение, что опосредованное клонидином увеличение уровня синтетического дофамина может стимулировать центральные дофаминергические проекции в прилежащем ядре, что приводит к подобным поведенческим отклонениям [54].

Поскольку клонидин воздействует на $\alpha 2A$ -, $\alpha 2B$ -, а также $\alpha 2C$ -рецепторы, он обладает также рядом дополнительных фармакологических свойств, в связи с чем при его назначении возможны различные НЯ [55]. К ним относятся боли в животе, голове, гипотония, тошнота, запоры, ангионевротический отек, атриовентрикулярная блокада, брадикардия и другие [55, 56].

Следующим $\alpha 2$ -агонистом, изучаемым в аспекте терапии шизофрении, является гуанфацин [57]. В исследованиях у животных показано, что по сравнению с клонидином он менее эффективен для снижения артериального давления, но при этом в 25 раз эффективнее клонидина в отношении улучшения рабочей

памяти [58]. J. Friedman с соавторами в 2001 г. постарались оценить эффективность гуанфацина в отношении улучшения когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией [57]. В исследование было включено 38 пациентов с шизофренией, получающих стабильное лечение антипсихотиком в режиме монотерапии. На четыре недели к вышеописанной терапии рандомизировано добавлялись гуанфацин или плацебо. Какого-либо влияния гуанфацина на когнитивные функции, а также на позитивные и негативные симптомы шизофрении выявлено не было.

Кроме того, найдены несколько работ, в которых изучалась эффективность центральных альфа-адреноректоров празозина и доксазозина [59–61]. В исследовании, опубликованном M. Wadenberg и соавторами (2000), на примере лабораторных животных (крыс) было показано, что празозин может усиливать антипсихотический эффект препаратов, имеющих селективный антагонизм к рецепторам дофамина (амисульприд, сульпирид) [60]. При этом авторы отметили уменьшение выраженности экстрапирамидной симптоматики при комбинированной терапии.

В 2015 г. были опубликованы результаты исследования на животных (крысах), результаты которого для нас достаточно интересны [62]. В исследовании авторы изучали эффективность празозина в сочетании с препаратом PRX-07034 (антагонист 5-HT₆-рецепторов) относительно позитивных, негативных и когнитивных симптомов шизофрении. Исследователи пришли к выводу, что вышеописанное сочетание препаратов обладает антипсихотическим потенциалом и при этом лишено экстрапирамидных побочных эффектов. Целевой группой для подобной терапии авторы видят пациентов с ТРШ.

В отечественной литературе есть данные о центральном α -адреноректоре пророксане [63]. Препарат обладает центральным и периферическим неселективным адреноректорным действием, ингибируя постсинаптические α_1 - и α_2 -адреноректоры независимо от места их локализации; снижает чувствительность адреноректоров к норадреналину, а также изменяет проницаемость клеточных мембран [64]. Он используется для купирования панических атак и соматоформных вегетативных дисфункций, а также при лечении алкогольной и наркотической зависимости [63].

В 2019 г. А.Е. Бобров с соавторами описали роль адренергической системы мозга человека в патогенезе психических нарушений. Авторы указывают на практически полное отсутствие исследований пророксана (как параметров его эффективности, так и безопасности) при терапии психических расстройств в целом и шизофрении в частности [22]. При этом они делают заключение, что пророксан – перспективный кандидат для повышения эффективности антипсихотической терапии, так как адренергическая система (ее мезолимбические отделы) задействованы в патогенезе позитивных и негативных симптомов шизофрении [22]. В своей обзорной статье Ю.В. Быков и Р.А. Беккер (2017) считают, что эффективность препарата при психозах не изучена ввиду малоизвестности пророксана за пределами стран бывшего СССР [65]. Однако с учетом данных других исследований, в том числе эксперименталь-

ных, посвященных оценке эффективности схожих по механизму действия препаратов (празозин и доксазозин) в отношении психотических состояний, исследования пророксана при ТРШ, по-видимому, также являются перспективными [59, 61].

Обсуждение

Адренергическая система мозга человека, по-видимому, значительно вовлечена в патогенез шизофрении и задействована в реализации терапевтического и побочного эффектов антипсихотических средств.

На сегодняшний день механизм действия большинства антипсихотиков реализуется с помощью блокады рецепторов дофамина (преимущественно второго типа) [66, 67]. ТРШ характеризуется отсутствием ответа на стандартную антипсихотическую терапию. Именно в этом контексте интересен механизм действия клозапина, который сегодня является единственным антипсихотиком, эффективным при ТРШ [10]. При этом в отличие от большинства других антипсихотиков клозапин характеризуется более низким сродством к рецепторам дофамина, но обладает сильным аффинитетом к рецепторам серотонина и норадреналина [68]. Не исключено, что у части больных с ТРШ преобладает так называемый недофаминовый тип шизофрении, который характеризуется снижением синтеза дофамина [69]. Соответственно, адренергическая система может играть существенную роль при ТРШ.

Интересны результаты некоторых работ, демонстрирующие эффективность клонидина относительно симптомов ПД [48, 49, 70]. Поскольку ПД значительно чаще развивается у пациентов с шизофренией с длительной историей приема антипсихотиков, можно констатировать, что пациенты с ТРШ находятся в группе риска развития ПД [71]. Кроме того, считается, что в патогенезе ПД помимо других нейротрансмиттерных систем значительную роль играет гиперактивность норадренергической системы [72]. Таким образом, исследования препаратов, влияющих на адренергическую систему, являются перспективными для терапии ТРШ и ПД.

Исследования, посвященные изучению эффективности препаратов с адренергической активностью в отношении симптомов шизофрении, малочисленны, часто выполнены на ограниченных выборках и/или имеют короткую продолжительность, отличаются низким методологическим качеством и мало реплицированы. Данный факт не позволяет должным образом сделать вывод о их роли и возможностях при терапии шизофрении в целом и ТРШ в частности. Попытки лечения ТРШ препаратами этих групп ограничены двумя описаниями клинических случаев [52, 53] и отдельными исследованиями на малочисленных выборках [39, 42]. Кроме того, критерии ТРШ, которые часто используются в подобных исследованиях, не являются общепринятыми, что также накладывает определенные ограничения. Тем не менее многие авторы считают проведение дальнейших исследований препаратов с центральным адренергическим действием у пациентов с ТРШ достаточно перспективным научным направлением [22, 62, 65].

Заключение

Уточнение роли адренергической системы при шизофрении является перспективным направлением как в области фундаментальных медицинских исследований, так и клинических. На сегодняшний день существуют отдельные данные об эффективности препаратов, реализующих свой механизм действия за счет блокады α -адренорецепторов. Наиболее перспективными кандидатами в список этих препаратов, с нашей точки зрения, являются клонидин и пророксан. Дальнейшие исследования со строгим дизайном и оценкой их эффективности и безопасности

при шизофрении могут открыть новые возможности терапии, в том числе у пациентов с терапевтической резистентностью.

Кроме того, препараты с новым механизмом действия могут стать основной для множества различных исследований, в том числе посвященных поиску фармакогенетических биомаркеров эффективности и безопасности антипсихотической терапии. С учетом того что пациенты с ТРШ являются проблемной группой (благодаря длительной и массивной психотропной терапии), фармакогенетическое тестирование может облегчить подбор терапии таким пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44, iss. 6. – Pp. 1195–1203. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
2. Chong H.Y., Teoh S.L., Wu D.B. et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2016. – Vol. 16 (12). – Pp. 357–73. – DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
3. Cloutier M., Aigbogun M.S., Guerin A. et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013 // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (6). – Pp. 764–771. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10278>
4. Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry*. – 2021. – Pp. 1–6. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>
5. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – Москва, 2002. – С. 47–81.
6. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рывкин П.В. Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 27–32.
7. Correll C.U., Brevig T., Brain C. Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists // *BMC Psychiatry*. – 2019. – Vol. 19 (1). – Art. 362. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2318-x>
8. 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. 789–796. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
9. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2002. – № 4. – С. 132–136.
10. Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. – Москва, 2012. – С. 102–117.
11. The International Psychopharmacology Algorithm Project. – 2016. – URL: <http://www.ipap.org> (accessed May 11, 2018).
12. Stahl S.M., Morrissette D.A., Citrome L. et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia // *CNS Spectr*. – 2013. – Vol. 18 (3). – Pp. 150–162. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291300014X>
13. Lally J., MacCabe J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review // *Br Med Bull*. – 2015. – Vol. 114 (1). – Pp. 169–179. – DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>
14. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
15. Leucht S., Cipriani A., Spinelli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382 (9896). – Pp. 951–962. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
16. Tarazi F.I., Zhang K., Baldessarini R.J. Dopamine D4 receptors: beyond schizophrenia // *J Recept Signal Transduct Res*. – 2004. – Vol. 24 (3). – Pp. 131–147. – DOI: <https://doi.org/10.1081/rrs-200032076>
17. López-Muñoz F., Álamo C. Neurobiological background for the development of new drugs in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol*. – 2011. – Vol. 34 (3). – Pp. 111–126. – DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318215c2f7>
18. Marcus M.M., Jardemark K.E., Wadenberg M.-L. et al. Combined $\alpha 2$ and D2/3 receptor blockade enhances cortical glutamatergic transmission and reverses cognitive impairment in the rat // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 8 (3). – Pp. 315–327. – DOI: <https://doi.org/10.1017/s1461145705005328>
1. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44, iss. 6. – Pp. 1195–1203. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
2. Chong H.Y., Teoh S.L., Wu D.B. et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2016. – Vol. 16 (12). – Pp. 357–73. – DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
3. Cloutier M., Aigbogun M.S., Guerin A. et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013 // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (6). – Pp. 764–771. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10278>
4. Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry*. – 2021. – Pp. 1–6. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>
5. Mosolov S.N. Polveka neurolepticheskoi terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // Noveye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy. – Moskva, 2002. – S. 47–81.
6. Malin D.I., Bulatova D.R., Ryvkin P.V. Otsenka ratsional'nosti primeneniya psikhofarmakoterapii u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei na etape statsionarnogo lecheniya // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2022. – № 2. – S. 27–32.
7. Correll C.U., Brevig T., Brain C. Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists // *BMC Psychiatry*. – 2019. – Vol. 19 (1). – Art. 362. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2318-x>
8. 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. 789–796. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
9. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psikhofarmakoterapii i metody ee preodoleniya // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2002. – № 4. – S. 132–136.
10. Tsukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V., Mosolov S.N. Sovremennye metody preodoleniya terapevicheskoi rezistentnosti pri shizofrenii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. – Moskva, 2012. – S. 102–117.
11. The International Psychopharmacology Algorithm Project. – 2016. – URL: <http://www.ipap.org> (accessed May 11, 2018).
12. Stahl S.M., Morrissette D.A., Citrome L. et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia // *CNS Spectr*. – 2013. – Vol. 18 (3). – Pp. 150–162. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291300014X>
13. Lally J., MacCabe J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review // *Br Med Bull*. – 2015. – Vol. 114 (1). – Pp. 169–179. – DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>
14. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
15. Leucht S., Cipriani A., Spinelli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382 (9896). – Pp. 951–962. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
16. Tarazi F.I., Zhang K., Baldessarini R.J. Dopamine D4 receptors: beyond schizophrenia // *J Recept Signal Transduct Res*. – 2004. – Vol. 24 (3). – Pp. 131–147. – DOI: <https://doi.org/10.1081/rrs-200032076>
17. López-Muñoz F., Álamo C. Neurobiological background for the development of new drugs in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol*. – 2011. – Vol. 34 (3). – Pp. 111–126. – DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318215c2f7>
18. Marcus M.M., Jardemark K.E., Wadenberg M.-L. et al. Combined $\alpha 2$ and D2/3 receptor blockade enhances cortical glutamatergic transmission and reverses cognitive impairment in the rat // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 8 (3). – Pp. 315–327. – DOI: <https://doi.org/10.1017/s1461145705005328>

19. Marcus M.M., Jardemark K., Malmerfelt A. et al. Reboxetine Enhances the Olanzapine-Induced Antipsychotic-Like Effect. Cortical Dopamine Outflow and NMDA Receptor-Mediated Transmission // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35 (9). – Pp. 1952–1961. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2010.69>
20. Castelino C.B., Schmidt M.F. What birdsong can teach us about the central noradrenergic system // *J Chem Neuroanat*. – 2010. – Vol. 39 (2). – Pp. 96–111. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2009.08.003>
21. Yamamoto K.I., Shinba T., Yoshii M. Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: A pathophysiological view // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2014. – Vol. 68 (1). – Pp. 1–20. – DOI: <https://doi.org/10.1111/pcn.12126>
22. Бобров А.Е., Краснослободцева Л.А., Мутных Е.М. Психофармакология адренергической системы мозга и возможности применения Пирроксана // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2019. – № 20 (2). – С. 16–30.
23. Schildkraut J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence // *American journal of psychiatry*. – 1965. – Vol. 122 (5). – Pp. 509–522. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
24. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: A potential target for pain therapy // *Eur J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 15, no. 716 (1–3). – Pp. 2–7. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.067>
25. Perez D.M. Localization of Adrenergic Receptor Subtypes and Transgenic Expression of Fluorescent-Tagged Receptors // Perez D.M. (ed.) *Brain. Humana Press Inc.* – 2006. – Pp. 173–204.
26. Miyahara Y., Funahashi H., Naono-Nakayama R. et al. Role of serotonin and noradrenaline in the acute itch processing in mice // *Eur J Pharmacol*. – 2019. – Vol. 5 (850). – Pp. 118–125. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.013>
27. Lucki I., O'Leary O.F. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, suppl. 4. – Pp. 11–24.
28. Jacobs B.L. Norepinephrine-serotonin interactions in brain // *Pol J Pharmacol Pharm.* – 1991. – Vol. 43 (3). – Pp. 231–239.
29. Blows W.T. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine // *J Neurosci Nurs*. – 2000. – Vol. 32 (4). – Pp. 234–238. – DOI: <https://doi.org/10.1097/01376517-200008000-00008>
30. Delcourte S., Etievant A., Haddjeri N. Role of central serotonin and noradrenaline interactions in the antidepressants' action: Electrophysiological and neurochemical evidence // *Progress in Brain Research*. – 2021. – Vol. 259. – Pp. 7–81. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.002>
31. Guiard B.P., Mansari El M., Merali Z., Blier P. Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2008. – Vol. 11 (5). – Pp. 625–639. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145707008383>
32. De Deurwaerdere P., Chagraoui A., Di Giovanni G. Serotonin/dopamine interaction: Electrophysiological and neurochemical evidence // *Progress in Brain Research*. – 2021. – Vol. 261. – Pp. 161–264. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.02.001>
33. Del Campo N., Chamberlain S.R., Sahakian B.J., Robbins T.W. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder // *Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 15, no. 69 (12). – Pp. 145–157. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036>
34. Mayer P., Imbert T. Alpha2-Adrenoreceptor antagonists // *IDrugs*. – 2001. – Vol. 4 (6). – Pp. 662–676.
35. Melchitzky D.S., Austin M.C., Lewis D.A. Chemical neuroanatomy of the primate brain // Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (eds). *The American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology*. 3-rd ed. American Psychiatric Publishing, Inc. – 2004. – Pp. 69–87.
36. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application // 4th ed. – Cambridge, NY, Melbourne etc.: Cambridge University Press, 2013.
37. Kalk N., Nutt D., Lingford-Hughes A. The role of central noradrenergic dysregulation in anxiety disorders: evidence from clinical studies // *J Psychopharmacol*. – 2019. – Vol. 25 (1). – Pp. 3–16. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881110367448>
38. Berridge C. Role of IL-17 and Th17 Cells in HSV Induced Corneal Immunopathology // *Brain Res*. – 2008. – Vol. 58 (1). – Pp. 1–17. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100736>
39. Cheine M., Ahonen J., Wahlbeck K. Beta-blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2001. – Vol. 3. – CD000234. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000234>
40. Poyurovsky M., Pashinian A., Weizman R., Fuchs C., Weizman A. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 59 (11). – Pp. 1071–1077. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.007>
41. Myers D.H., Campbell P.L., Cocks N.M. et al. A trial of propranolol in chronic schizophrenia // *British Journal of Psychiatry*. – 1981. – Vol. 139. – Pp. 118–121. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.139.2.118>
42. Llorca P.M., Wolf M.A. Use of certain cardiologic drugs in the treatment of schizophrenia: review of the literature // *J Psychiatry Neurosci*. – 1991. – Vol. 16 (1). – Pp. 19–24.
43. Lader M.H. B-adrenoreceptor antagonists in neuropsychiatry: an update // *J Clin Psychiatry*. – 1988. – Vol. 49. – Pp. 213–223.
44. Mattes J.A. Treating ADHD in Prison: Focus on Alpha-2 Agonists (Clonidine and Guanfacine) // *J Am Acad Psychiatry Law*. – 2016. – Vol. 44 (2). – Pp. 151–157.
45. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. III. – М.: Экхо, 2002.
46. Naguy A. Clonidine Use in Psychiatry: Panacea or Panache // *Pharmacology*. – 2016. – Vol. 98 (1–2). – Pp. 87–92. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000446441>
19. Marcus M.M., Jardemark K., Malmerfelt A. et al. Reboxetine Enhances the Olanzapine-Induced Antipsychotic-Like Effect. Cortical Dopamine Outflow and NMDA Receptor-Mediated Transmission // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35 (9). – Pp. 1952–1961. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2010.69>
20. Castelino C.B., Schmidt M.F. What birdsong can teach us about the central noradrenergic system // *J Chem Neuroanat*. – 2010. – Vol. 39 (2). – Pp. 96–111. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2009.08.003>
21. Yamamoto K.I., Shinba T., Yoshii M. Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: A pathophysiological view // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2014. – Vol. 68 (1). – Pp. 1–20. – DOI: <https://doi.org/10.1111/pcn.12126>
22. Bobrov A.E., Краснослободцева Л.А., Мутных Е.М. Психофармакология адренергической системы мозга и возможности применения Пирроксана // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2019. – № 20 (2). – С. 16–30.
23. Schildkraut J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence // *American journal of psychiatry*. – 1965. – Vol. 122 (5). – Pp. 509–522. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
24. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: A potential target for pain therapy // *Eur J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 15, no. 716 (1–3). – Pp. 2–7. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.067>
25. Perez D.M. Localization of Adrenergic Receptor Subtypes and Transgenic Expression of Fluorescent-Tagged Receptors // Perez D.M. (ed.) *Brain. Humana Press Inc.* – 2006. – Pp. 173–204.
26. Miyahara Y., Funahashi H., Naono-Nakayama R. et al. Role of serotonin and noradrenaline in the acute itch processing in mice // *Eur J Pharmacol*. – 2019. – Vol. 5 (850). – Pp. 118–125. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.013>
27. Lucki I., O'Leary O.F. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, suppl. 4. – Pp. 11–24.
28. Jacobs B.L. Norepinephrine-serotonin interactions in brain // *Pol J Pharmacol Pharm.* – 1991. – Vol. 43 (3). – Pp. 231–239.
29. Blows W.T. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine // *J Neurosci Nurs*. – 2000. – Vol. 32 (4). – Pp. 234–238. – DOI: <https://doi.org/10.1097/01376517-200008000-00008>
30. Delcourte S., Etievant A., Haddjeri N. Role of central serotonin and noradrenaline interactions in the antidepressants' action: Electrophysiological and neurochemical evidence // *Progress in Brain Research*. – 2021. – Vol. 259. – Pp. 7–81. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.002>
31. Guiard B.P., Mansari El M., Merali Z., Blier P. Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2008. – Vol. 11 (5). – Pp. 625–639. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145707008383>
32. De Deurwaerdere P., Chagraoui A., Di Giovanni G. Serotonin/dopamine interaction: Electrophysiological and neurochemical evidence // *Progress in Brain Research*. – 2021. – Vol. 261. – Pp. 161–264. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.02.001>
33. Del Campo N., Chamberlain S.R., Sahakian B.J., Robbins T.W. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder // *Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 15, no. 69 (12). – Pp. 145–157. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036>
34. Mayer P., Imbert T. Alpha2-Adrenoreceptor antagonists // *IDrugs*. – 2001. – Vol. 4 (6). – Pp. 662–676.
35. Melchitzky D.S., Austin M.C., Lewis D.A. Chemical neuroanatomy of the primate brain // Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (eds). *The American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology*. 3-rd ed. American Psychiatric Publishing, Inc. – 2004. – Pp. 69–87.
36. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application // 4th ed. – Cambridge, NY, Melbourne etc.: Cambridge University Press, 2013.
37. Kalk N., Nutt D., Lingford-Hughes A. The role of central noradrenergic dysregulation in anxiety disorders: evidence from clinical studies // *J Psychopharmacol*. – 2019. – Vol. 25 (1). – Pp. 3–16. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881110367448>
38. Berridge C. Role of IL-17 and Th17 Cells in HSV Induced Corneal Immunopathology // *Brain Res*. – 2008. – Vol. 58 (1). – Pp. 1–17. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100736>
39. Cheine M., Ahonen J., Wahlbeck K. Beta-blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2001. – Vol. 3. – CD000234. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000234>
40. Poyurovsky M., Pashinian A., Weizman R., Fuchs C., Weizman A. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 59 (11). – Pp. 1071–1077. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.007>
41. Myers D.H., Campbell P.L., Cocks N.M. et al. A trial of propranolol in chronic schizophrenia // *British Journal of Psychiatry*. – 1981. – Vol. 139. – Pp. 118–121. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.139.2.118>
42. Llorca P.M., Wolf M.A. Use of certain cardiologic drugs in the treatment of schizophrenia: review of the literature // *J Psychiatry Neurosci*. – 1991. – Vol. 16 (1). – Pp. 19–24.
43. Lader M.H. B-adrenoreceptor antagonists in neuropsychiatry: an update // *J Clin Psychiatry*. – 1988. – Vol. 49. – Pp. 213–223.
44. Mattes J.A. Treating ADHD in Prison: Focus on Alpha-2 Agonists (Clonidine and Guanfacine) // *J Am Acad Psychiatry Law*. – 2016. – Vol. 44 (2). – Pp. 151–157.
45. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. III. – М.: Экхо, 2002.
46. Naguy A. Clonidine Use in Psychiatry: Panacea or Panache // *Pharmacology*. – 2016. – Vol. 98 (1–2). – Pp. 87–92. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000446441>

47. Palumbo D. R., Sallee F. R., Pelham W. E., et al. Clonidine for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: I. Efficacy and Tolerability Outcomes // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 2008. – 47(2). – Pp. 180–188. DOI: <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31815d9a>
48. Freedman R., Bell J., Adler L.E., et al. Clonidine treatment of schizophrenia // *Acta Psychiatrica Scand.* – 1982. – Vol. 65. – Pp. 35–45. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1982.tb00819.x>
49. Lechin F., Van Der Dijs B., Gomez F., Valls J.M. et al. Pharmacomanometric Studies of Colonic Motility as a Guide to the Chemotherapy of Schizophrenia // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 1981. – Vol. 20 (11). – Pp. 664–671. – DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1980.tb01684.x>
50. Angris B., Smith M., Adler L. et al. Preliminary studies of clonidine in psychotic patients // *J Neural Transm.* – 1988. – Vol. 71. – Pp. 115–121. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01245253>
51. Van Kammen D.P., Peters J.L., Van Kammen W.B., et al. Clonidine treatment of schizophrenia. Can we predict treatment response? // *Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 27. – Pp. 297–311. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90145-5](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90145-5)
52. Dardennes, R. M., Al Anbar, N. N., Rouillon, F. Successful augmentation of clozapine-resistant treatment of schizophrenia with clonidine // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34 (4). – Pp. 724–725. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2010.03.022>
53. Yadav S., Takács A., Pantelis C., Thomas N. Clonidine induced sexual disinhibition in a patient with treatment-resistant schizophrenia: A case report // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 55 (5). P. 522. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0004867420945788>
54. Becker J.B., Rudick C.N., Jenkins W.J. The role of dopamine in the nucleus accumbens and striatum during sexual behavior in the female rat // *J Neurosci.* – 2001. – Vol. 1, no. 21 (9). – Pp. 3236–3241. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03236.2001>
55. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. Вып. IV. – М.: Экхо, 2003.
56. Yasaei R., Saadabadi A. Clonidine. StatPearls [Internet] // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Bookshelf ID: NBK459124*
57. Friedman J. Guanfacine Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 25 (3). – Pp. 402–409. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(01\)00249-4](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(01)00249-4)
58. Arnsten A.F., Cai J.X., Goldman-Rakic P.S. The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects: Evidence for alpha-2 receptor subtypes // *J Neurosci.* – 1988. – Vol. 8. – Pp. 4287–4297. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-11-04287.1988>
59. Harkin A., Morris K., Kelly J.P., et al. Modulation of MK-801-induced behaviour by noradrenergic agents in mice // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2001. – Vol. 154 (2). – Pp. 177–188. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s002130000630>
60. Wadenberg M.L., Hertel P., Fernholm R. et al. Enhancement of antipsychotic-like effects by combined treatment with the α 1-adrenoceptor antagonist prazosin and the dopamine D2 receptor antagonist raclopride in rats // *J Neural Transm (Vienna)*. – 2000. – Vol. 107 (10). – Pp. 1229–1238. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s007020070036>
61. Stuchlík A., Petrásek T., Vales K. Effect of alpha(1)-adrenergic antagonist prazosin on behavioral alterations induced by MK-801 in a spatial memory task in Long-Evans rats // *Physiol Res.* – 2009. – Vol. 58 (5). – Pp. 733–740. – DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.931636>
62. R. Abraham, R. Nirogi, A. Shinde, S. Irupannanavar. Low-dose prazosin in combination with 5-HT6 antagonist PRX-07034 has antipsychotic effects // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2015. – Vol. 93 (1). – Pp. 13–21. – DOI: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0254>
63. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пророксан наркологи и психиатрии (часть 1) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2017. – № 19 (2). – С. 44–51.
64. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова; Выпуск XIII. – М.: Экхо, 2012. – 980 с.
65. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пирроксан в психиатрии, неврологии и общесоматической медицине. Часть II // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2017. – № 19 (6). – С. 55–61.
66. Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Kopecek M., et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20 (5). – Pp. 389–409. – DOI: <https://doi.org/10.2165/00023210-200620050-00004>
67. Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей. // под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
68. Khokhar J.Y., Henricks A.M., Sullivan E.D.K., Green A.I. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective // *Adv Pharmacol.* – 2018. – Vol. 82. – Pp. 137–162. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.09.009>
69. Demjaha A., Murray R.M., McGuire P.K., et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2012. – Vol. 169 (11). – Pp. 1203–1210. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010144>
70. Потанин С.С., Антонович Б.А., Сайфулина А.М. с соавт. Алгоритм биологической терапии поздней дискинезии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 4. – С. 41–49.
71. Apud J.A., Egan M.F., Wyatt R.J. Neuroleptic withdrawal in treatment-resistant patients with schizophrenia: tardive dyskinesia is not associated with supersensitive psychosis // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 63 (1–2). – Pp. 151–160. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00338-9](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00338-9)
72. Jeste D.V., Doongaji D.R., Linnoi/a M. Elevated cerebrospinal fluid noradrenaline in tardive dyskinesia // *Brit J Psychiat.* – 1984. – Vol. 144. – Pp. 177–180.
47. Palumbo D. R., Sallee F. R., Pelham W. E., et al. Clonidine for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: I. Efficacy and Tolerability Outcomes // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 2008. – 47(2). – Pp. 180–188. DOI: <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31815d9a>
48. Freedman R., Bell J., Adler L.E., et al. Clonidine treatment of schizophrenia // *Acta Psychiatrica Scand.* – 1982. – Vol. 65. – Pp. 35–45. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1982.tb00819.x>
49. Lechin F., Van Der Dijs B., Gomez F., Valls J.M. et al. Pharmacomanometric Studies of Colonic Motility as a Guide to the Chemotherapy of Schizophrenia // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 1981. – Vol. 20 (11). – Pp. 664–671. – DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1980.tb01684.x>
50. Angris B., Smith M., Adler L. et al. Preliminary studies of clonidine in psychotic patients // *J Neural Transm.* – 1988. – Vol. 71. – Pp. 115–121. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01245253>
51. Van Kammen D.P., Peters J.L., Van Kammen W.B., et al. Clonidine treatment of schizophrenia. Can we predict treatment response? // *Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 27. – Pp. 297–311. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90145-5](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90145-5)
52. Dardennes, R. M., Al Anbar, N. N., Rouillon, F. Successful augmentation of clozapine-resistant treatment of schizophrenia with clonidine // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34 (4). – Pp. 724–725. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2010.03.022>
53. Yadav S., Takács A., Pantelis C., Thomas N. Clonidine induced sexual disinhibition in a patient with treatment-resistant schizophrenia: A case report // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 55 (5). P. 522. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0004867420945788>
54. Becker J.B., Rudick C.N., Jenkins W.J. The role of dopamine in the nucleus accumbens and striatum during sexual behavior in the female rat // *J Neurosci.* – 2001. – Vol. 1, no. 21 (9). – Pp. 3236–3241. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03236.2001>
55. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. Вып. IV. – М.: Экхо, 2003.
56. Yasaei R., Saadabadi A. Clonidine. StatPearls [Internet] // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Bookshelf ID: NBK459124*
57. Friedman J. Guanfacine Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 25 (3). – Pp. 402–409. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(01\)00249-4](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(01)00249-4)
58. Arnsten A.F., Cai J.X., Goldman-Rakic P.S. The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects: Evidence for alpha-2 receptor subtypes // *J Neurosci.* – 1988. – Vol. 8. – Pp. 4287–4297. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-11-04287.1988>
59. Harkin A., Morris K., Kelly J.P., et al. Modulation of MK-801-induced behaviour by noradrenergic agents in mice // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2001. – Vol. 154 (2). – Pp. 177–188. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s002130000630>
60. Wadenberg M.L., Hertel P., Fernholm R. et al. Enhancement of antipsychotic-like effects by combined treatment with the α 1-adrenoceptor antagonist prazosin and the dopamine D2 receptor antagonist raclopride in rats // *J Neural Transm (Vienna)*. – 2000. – Vol. 107 (10). – Pp. 1229–1238. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s007020070036>
61. Stuchlík A., Petrásek T., Vales K. Effect of alpha(1)-adrenergic antagonist prazosin on behavioral alterations induced by MK-801 in a spatial memory task in Long-Evans rats // *Physiol Res.* – 2009. – Vol. 58 (5). – Pp. 733–740. – DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.931636>
62. R. Abraham, R. Nirogi, A. Shinde, S. Irupannanavar. Low-dose prazosin in combination with 5-HT6 antagonist PRX-07034 has antipsychotic effects // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2015. – Vol. 93 (1). – Pp. 13–21. – DOI: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0254>
63. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Proroksan narologii i psikiatrii (chast' 1) // *Psikihatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2017. – № 19 (2). – С. 44–51.
64. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова; Выпуск XIII. – М.: Экхо, 2012. – 980 с.
65. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Pirroksan v psikihatrii, nevrologii i obshchesomaticheskoi meditsine. Chast' II // *Psikihatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2017. – № 19 (6). – С. 55–61.
66. Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Kopecek M., et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20 (5). – Pp. 389–409. – DOI: <https://doi.org/10.2165/00023210-200620050-00004>
67. Karlsson A., Lekrube I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii. Rukovodstvo dlya vrachei. // pod red. S.N. Mosolova. – London, 2004.
68. Khokhar J.Y., Henricks A.M., Sullivan E.D.K., Green A.I. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective // *Adv Pharmacol.* – 2018. – Vol. 82. – Pp. 137–162. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.09.009>
69. Demjaha A., Murray R.M., McGuire P.K., et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2012. – Vol. 169 (11). – Pp. 1203–1210. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010144>
70. Potanin S.S., Antonovich B.A., Saifulina A.M. s soavt. Algoritm biologicheskoi terapii pozdnei diskinезии // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2021. – № 4. – С. 41–49.
71. Apud J.A., Egan M.F., Wyatt R.J. Neuroleptic withdrawal in treatment-resistant patients with schizophrenia: tardive dyskinesia is not associated with supersensitive psychosis // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 63 (1–2). – Pp. 151–160. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00338-9](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00338-9)
72. Jeste D.V., Doongaji D.R., Linnoi/a M. Elevated cerebrospinal fluid noradrenaline in tardive dyskinesia // *Brit J Psychiat.* – 1984. – Vol. 144. – Pp. 177–180.

Сравнительная эффективность и переносимость двухлетней противорецидивной терапии карбамазепином, карбонатом лития, флуоксетином и пароксетином у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством

Е.Г. Костюкова¹, П.В. Алфимов², А.А. Шафаренко³, С.Н. Мосолов^{1,4}

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

² Клиника "MHS Mental Health Service", Ереван, Республика Армения

³ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Высокий риск рецидивирования при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР) определяет необходимость проведения вторичной профилактической терапии. До введения в практику антидепрессантов нового поколения (АД) использовались препараты нормотимического действия (НТ). Сравнительных исследований карбоната лития (КЛ) или карбамазепина (КРБ) и АД нового поколения не обнаружено. **Цель** – сравнительное изучение особенностей клинического действия НТ (КРБ, КЛ) и АД (пароксетина (ПАР) и флуоксетина (ФЛУ) при длительной противорецидивной терапии РДР). **Дизайн:** открытое, проспективное, сравнительное. Длительность – 2 года. **Материал и методы:** 89 пациентов (40 мужчин 49 женщин), диагноз – РДР (F33 МКБ–10); не менее трех депрессивных эпизодов за последние 2 года; отсутствие профилактической терапии в анамнезе. Средний возраст – 43,32 ± 2,4 года. Группы (КЛ, КРБ, ПАР, ФЛУ) были сопоставимы по численности и клинико-демографическим показателям. Эффективность определялась сравнением показателей динамики заболевания за 2 года до и после начала терапии. **Результаты:** положительный эффект терапии КРБ (90,9 % пациентов) > ПАР (90,5 %) > КЛ (73,9 %) > ФЛУ (60,7 %). В группе НТ преобладали частичные респондеры, в группе АД – полные. КЛ в отличие от других вызывал нарастание удельного веса субдепрессий. АД превосходили НТ по переносимости. В группе КРБ среднее число НЯ на одного больного было выше ($p < 0,001$) по сравнению с ПАР и ФЛУ и ниже по сравнению с КЛ ($p < 0,05$). **Выводы:** препараты первого выбора при длительной противорецидивной терапии РДР – АД нового поколения. КРБ может использоваться при недостаточной эффективности, плохой переносимости АД и у пациентов с высоким риском инверсии фазы. При невозможности терапии АД и КРБ можно использовать КЛ с тщательным клиническим контролем для исключения тяжелых субдепрессий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рекуррентное депрессивное расстройство, вторичная профилактическая терапия, карбонат лития, карбамазепин, пароксетин, флуоксетин, нормотимики, антидепрессанты нового поколения

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Костюкова Е.Г., Алфимов П.В., Шафаренко А.А., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость двухлетней противорецидивной терапии карбамазепином, карбонатом лития, флуоксетином и пароксетином у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 31–42. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.38.56.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative Efficacy and Tolerability of Two-Year Relapse Prevention Therapy with Carbamazepine, Lithium Carbonate, Fluoxetine and Paroxetine in Patients with Recurrent Depressive Disorder

E.G. Kostyukova¹, P.V. Alfimov², A.A. Shafarenko³, S.N. Mosolov^{1,4}

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Clinic “MHS Mental Health Service”, Yerevan

³ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “Psychiatric Clinical Hospital No. 1 named after N.A. Alekseev of the Moscow Department of Health”

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia

SUMMARY

Relevance. The high risk of recurrence in recurrent depressive disorder (RD) determines the need for maintenance therapy. Before the introduction of a new generation of antidepressants (AD), mood stabilizers (MS) were used. Comparative studies of lithium carbonate (Li) or carbamazepine (CRB) and a new generation of AD have not been found. Objective: Comparative study of the features of the clinical action of MS (CRB, Li) and AD (paroxetine (PAR) and fluoxetine (FLU)). Design: open, prospective, comparative. **Duration** – 2 years. **Material and methods:** 89 patients (40 men and 49 women), diagnosed with RD (F33 ICD-10); at least 3 depressive episodes in the last 2 years; no preventive therapy in the anamnesis. The average age is 43.32 ± 2.4 years. The groups (Li, CRB, PAR, FLU) were comparable in patients number and clinical and demographic indicators. The effectiveness was determined by comparing the indicators of the dynamics of the disease course for 2 years before and after the start of therapy. **Results:** Positive effect of CRB therapy (90.9 % of patients) > PAR (90.5 %) > Li (73.9 %) > FLU (60.7 %). Partial responders revalenced in MS-group, full responders – in AD-group. AD were superior to MS in tolerability. In the CRB group, the average number of adverse events per patient was higher ($p < 0.001$) compared to PAR and FL and lower compared to Li ($p < 0.05$). **Conclusions:** first-choice drugs are a new generation of AD. CRB can be used with insufficient efficacy, intolerance of AD (selective serotonin reuptake inhibitors) and in patients with a high risk of phase inversion. If it is impossible to treat AD or CRB, a Li can be used with careful clinical control to exclude prolonged subdepressions.

KEY WORDS: recurrent depressive disorder, secondary preventive therapy, lithium carbonate, carbamazepine, paroxetine, fluoxetine, mood stabilizers, new generation antidepressants

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

CITATION: Kostyukova E.G., Alfimov P.V., Shafarenko A.A., Mosolov S.N. Comparative Efficacy and Tolerability of Two-Year Relapse Prevention Therapy with Carbamazepine, Lithium Carbonate, Fluoxetine and Paroxetine in Patients with Recurrent Depressive Disorder // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 1. – Pp. 31–42. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.38.56.004 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) является хроническим рецидивирующим заболеванием. У 50–85 % пациентов с депрессивным эпизодом развивается повторный эпизод [1–4]. Вероятность рецидива возрастает с увеличением числа предыдущих депрессивных эпизодов и тяжести текущего эпизода. Среди пациентов, перенесших три эпизода депрессии, 90 % переносят в будущем новые эпизоды [5].

Высокий риск рецидивов, приводящих к дезадаптации и инвалидизации пациента, определяет необходимость проведения вторичной профилактической терапии РДР. Под профилактическим эффектом подразумевается способность ряда препаратов при длительном непрерывном приеме подавлять развитие рецидива или уменьшать выраженность очередной аффективной фазы [6]. Психотерапия была и остается до настоящего времени основным методом предотвращения рецидивов РДР [7]. До введения в клиническую практику антидепрессантов (АД) нового поколения в этих целях использовались препараты нормотимического действия. Эффективность противорецидивного действия солей лития при РДР доказана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [8, 9]. Для карбамазепина (КРБ) имеются положительные результаты ряда открытых исследований [10, 11]. Однако в настоящее время более изученными и признанными для профилактики РДР препаратами являются АД. Уже первые исследования противорецидивной эффективности трициклических антидепрессантов (ТЦА) амитриптилина, имипрамина, нортриптилина

[12–14] при РДР показали их преимущество перед плацебо. Способность достоверно уменьшать риск рецидива депрессии выявлена также у препаратов тетрациклической структуры (с различным механизмом действия) – мапротилина [15], миансерина [16], пирлиндолола [17]. В то же время препятствием для длительного использования гетероциклических АД является почти неизбежное развитие побочных эффектов, ограничивающее возможность применения адекватных доз препаратов [18]. В отличие от ТЦА АД нового поколения обладают хорошей переносимостью во всем диапазоне дозировок, что является важным преимуществом при проведении длительной терапии. Противорецидивная эффективность препаратов этой группы АД при РДР изучена в многочисленных слепых, плацебо-контролируемых и сравнительных зарубежных исследованиях [19–26 и др.].

Существует относительно небольшое количество исследований, в которых непосредственно сравнивались различные препараты для противорецидивной терапии РДР [26], и результаты их неоднородны. Два метаанализа исследований, в которых сравнивали карбонат лития (КЛ) с АД, не показали убедительного преимущества КЛ при профилактике РДР [27, 28], в то время как комбинированное лечение КЛ с АД оказалось более эффективным, чем монотерапия КЛ или АД [29, 30]. В одном относительно небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом двухлетнем исследовании КЛ (уровень в сыворотке крови 0,8–1,2 ммоль/л) превосходил имипрамин (100–150 мг/сут); комбинация КЛ и имипрамина не превосходила по эффективности

монотерапию КЛ [30]. В другом более крупном рандомизированном плацебо-контролируемом двухлетнем исследовании сообщалось о большем противорецидивном эффекте имипрамина (средняя суточная доза на начало поддерживающей фазы составляла 137 мг, диапазон 75–150 мг/сут) по сравнению с КЛ (средний уровень лития в сыворотке крови в начале поддерживающей фазы составлял 0,66 ммоль/л, диапазон 0,43–1,05 ммоль/л) [31]. В последнем исследовании комбинация имипрамина и КЛ не давала преимуществ по сравнению с одним только имипрамином в предотвращении рецидивов депрессии. Одно рандомизированное открытое 2,5-летнее исследование, в котором сравнивался КЛ (средний уровень лития в сыворотке крови 0,59 ммоль/л) с amitриптилином (средняя доза 98 мг/сут), показало значительно лучшую профилактическую эффективность КЛ [31, 32].

Рандомизированное трехлетнее исследование показало равную эффективность КЛ и КРБ при профилактике рецидивов РДР [33]. Аналогичные результаты были получены в рандомизированном двухлетнем исследовании [11]. Однако отсутствие превосходства не обязательно подразумевает эквивалентную эффективность [34]. Сравнительных исследований особенностей профилактического действия КЛ или КРБ и АД нового поколения в литературных источниках не обнаружено.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение особенностей клинического действия нормотимиков (КРБ, КЛ) и АД нового поколения (пароксетина (ПАР) и флуоксетина (ФЛУ)) при длительной при длительной противорецидивной терапии РДР.

Исследование было открытым, сравнительным, проспективным с «зеркальным» дизайном (сравнением показателей течения заболевания с аналогичным по длительности ретроспективным периодом наблюдения). Длительность исследования составляла 2 года.

Критериями включения были: возраст от 18 до 70 лет; диагноз РДР по МКБ-10 (F33); наличие не менее трех депрессивных эпизодов умеренной тяжести или тяжелых (включая текущий эпизод) за последние 2 года, отсутствие в анамнезе истории проведения длительной профилактической терапии нормотимиками или АД. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись беременность и период лактации у женщин; высокий суицидальный риск; наличие декомпенсированных заболеваний почек, печени, сердечно-сосудистой системы; онкологические заболевания, эпилепсия, органические заболевания ЦНС, клинически значимые отклонения от нормы лабораторных показателей, лекарственная или алкогольная зависимость в анамнезе. Также в исследование не включались больные, получавшие лечение любым из перечисленных методов в указанные временные интервалы до начала исследования: ингибиторы моноаминоксидазы или ФЛУ – 2 недели; депо-формы нейролептиков – 4 недели, профилактическая терапия нормотимиками или АД.

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводи-

лось в соответствии с правилами Хельсинской декларации о надлежащей клинической практике. Дизайн исследования и текст информированного согласия были одобрены этическим комитетом Московского НИИ психиатрии Министерства здравоохранения РФ 8 сентября 2014 г. (протокол № 18).

Учитывая, что основным показанием для назначения АД в профилактических целях является его эффективность в активной фазе терапии депрессии [2, 3, 35–41], группы пациентов для изучения профилактических свойств АД формировали следующим образом. На этапе купирующей терапии депрессии пациентам, соответствующим критериям включения в исследование, ПАР и ФЛУ назначались случайным образом независимыми врачами. В последующем из числа этих больных для участия в исследовании отбирали пациентов, у которых был достигнут положительный эффект АД в период купирующей терапии настоящего депрессивного эпизода. В период купирующей терапии текущей депрессии использовался общепринятый режим дозирования препаратов. ПАР назначали в начальной дозе 20 мг/сут с ее увеличением при недостаточной эффективности терапии по 10 мг в 7–10 дней до 50 мг/сут (средняя доза $35,2 \pm 10,7$ мг/сут). ФЛУ назначали в дозе 20 мг/сут с возможностью ее увеличения до 80 мг/сут (средняя доза $37,5 \pm 12,4$ мг/сут).

После купирования симптоматики дозу АД, используемую для последующей профилактической терапии, преимущественно сохраняли неизменной. В случае побочных эффектов, имевших место в период купирующей терапии, профилактическая доза могла корректироваться в сторону уменьшения до максимально переносимой. Увеличение дозы допусклось при развитии рецидива депрессии.

Формирование групп исследования профилактического действия нормотимиков при РДР осуществлялось следующим образом. Назначение КЛ и КРБ проводили в период купирования очередной депрессивной фазы на фоне антидепрессивной терапии, с переходом к монотерапии нормотимиками в период ремиссии или в период уже сформированной ремиссии. Использовали стандартную тактику подбора дозировок независимо от того, начиналась ли терапия в период очередной фазы или в период ремиссии.

КРБ назначали в начальной дозе 100 мг. Постепенное наращивание дозы препарата (по 100 мг каждые 2–3 дня до достижения максимально переносимой дозы) проводили по мере адаптации больного к препарату. Суточную дозу распределяли равномерно на трехразовый прием. Если доза не была кратна трем, большее количество препарата назначали на ночь, чтобы избежать побочных явлений. По мере адаптации к препарату в случае развития фазы в период профилактической терапии доза карбамазепина могла быть вновь увеличена в таком же медленном темпе, как и в начале терапии, под контролем переносимости. Диапазон доз КРБ варьировался от 200 до 1000 мг/сут. Средняя суточная доза препарата составляла $641,8 \pm 35,6$ мг/сут.

КЛ назначали 3 раза в день в таблетках по 300 мг. Дозы у разных больных варьировались от 0,6 до 1,5 г/сут (средняя суточная доза составляла

0,86 ± 0,03 г). Корректировку дозы препарата выполняли под контролем концентрации лития в крови таким образом, чтобы его концентрация в плазме крови составляла 0,6–0,8 ммоль/л.

В случае развития рецидива допускалось назначение купирующей терапии АД, которые постепенно отменяли в течение трех недель после достижения ремиссии.

Контроль состояния пациентов осуществлялся ежемесячно с регистрацией всех обострений, их степени тяжести, времени возникновения и продолжительности. Под рецидивом понимали развитие депрессивной симптоматики, сохраняющейся в течение не менее 2 недель и соответствующей критериям МКБ-10 для легкого (F33.0), умеренного (F33.1) и тяжелого эпизода рекуррентной депрессии (F33.2). При возникновении депрессивного эпизода между плановыми визитами проводили дополнительное обследование. Учитывали также степень тяжести и длительность симптоматики в рецидивах в связи с тем, что в процессе проведения терапии КЛ клинически наблюдалось затягивание депрессивных фаз на уровне субдепрессий. Отдельно было проанализировано изменение частоты и длительности эпизодов, клинические характеристики которых удовлетворяли критериям МКБ-10 для легкого депрессивного эпизода (F32.8).

Для оценки эффективности профилактической терапии проводилось сравнение показателей динамики течения заболевания у каждого больного за равные по продолжительности отрезки времени, обозначенные как контрольный (непосредственно перед началом терапии) и лечебный (с момента начала терапии) периоды. Длительность контрольного и лечебного периодов составляла 2 года. В последующем для удобства сравнения все показатели пересчитывали на 1 год.

При анализе результатов исследования в группах АД и нормотимиков проводилось сравнение основных показателей эффективности профилактической терапии, таких как сокращение суммарной длительности периодов болезни и частота рецидивов [42–44].

Основным критерием результативности терапии была глобальная оценка эффективности профилактической терапии с определением числа респондеров (полных или частичных) и нонреспондеров. Критерии оценки были следующими: полные респондеры (ПР) – отсутствие депрессивных рецидивов; частичные респондеры (ЧР) – сокращение суммарной длительности аффективной симптоматики не менее чем

на 30 % и/или переход аффективных расстройств на амбулаторный уровень; нонреспондеры (НР) – сокращение суммарной длительности аффективной симптоматики менее чем на 30 % или увеличение степени тяжести течения аффективного расстройства, т. е. все остальные варианты динамики [42–44].

Межгрупповые статистические различия для количественных признаков, выраженных в абсолютных значениях, при нормальном распределении рассчитывались по ординарному *t*-критерию Стьюдента, для относительных величин – по критерию *F* (Фишера). В случае асимметричного распределения для количественных переменных и для качественных признаков использовались методы непараметрической статистики (χ^2 , Манна – Уитни).

Больные отбирались в период с 2015 по 2019 год в клиниках отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии МЗ РФ, а также из числа госпитализированных в ПБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина.

Всего было обследовано 89 больных (40 мужчин 49 женщин). Средний возраст обследованных составлял 43,32 ± 2,4 года, средняя давность заболевания – 12,47 ± 1,3 года.

Характеристики сравниваемых групп по полу, возрасту, длительности заболевания к моменту начала профилактической терапии не имели статистически достоверных различий (табл. 1), что позволило исключить влияние этих факторов на эффективность профилактической терапии и дало возможность произвести статистически корректную сравнительную оценку препаратов.

Результаты

Динамика показателей течения РДР в процессе длительной противорецидивной терапии представлена в табл. 2.

Сравнительный анализ эффективности исследуемых нормотимиков и АД при профилактической терапии РДР показал, что по общей эффективности в соответствии с процентом больных с положительным эффектом терапии (суммарное число полных и частичных респондеров) исследуемые препараты могут быть расставлены в следующем порядке (рис. 1): КРБ (90,9 %), ПАР (90,5 %), КЛ (73,9 %), ФЛУ (60,7 %). Отметим, что общая эффективность проводимой терапии варьируется от 60 до 90 %, что позволяет говорить о сопоставимой противорецидивной эффективности всех исследуемых препаратов.

Таблица 1. Распределение больных в терапевтических группах по полу, возрасту и длительности заболевания

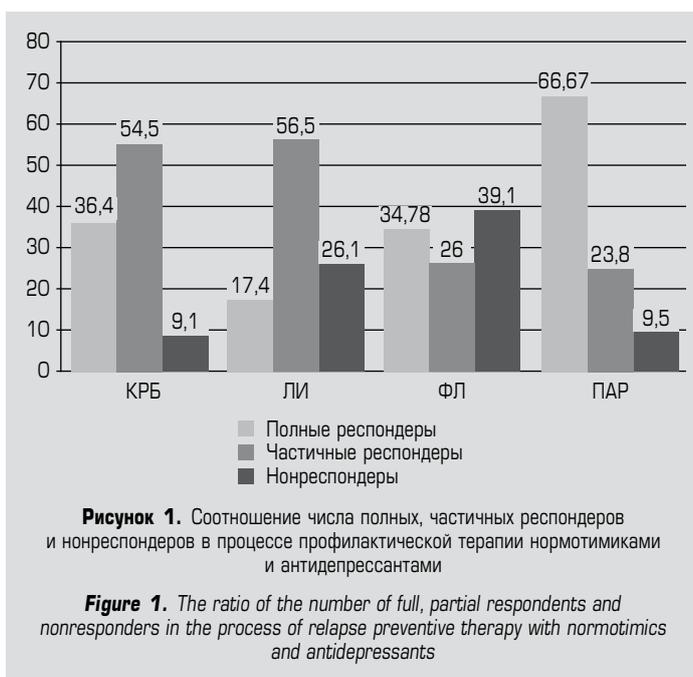
Table 1. Distribution of patients in therapeutic groups by gender, age and duration of the disease

Показатель	Карbamазепин	Карбонат лития	Пароксетин	Флуоксетин
Число больных в группе	22	23	21	23
Пол м/ж (% от числа больных в группе)	8/14 (36,4/63,6)	9/14 (39,1/60,9)	5/16 (23,8/76,2)	6/17 (26,1/73,9)
Возраст в годах (<i>M</i> ± <i>m</i>)	47,6 ± 1,9	44,8 ± 1,4	43,2 ± 2,7	45,9 ± 2,9
Длительность заболевания	14,9 ± 5,3	13,8 ± 3,7	15,2 ± 4,4	14,2 ± 2,2

Таблица 2. Динамика показателей течения рекуррентного депрессивного расстройства в процессе длительной противорецидивной терапии нормотимиками (карбамазепином и карбонатом лития) и антидепрессантами (пароксетином и флуоксетином)**Table 2.** Dynamics of indicators of recurrent depressive disorder during long-term relapse preventive therapy with mood stabilizers (carbamazepine and lithium carbonate) and antidepressants (paroxetine and fluoxetine)

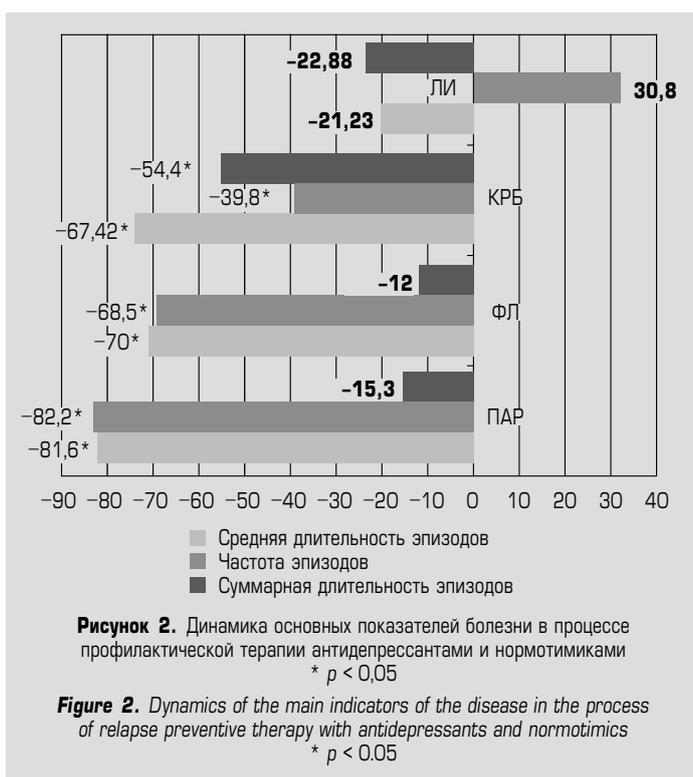
Показатель	КРБ (N = 22)	КЛ (N = 23)	ПАР (N = 21)	ФЛУ (N = 23)
<i>Суммарная длительность депрессивной симптоматики в абсолютном (дней/год) и относительном (%) выражении (на 1 больного в год)</i>				
Контрольный период	156,8 ± 10,8	125,3 ± 12,25	143 ± 15,4	153 ± 14,1
Лечебный период	51,1 ± 4,23	98,7 ± 7,33	26,4 ± 9,5	46,0 ± 10,7
Изменение в процентах	-67,4	-21,23	-81,6	-70
Вероятность p	< 0,05	н/д	< 0,01	< 0,01
<i>Субдепрессивная симптоматика</i>				
Контрольный период	62,58 ± 3,98	49,7 ± 6,25	33,2 ± 8,4	45,7 ± 5,2
Лечебный период	29,5 ± 1,8	70,7 ± 7,33	7,2 ± 3,4	18,2 ± 4,3
Редукция в %	37,7	42,25	78,3	60
Вероятность p	< 0,01	н/д	< 0,05	< 0,05
<i>Среднее число перенесенных эпизодов (на 1 больного в год)</i>				
Число депрессивных фаз (включая субдепрессии):				
Контрольный период	1,76 ± 0,28	1,3 ± 0,1	2,14 ± 0,07	2,0 ± 0,0
Лечебный период	1,06 ± 0,22	1,7 ± 0,5	0,38 ± 0,12	0,63 ± 0,15
Изменение в процентах	-39,8	+30,7	-82,2	-68,5
Вероятность p	< 0,05	н/д	< 0,05	< 0,05
Из них число субдепрессий:				
Контрольный период	0,54 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,2
Лечебный период	0,62 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,1 ± 0,1	0,10 ± 0,02
Изменение в процентах	+14,8	+200	-50	-67
Вероятность p	н/д	< 0,05	< 0,05	< 0,05
<i>Средняя длительность симптоматики (включая субдепрессии)</i>				
Контрольный период	110,6 ± 12,28	107,1 ± 14,75	71,2 ± 12,6	80,2 ± 5,5
Лечебный период	50,4 ± 6,22	82,6 ± 8,35	60,3 ± 9,3	70,57 ± 6,8
Изменение в процентах	-54,4	-22,9	-15,3	-12
Вероятность p	< 0,05	н/д	н/д	н/д
<i>Субдепрессия</i>				
Контрольный период	145,54 ± 6,2	49,7 ± 5,25	14,2 ± 0,02	18,2 ± 0,01
Лечебный период	54,62 ± 4,2	92,4 ± 8,33	8,1 ± 0,03	9,4 ± 0,02
Изменение в процентах	-62,48	+85,9	-43	+48,3
Вероятность p	< 0,05	н/д	н/д	н/д
<i>Глобальная оценка профилактической эффективности</i>				
Полные респондеры	8 (36,4 %)	4 (17,4 %)	14 (66,7 %)	8 (34,7 %)
Частичные респондеры	12 (54,5 %)	13 (56,5 %)	5 (23,8 %)	6 (26 %)
Нонреспондеры	2 (9,1 %)	6 (26,1 %)	2 (9,5 %)	9 (39,1 %)
Вероятность p (респондеры (полные + частичные респондеры vs нонреспондеры))	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание: КРБ – карбамазепин, КЛ – карбонат лития, ПАР – пароксетин, ФЛУ – флуоксетин.**Note:** CRB – carbamazepine, CL – lithium carbonate, PAR – paroxetine, FLU – fluoxetine.



В то же время более детальный анализ позволяет установить ряд закономерностей, определяющих особенности профилактического действия нормотимиков и АД при РДР, которые проявляются прежде всего различием вариантов редукции фазообразования. Соотношение числа больных с полным подавлением фаз (ПР) и частичной их редукцией (ЧР) представлены на рис. 1.

Как видно на рис. 1, для нормотимиков в отличие от АД оказалось более характерным частичное подавление фазообразования. АД чаще приводили к полной редукции фаз.



Анализ динамики показателей частоты, суммарной и средней длительности фаз в совокупности позволяет проанализировать особенности действия препаратов, прежде всего у больных с частичным эффектом терапии, и таким образом дать характеристику фазообразования у тех больных, у которых полного подавления симптоматики в процессе профилактической терапии не наступает.

Как видно на рис. 2, влияние ПАР и ФЛУ на среднюю длительность фаз было малозначительным. Оно составляло не более 15 % (т. е. менее 7 дней в абсолютных числах) и могло быть связано с более точной диагностикой в период активного наблюдения пациентов по сравнению с данными медицинской документации, которые являлись основанием для оценки показателей течения болезни в контрольном периоде. В связи с этим, с нашей точки зрения, изменениями этого показателя можно пренебречь. В таком случае можно говорить, что эффект этих препаратов связан прежде всего с редукцией частоты приступов, т. е. со способностью предотвращать развитие очередной фазы. При этом сохранявшиеся в процессе профилактики фазы имели меньшую степень выраженности по сравнению с периодом до профилактики и меньшую частоту развития. В этом смысле ПАР и ФЛУ оказались похожими. У КРБ отмечалось отчетливое сокращение частоты, суммарной и средней длительности развивающихся в процессе профилактики фаз. Клинически наиболее характерным вариантом видоизменения клинической картины заболевания при частичном эффекте терапии было уменьшение тяжести и средней длительности развивающихся депрессий.

Для КРБ и КЛ наиболее частым вариантом профилактического эффекта было сокращение частоты и длительности депрессивных фаз. Как видно из табл. 2, число ЧР было сопоставимо в группе КРБ (54,5 %) и КЛ (56,5 %). В то же время полное подавление аффективной симптоматики значительно чаще наблюдалось при лечении КРБ (в 36,4 % случаев) по сравнению с КЛ (у 17,4 % больных). Общее число больных с положительным эффектом терапии также было существенно выше в группе КРБ (90,9 %) по сравнению с КЛ (73,9 %).

КРБ оказался также более эффективным, чем КЛ, по сокращению продолжительности депрессивной симптоматики. При лечении КРБ сокращение суммарной длительности депрессивной симптоматики было статистически достоверным и составляло 67,4 %, в то время как в группе КЛ уменьшение значений этого показателя на 21,23 % не достигало статистической значимости. В группе больных, получавших КРБ, происходила гармоничная редукция симптомокомплекса, т. е. наряду с уменьшением общего числа приступов наблюдалась равномерная редукция средней длительности депрессивных и субдепрессивных состояний. В отличие от КРБ, в процессе терапии КЛ общее число депрессивных фаз увеличилось на 30,7 %, при этом число развернутых депрессивных фаз сокращалось за счет увеличения в 2 раза числа субдепрессивных состояний. Кроме того, наряду с уменьшением суммарной и средней длительности депрессивной симптоматики наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению

на 42 % суммарной и на 85,9 % средней длительности периодов субдепрессии.

Оценивая всю совокупность полученных результатов и принимая во внимание глобальную оценку эффективности терапии, в соответствии с которой у подавляющего большинства больных (82,6 % суммарное число ЧР и НР) не наблюдалось полного подавления симптоматики, а также опираясь на клинические наблюдения, можно заключить, что применение КЛ при РДР приводило к видоизменению клинической картины заболевания с нарастанием удельного веса субдепрессивной симптоматики (рис. 3). У большинства больных, получавших с профилактической целью КЛ, депрессивные фазы, утрачивая остроту симптоматики, затягивались, «застывая» на субклиническом уровне. Такой эффект КЛ, вероятно, можно назвать специфическим, поскольку ни при использовании АД, ни при лечении КРБ затягивания депрессивных фаз не наблюдалось.

В случае частичного эффекта терапии клиническая картина фаз, наблюдавшихся в процессе терапии КРБ и АД, как правило, мало отличалась по структуре от развивавшихся в контрольном периоде. Можно отметить лишь некоторое нарастание удельного веса астенических проявлений, которые возникали как первые симптомы в начале очередной депрессивной фазы

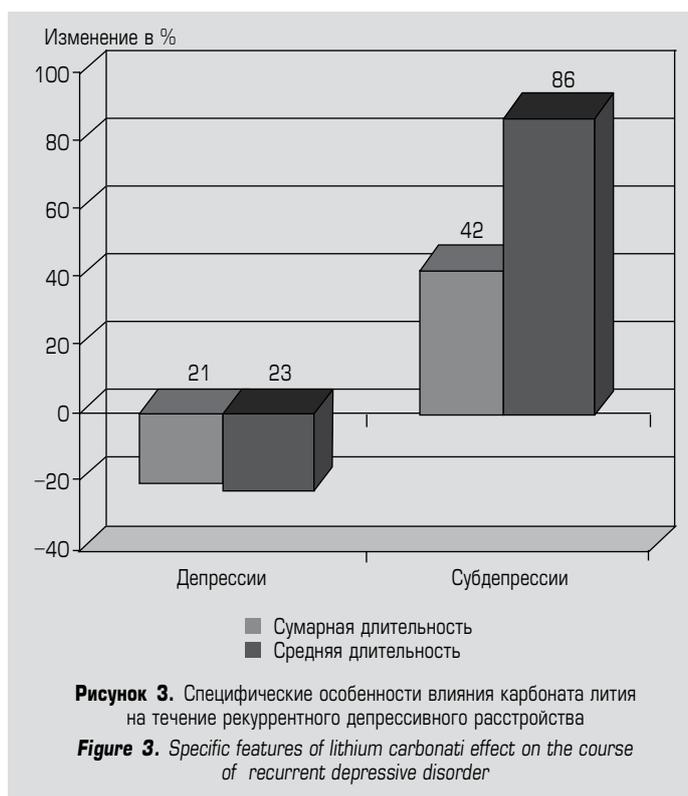


Таблица 3. Сравнительная частота нежелательных явлений при лечении нормотимиками

Table 3. Comparative frequency of Adverse events in the treatment with normotimics

Нежелательные явления Число больных (%)	КРБ N = 22	КЛ N = 23	ПАР N = 21	ФЛУ N = 23
Слабость, вялость, быстрая утомляемость	3 (13,6 %)	8 (34 %)	—	—
Сонливость	5 (22,7 %)	3 (13%)	—	—
Повышение аппетита и увеличение веса тела	2 (9 %)	7 (30,4%)	—	—
Головокружения, головные боли	1 (4,5%)	1 (4,3 %)	1 (4,76 %)	4 (17,4 %)
Тремор	—	2 (8,6 %)	—	—
Диспептические жалобы (тошнота, гастралгия, рвота)	1 (4,5 %)	2 (8,6 %)	1 (4,76 %)	—
Несахарное мочеизнурение (жажда, повышенный диурез)	—	2 (8,6 %)	—	—
Нарушения аккомодации (диплопия)	3 (13,6 %)	—	—	—
«Феномен автоматического существования» (жалобы на притупленность чувств, утрата живости эмоционального отклика)	1 (4,5 %)	4 (17,4 %)	—	—
Диарея	1 (4,5 %)	1 (4,3 %)	—	—
Аллергические кожные реакции	2 (9 %)	—	—	—
Атактические расстройства	4 (18,1 %)	—	—	—
Извращение вкуса пищи (металлический привкус во рту)	—	3 (13 %)	—	—
Нарушение функции щитовидной железы	—	1 (4,3%)	—	—
Колебания АД	—	—	1(4,76 %)	—
Всего	22	34	3	4
Среднее число НЯ на одного больного*	1	1,4	0,14	0,17

Примечание: ПАР, ФЛУ vs КРБ, КЛ ($p < 0,001$);

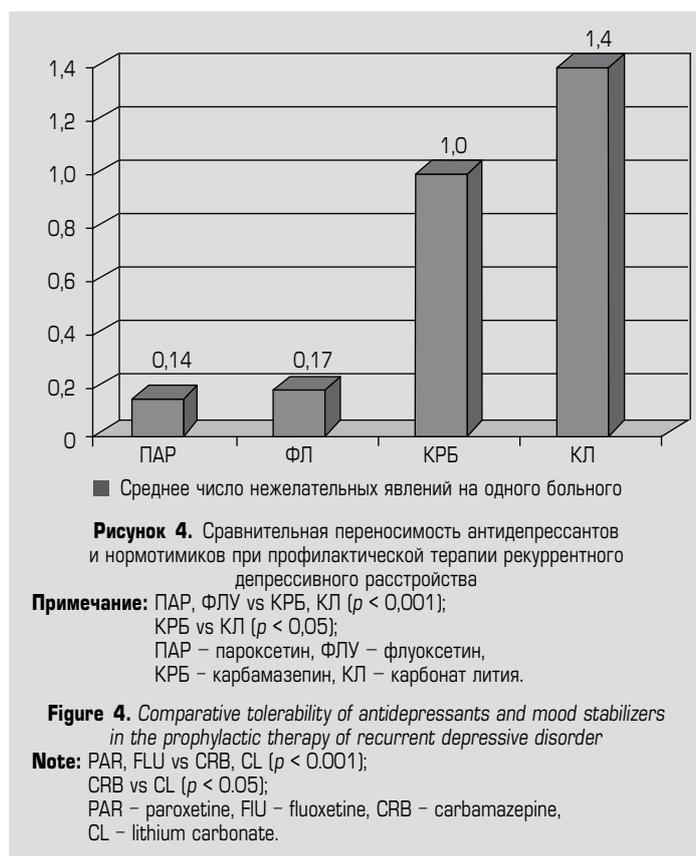
КРБ vs КЛ ($p < 0,05$);

ПАР – пароксетин, ФЛУ – флуоксетин, КРБ – карбамазепин, КЛ – карбонат лития.

Note: PAR, FLU vs CRB, CL ($p < 0.001$);

CRP vs CL ($p < 0.05$);

PAR – paroxetine, FLU – fluoxetine, CRB – carbamazepine, CL – lithium carbonate.



или сохранялись в качестве доминирующей симптоматики в клинической картине субдепрессивной фазы. При лечении КЛ развивавшиеся фазы чаще всего носили характер субдепрессий с преобладанием адинамической симптоматики, ощущением душевного дискомфорта и нерезко выраженным компонентом идеаторной заторможенности.

Таким образом, результаты исследования показали преимущества в эффективности исследуемых АД перед нормотимиками. При лечении АД по сравнению с нормотимиками в большей степени ($p < 0,05$) сокращалась суммарная длительность периодов болезни и частота обострений. Полное подавление депрессивных фаз чаще достигалось в процессе терапии АД, в то время как при лечении нормотимиками был более характерен частичный эффект терапии, когда фазы сохранялись в редуцированном виде.

Сравнительная частота НЯ, возникших при лечении исследуемыми препаратами, показана в табл. 3 и на рис. 4. Анализ результатов сравнительного исследования переносимости этих препаратов при профилактической терапии РДР продемонстрировал существенные преимущества КРБ по сравнению с КЛ. В группе КЛ суммарное число НЯ по группе и число НЯ на одного больного было статистически достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с КРБ.

Сравнительный анализ переносимости исследуемых АД и нормотимиков показал существенное преимущество АД нового поколения перед нормотимиками (см. рис. 4). При этом в группе КРБ среднее число НЯ на одного больного было статистически выше ($p < 0,001$) по сравнению с группами ПАР и ФЛУ и ста-

тистически достоверно ниже по сравнению с группой КЛ ($p < 0,05$).

Анализ результатов исследования показал, что исследуемые АД имеют значительные преимущества перед исследованными нормотимиками при проведении длительной профилактической терапии РДР. Также были установлены недостаточная эффективность КЛ при РДР и риск его отрицательного влияния на течение заболевания с формированием затяжных субдепрессивных состояний.

Дискуссия

Настоящее исследование показало, что общая эффективность профилактической терапии в группах АД и нормотимиков не имела статистически достоверных различий. Все они достигали эффекта в 60–90 % случаев. Некоторыми преимуществами по показателю общей эффективности терапии, т. е. по доле больных с положительным эффектом терапии (суммарное число полных и частичных респондеров), обладали КРБ и ПАР (90,9 и 90,5 % респондеров соответственно) по сравнению с КЛ (73,9 %), ФЛУ (60,7 %).

В то же время препараты различались по характеру редукции аффективных фаз в процессе профилактической терапии. При этом АД оказывали более гармоничное влияние на течение болезни, чаще приводя к полному подавлению рецидивирования и формированию стойкой ремиссии. При лечении нормотимиками чаще наблюдался частичный эффект терапии, т. е. сокращение частоты, длительности и уменьшение степени тяжести депрессий. Наиболее специфичным было действие КЛ. В отличие от других исследуемых препаратов он наряду с уменьшением суммарной и средней длительности фаз приводил к некоторому учащению фазообразования за счет развития и затяжного течения субдепрессивных состояний. Чаще всего они носили характер анестетических субдепрессий [45] или приближались по клинической картине к синдрому «автоматического существования», описанному в [46].

Очевидным преимуществом исследуемых АД нового поколения перед нормотимиками была их статистически значимо лучшая переносимость. КРБ продемонстрировал достоверно лучшую переносимость по сравнению с КЛ. Для лекарственного препарата, рассчитанного на его непрерывный длительный прием, особенно важны показатели переносимости. Различные проявления интолерантности могут существенно повлиять на успех профилактики, формируя у больных негативное отношение к лечению и нарушая приверженность терапии. Поэтому при выборе препарата для профилактической терапии наряду со спектром его нормотимического действия необходимо учитывать и его возможные соматотропные и нейротропные эффекты.

Несмотря на очевидные преимущества АД нового поколения перед нормотимиками при профилактике рецидивов РДР, в ряде клинических случаев их использование может быть ограничено. Это касается пациентов с интолерантностью к АД. В частности, имеются указания на способность селективных

ингибиторов обратного захвата серотонина снижать минеральную плотность костной ткани с формированием повышенного риска переломов [47, 48 и др.]. Многие исследователи отмечают влияние АД на массу тела [49–52]. Есть данные об изменении когнитивных функций у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [53]. Описан также феномен «эмоционального притупления» как результат длительного лечения АД [54–57].

Другим ограничением назначения АД на длительный срок является риск развития инверсии фазы, связанный с их использованием, и переход к биполярному течению заболевания [58]. Изменение диагноза с течением времени с РДР на биполярное расстройство было описано примерно у 10–20 % пациентов [59–61], с коэффициентом конверсии от 1,5 до 2,0 % униполярных пациентов в год [62–65]. В связи с этим пациентам, имеющим повышенный риск формирования биполярного течения, представляется важным избегать назначения АД на длительный срок и использовать для противорецидивной терапии препараты нормотимического действия. К таким пациентам можно отнести тех, у кого в анамнезе имел место эпизод инверсии фазы при лечении АД, а также существовали признаки смешанного аффекта [66, 67]. Наряду с этим такие факторы, как ранний возраст начала РДР, большое количество эпизодов в раннем возрасте, значительная острота и полиморфизм симптоматики, симптомы атипичной депрессии в соответствии с критериями Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition [68], злоупотребление психоактивными веществами [59, 64, 66, 69] и семейный анамнез биполярного расстройства, были определены как клинические предикторы высокой вероятности инверсии фазы [70].

Основными ограничениями настоящего исследования являются отсутствие рандомизации, плацебо-контроля и слепой оценки, а также ретроспективный анализ оценки течения заболевания до начала изучаемой терапии. Кроме того, не использовались фиксированные дозировки. Дозы препаратов подвергались коррекции в зависимости от переносимости. Таким образом, условия проведения терапии в рамках ис-

следования были максимально приближены к практике, что является скорее его достоинством, чем недостатком. Поскольку в этом исследовании ставилась задача сравнительного изучения особенностей клинического действия препаратов, такая методика представляется правомерной и позволяющей установить закономерности, существующие в реальной клинической практике. Плацебо-контроль и ослепление требуется обязательно в тех случаях, когда ставится цель установить наличие или отсутствие эффекта препарата, что предполагает необходимость исключения любого плацебо эффекта. В данном случае все пациенты сравниваемых групп находились в идентичных условиях. Поэтому нам представляется возможным пренебречь плацебо-эффектами. Более того, использование плацебо-контроля в длительном исследовании противорецидивной монотерапии невозможно по этическим соображениям. Другим недостатком исследования является малая численность выборки, что, вероятно, стало причиной отсутствия статистической достоверности различий ряда показателей.

Выводы

Результаты настоящего исследования показывают, что препараты, используемые для длительной вторичной профилактики рецидивов РДР, имеют различный спектр клинического действия, который может быть основой для дифференцированного выбора препарата. Препаратами первого выбора являются АД нового поколения. КРБ может быть определен как препарат второго выбора при невозможности проведения или недостаточной эффективности профилактической терапии АД (селективными ингибиторами обратного захвата серотонина). При неэффективности АД и КРБ можно использовать КЛ с условием тщательного контроля НЯ и динамики течения заболевания с целью своевременного вмешательства при развитии затяжных субдепрессивных состояний.

С учетом указанных выше ограничений исследования для уточнения полученных результатов необходимо проводить более масштабные исследования с большим объемом клинического материала.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B., Solomon D.A., Endicott J., Coryell W. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (7). – Pp. 1000–1006. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1000>
- Malhi G.S., Bell E., Singh A.B., Bassett D., Berk M., Boyce P., Bryant R., Gitlin M., Hamilton A., Hazell P., Hopwood M., Lyndon B., McIntyre R.S., Morris G., Mulder R., Porter R., Yatham L.N., Young A., Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22. – Pp. 788–804. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13035>
- Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? // *Br Med J.* – 2001. – Vol. 322 (7283). – Pp. 419–421. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7283.419>
- Барденштейн Л.М. Современные подходы к терапии депрессий // *Российский медицинский журнал.* – 2010. – № 5. – С. 28–30.
- NIMH/NIH Consensus Development Conference statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. Consensus Development Panel / Consensus Development Panel // *Am J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 142 (4). – Pp. 469–476.
- Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B., Solomon D.A., Endicott J., Coryell W. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (7). – Pp. 1000–1006. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1000>
- Malhi G.S., Bell E., Singh A.B., Bassett D., Berk M., Boyce P., Bryant R., Gitlin M., Hamilton A., Hazell P., Hopwood M., Lyndon B., McIntyre R.S., Morris G., Mulder R., Porter R., Yatham L.N., Young A., Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22. – Pp. 788–804. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13035>
- Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? // *Br Med J.* – 2001. – Vol. 322 (7283). – Pp. 419–421. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7283.419>
- Bardenshtein L.M. Sovremennye podkhody k terapii depressii // *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* – 2010. – 5. – S. 28–30.
- NIMH/NIH Consensus Development Conference statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. Consensus Development Panel / Consensus Development Panel // *Am J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 142 (4). – Pp. 469–476.

6. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 566 с.
7. Hirschfeld R.M.A. Clinical importance of long-term antidepressant treatment // *Br J Psychiatry Suppl.* – 2001. – Vol. 42. – Pp. 4–8. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.179.42.s4>
8. Prien R.F., Klett C.H., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness // *Arch Gen Psychiatry.* – 1973. – Vol. 29 (3). – Pp. 420–425. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.04200030104017>
9. Fieve R.R., Dunner D.L., Kumbharachi T., Stallone F. Lithium carbonate in affective disorders.4. A double-blind study. of prophylaxis in unipolar recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1976. – Vol. 32 (12). – Pp. 1541–1544. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01760300079006>
10. Placidi G.F., Lenzi A., Lazzarini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients // *J Clin Psychiatry.* – 1986. – Vol. 47 (10). – Pp. 490–494.
11. Simhandl C., Denk E., Thau K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders // *J Affect Disord.* – 1993. – Vol. 28 (4). – Pp. 221–231. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90057-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90057-q)
12. Coppen A., Chose K., Montgomery S., Bailey J.E., Jorgensen A. Continuation therapy with amitriptyline in depression // *Brit J Psychiat.* – 1978. – Vol. 133. – Pp. 28–33. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.133.1.28>
13. Frank E., Kupfer D.J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – Pp. 1093–1099. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810240013002>
14. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49 (10). – Pp. 769–773. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100013002>
15. Rouillon F et al. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse // *J Clin Psychiat.* – 1991. – Vol. 52 (10). – Pp. 423–431.
16. Kishimoto A., Mizukawa R. et al. Prophylactic effect of mianserin of recurrent depression // *Asta Psychiat Scand.* – 1994. – Vol. 89 (1). – Pp. 46–51. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01484.x>
17. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Клиническое применение антидепрессантов нового поколения. Пособие для врачей МЗ РФ. – Москва, 2002. – С. 33.
18. Montgomery S.A., Green. M., Baldwin D. Prophylactic Treatment of depression: A public health issue // *Neuropsychobiology.* – 1989. – Vol. 22. – P. 216. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000118619>
19. Sim K., Lau W.K., Sim J., Sum M.Y., Baldessarini R.J. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 19 (2). – p. pyv076. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv076>
20. Frank E., Kupfer D.J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – Pp. 1093–1099. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810240013002>
21. Thase M.E. Achieving remission and managing relapse in depression // *J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, suppl. 18. – Pp. 3–7.
22. Williams J.W. Jr, Gerrity M., Holsinger T., Dobscha S., Gaynes B., Dietrich A. Systematic review of multifaceted interventions to improve depression care // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2007. – Vol. 29 (2). – Pp. 91–116. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.12.003>
23. Hengartner M.P. How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320921694. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320921694>
24. Solomon D.A., Bauer M.S. Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders // *Psychiatr Clin North Am.* – 1993. – Vol. 16 (3). – Pp. 515–540.
25. Wang Z., Ma X., Xiao C. Standardized Treatment Strategy for Depressive Disorder // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – Vol. 1180. – Pp. 193–199. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0_10
26. Shinohara K., Efthimiou O., Ostinelli E.G., Tomlinson A., Geddes J.R., Nierenberg A.A., Ruhe H.G., Furukawa T.A., Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in the long-term treatment of major depression: protocol for a systematic review and networkmeta-analysis // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9 (5). – e027574. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027574>
27. Souza F.G., Goodwin G.M. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 1991. – Vol. 158. – Pp. 666–675. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.158.5.666>
28. Cipriani A., Smith K., Burgess S., Carney S., Goodwin G., Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 4. – CD003492. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003492.pub2>
29. Kim H.R., Delva N.J., Lawson J.S. Prophylactic medication for unipolar depressive illness: the place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication // *Can J Psychiatry.* – 1990. – Vol. 35 (2). – Pp. 107–114. – DOI: <https://doi.org/10.1177/070674379003500201>
6. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Meditsinskoe informatsionnoye agentstvo, 1995. – 566 s.
7. Hirschfeld R.M.A. Clinical importance of long-term antidepressant treatment // *Br J Psychiatry Suppl.* – 2001. – Vol. 42. – Pp. 4–8. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.179.42.s4>
8. Prien R.F., Klett C.H., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness // *Arch Gen Psychiatry.* – 1973. – Vol. 29 (3). – Pp. 420–425. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.04200030104017>
9. Fieve R.R., Dunner D.L., Kumbharachi T., Stallone F. Lithium carbonate in affective disorders.4. A double-blind study. of prophylaxis in unipolar recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1976. – Vol. 32 (12). – Pp. 1541–1544. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01760300079006>
10. Placidi G.F., Lenzi A., Lazzarini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients // *J Clin Psychiatry.* – 1986. – Vol. 47 (10). – Pp. 490–494.
11. Simhandl C., Denk E., Thau K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders // *J Affect Disord.* – 1993. – Vol. 28 (4). – Pp. 221–231. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90057-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90057-q)
12. Coppen A., Chose K., Montgomery S., Bailey J.E., Jorgensen A. Continuation therapy with amitriptyline in depression // *Brit J Psychiat.* – 1978. – Vol. 133. – Pp. 28–33. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.133.1.28>
13. Frank E., Kupfer D.J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – Pp. 1093–1099. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810240013002>
14. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiat.* – 1992. – Vol. 49 (10). – Pp. 769–773. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100013002>
15. Rouillon F et al. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse // *J Clin Psychiat.* – 1991. – Vol. 52 (10). – Pp. 423–431.
16. Kishimoto A., Mizukawa R. et al. Prophylactic effect of mianserin of recurrent depression // *Asta Psychiat Scand.* – 1994. – Vol. 89 (1). – Pp. 46–51. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01484.x>
17. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye antidepressantov novogo pokoleniya. Posobie dlya vrachei Minzdrava PF. – Moskva, – 2002. – С. 33
18. Montgomery S.A., Green. M., Baldwin D. Prophylactic Treatment of depression: A public health issue // *Neuropsychobiology.* – 1989. – Vol. 22. – P. 216. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000118619>
19. Sim K., Lau W.K., Sim J., Sum M.Y., Baldessarini R.J. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 19 (2). – p. pyv076. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv076>
20. Frank E., Kupfer D.J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – Pp. 1093–1099. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810240013002>
21. Thase M.E. Achieving remission and managing relapse in depression // *J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, suppl. 18. – Pp. 3–7.
22. Williams J.W. Jr, Gerrity M., Holsinger T., Dobscha S., Gaynes B., Dietrich A. Systematic review of multifaceted interventions to improve depression care // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2007. – Vol. 29 (2). – Pp. 91–116. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.12.003>
23. Hengartner M.P. How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320921694. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320921694>
24. Solomon D.A., Bauer M.S. Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders // *Psychiatr Clin North Am.* – 1993. – Vol. 16 (3). – Pp. 515–540.
25. Wang Z., Ma X., Xiao C. Standardized Treatment Strategy for Depressive Disorder // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – Vol. 1180. – Pp. 193–199. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0_10
26. Shinohara K., Efthimiou O., Ostinelli E.G., Tomlinson A., Geddes J.R., Nierenberg A.A., Ruhe H.G., Furukawa T.A., Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in the long-term treatment of major depression: protocol for a systematic review and networkmeta-analysis // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9 (5). – e027574. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027574>
27. Souza F.G., Goodwin G.M. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 1991. – Vol. 158. – Pp. 666–675. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.158.5.666>
28. Cipriani A., Smith K., Burgess S., Carney S., Goodwin G., Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 4. – CD003492. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003492.pub2>
29. Kim H.R., Delva N.J., Lawson J.S. Prophylactic medication for unipolar depressive illness: the place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication // *Can J Psychiatry.* – 1990. – Vol. 35 (2). – Pp. 107–114. – DOI: <https://doi.org/10.1177/070674379003500201>

30. Kane J.M., Quitkin F.M., Rifkin A., Ramos-Lorenzi J.R., Nayak D.D., Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison // Arch Gen Psychiatry. – 1982. – Vol. 39 (9). – Pp. 1065–1069. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290090053011>
31. Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A., Small J.G., Tuason V.B., Voss C.B. et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination // Arch Gen Psychiatry. – 1984. – Vol. 41 (11). – Pp. 1096–1104. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790220086014>
32. Greil W., Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N. et al. Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study // J Affect Disord. – 1996. – Vol. 40 (3). – Pp. 179–190. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(96\)00070-5](https://doi.org/10.1016/0165-0327(96)00070-5)
33. Placidi G.F., Lenzi A., Lazznerini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients // J Clin Psychiatry. – 1986. – Vol. 47 (10). – Pp. 490–494.
34. Vieta E., Cruz N. Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22 (11). – Pp. 800–803. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.11.011>
35. Каспер С. Обоснование длительной терапии антидепрессантами // Социальная и клиническая психиатрия. – 1995. – № 1. – С. 80–91.
36. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. – 566 с. – С. 486.
37. Montgomery S.A. Treatment of recurrent depression // WPA Bulletin on Depression. – 2004. – Vol. 7, no. 26. – Pp. 6–7.
38. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 347–378.
39. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий // Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 211–231.
40. Костюкова Е.Г. Современные подходы к противорецидивной терапии рекуррентной депрессии // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 47–56. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.92.95.005>
41. Михайленко И.Н., Нуллер Ю.Л. Профилактическое применение солей лития при МДП // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1971. – № 5. – С. 752–757.
42. Костюкова Е.Г. Сравнительные особенности профилактического действия карбамазепина и карбоната лития при аффективных и шизоаффективных психозах / Е. Г. Костюкова // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1989. – Т. 89, № 12. – С. 64–69.
43. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
44. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазопротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития) // Мосолов С.Н., Вейн А.М. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1994. – С. 72–128.
45. Вовин Р.Я., Кирюничева А.С. Терапевтический патоморфоз психозов в процессе длительного лечения солями лития // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1977. – № 8. – С. 1221–1225.
46. Arnold O.H. Weitere Beobachtungen zum 'automatenhaften Dasein' unter Lithium-Langzeit-therapie // Arzneimittel-Forschung. – 1974. – Vol. 24. – Pp. 1125–1127.
47. Schwan S., Hallberg P. SSRIs, bone mineral density, and risk of fractures – a review // Eur Neuropsychopharmacol. – 2009. – Vol. 19 (10). – Pp. 683–692. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.05.001>
48. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. Вып. III. – М.: Эко, 2002.
49. Stunkard A.J., Faith M.S., Allison K.C. Depression and obesity // Biol Psychiatry. – 2003. – Vol. 54. – Pp. 330–337. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00608-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00608-5)
50. Fava M. Weight gain and antidepressants // J Clin Psychiatry. – 2000. – Vol. 61, suppl. 11. – Pp. 37–41.
51. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71. – Pp. 1259–1272. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>
52. McIntyre R.S., Park K.Y., Law C.W., Sultan F., Adams A., Lourenco M.T. et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications // CNS Drugs. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 741–753. – DOI: <https://doi.org/10.2165/11533280-000000000-00000>
53. Галкин С.А., Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бокхан Н.А. Изменение когнитивных функций у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 2–7. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.78.55.001>
30. Kane J.M., Quitkin F.M., Rifkin A., Ramos-Lorenzi J.R., Nayak D.D., Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison // Arch Gen Psychiatry. – 1982. – Vol. 39 (9). – Pp. 1065–1069. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290090053011>
31. Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A., Small J.G., Tuason V.B., Voss C.B. et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination // Arch Gen Psychiatry. – 1984. – Vol. 41 (11). – Pp. 1096–1104. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790220086014>
32. Greil W., Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N. et al. Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study // J Affect Disord. – 1996. – Vol. 40 (3). – Pp. 179–190. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(96\)00070-5](https://doi.org/10.1016/0165-0327(96)00070-5)
33. Placidi G.F., Lenzi A., Lazznerini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients // J Clin Psychiatry. – 1986. – Vol. 47 (10). – Pp. 490–494.
34. Vieta E., Cruz N. Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22 (11). – Pp. 800–803. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.11.011>
35. Kasper S. Obosnovanie dlitel'noi terapii antidepressantami // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 1995. – 1. – С. 80–91.
36. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Med. inform. agentstvo, 1995. – 566 s. – С. 486. 35.
37. Montgomery S.A. Treatment of recurrent depression // WPA Bulletin on Depression. – 2004. – Vol. 7, no. 26. – Pp. 6–7.
38. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Lecheniye bol'nykh s rekurrentnym depressivnym rasstroistvom // Psikiatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 347–378.
39. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Aktual'nye voprosy farmakoterapii depressii // Mosolov S.N. Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy. – M.: BINOM, 2002. – С. 211–231.
40. Kostyukova E.G. Sovremennye podkhody k protivoretsidivnoi terapii rekurrentnoi depressii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2021. – № 3. – С. 47–56. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.92.95.005>
41. Mikhailenko I.N., Nuller Yu.L. Profilakticheskoe primeneniye solei litiya pri MDP // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1971. – № 5. – С. 752–757.
42. Kostyukova E.G. Sravnitel'nye osobennosti profilakticheskogo deystviya karbamazepina i karbonata litiya pri affektivnykh i shizoaffektivnykh psikhozakh / E. G. Kostyukova // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1989. – Т. 89, № 12. – С. 64–69.
43. Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' profilakticheskogo primeneniya karbonata litiya, karbamazepina, val'proata natriya pri affektivnykh i shizoaffektivnykh psikhozakh // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1991. – 4. – С. 78–83.
44. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Profilakticheskoe primeneniye antikonvulsantov pri faznoprotekayushchikh endogennykh psikhozakh (sravnitel'noe izucheniye karbamazepina, val'proata natriya i solei litiya) // Mosolov S.N., Vein A.M. Antikonvulsanty v psikiatricheskoi i nevrologicheskoi praktike. – SPb.: Med. inform. agentstvo, 1994. – С. 72–128.
45. Vovin R.Ya., Kiryunicheva A.S. Terapevticheskii patomorfoz psikhozov v protsesse dlitel'nogo lecheniya solyami litiya // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. – 1977. – 8. – С. 1221–1225.
46. Arnold O.H. Weitere Beobachtungen zum 'automatenhaften Dasein' unter Lithium-Langzeit-therapie // Arzneimittel-Forschung. – 1974. – Vol. 24. – Pp. 1125–1127.
47. Schwan S., Hallberg P. SSRIs, bone mineral density, and risk of fractures – a review // Eur Neuropsychopharmacol. – 2009. – Vol. 19 (10). – Pp. 683–692. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.05.001>
48. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. Vyp. III. – M.: Ekho, 2002.
49. Stunkard A.J., Faith M.S., Allison K.C. Depression and obesity // Biol Psychiatry. – 2003. – Vol. 54. – Pp. 330–337. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00608-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00608-5)
50. Fava M. Weight gain and antidepressants // J Clin Psychiatry. – 2000. – Vol. 61, suppl. 11. – Pp. 37–41.
51. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71. – Pp. 1259–1272. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>
52. McIntyre R.S., Park K.Y., Law C.W., Sultan F., Adams A., Lourenco M.T. et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications // CNS Drugs. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 741–753. – DOI: <https://doi.org/10.2165/11533280-000000000-00000>
53. Galkin S.A., Vasil'eva S.N., Simutkin G.G., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Izmeneniye kognitivnykh funktsiy u patsientov s depressivnymi rasstroistvami v protsesse terapii selektivnymi ingibitorami obratnogo zakhvata serotonina // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2021. – № 1. – С. 2–7. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.78.55.001>

54. Goodwin G., Price J., De Bodinat C., Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 221. – Pp. 31–35. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048>
55. Price J., Cole V., Goodwin G.M. Emotional side-effects of selective serotonin re-uptake inhibitors: qualitative study // *Br J Psychiatry.* – 2009. – Vol. 195 (3). – Pp. 211–217. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051110>
56. Sansone R.A., Sansone L.A. SSRI-induced indifference // *Psychiatry (Edgmont).* – 2010. – Vol. 7 (10). – P. 14–8.
57. El-Mallakh R.S., Waltrip C., Peters C., Rothschild A.J., Byrne S.E. Can long-term antidepressant use be depressogenic? // *J Clin Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60 (4). – Pp. 263–264. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0412e>
58. Altschuler L.L., Post R.M., Leverich G.S., Mikalaukas K., Rosoff A., Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152 (8). – Pp. 1130–1138. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.8.1130>
59. Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P.J., Endicott J., Coryell W., Keller M. et al. Switching from "unipolar" to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients // *Arch Gen Psychiatry.* – 1995. – Vol. 52 (2). – Pp. 114–123. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950140032004>
60. Angst J., Felder W., Frey R., Stassen H.H. The course of affective disorders. I. Change of diagnosis of monopolar, unipolar, and bipolar illness // *Arch Psychiatr Nervenkr.* – 1978. – Vol. 226 (1). – Pp. 57–64. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00344124>
61. Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C., Mueller T.J., Shea M.T., Warshaw M. et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes // *Arch Gen Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54 (11). – Pp. 1001–1006.
62. Angst J., Sellaro R., Stassen H.H., Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 149–157. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00195-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00195-2)
63. Baldessarini R.J., Faedda G.L., Offidani E., Vazquez G.H., Marangoni C., Serra G. et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 148 (1). – Pp. 129–135. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.033>
64. Dudek D., Siwek M., Zielinska D., Jaeschke R., Rybakowski J. Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 144 (1–2). Pp. 112–115. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.014>
65. Осипова Н.Н., Барденштейн Л.М., Славгородский Я.М., Беглянкин Н.И., Алешкина Г.А., Туранский М.М. Биполярное аффективное расстройство II типа // *Российский медицинский журнал.* – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 157–162. – DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-157-162>
66. Valenti M., Pacchiarotti I., Bonnin C.M., Rosa A.R., Popovic D., Nivoli A.M. et al. Risk factors for antidepressant-related switch to mania // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (2). – Pp. e271–e276. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07166>
67. Barbuti M., Pacchiarotti I., Vieta E., Azorin J.-M., Angst J., Bowden C.L., Mosolov S., Young A., Perugi G. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Journal of Affective Disorders.* – 2017. – Vol. 219, no. 5. – Pp. 187–192. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.035>
68. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Text Revision (DSM-5-TR™) / American Psychiatric Association. – Retrieved April 18, 2022.
69. Pacchiarotti I., Baldessarini R.J., Nolen W., Grunze H., Licht R., Post R. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task-Force report on antidepressants use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170 (11). – Pp. 1249–1262. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>
70. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 117–125. – DOI: [https://doi.org/doi:10.1016/S0165-0327\(03\)00194-0](https://doi.org/doi:10.1016/S0165-0327(03)00194-0)
54. Goodwin G., Price J., De Bodinat C., Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 221. – Pp. 31–35. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048>
55. Price J., Cole V., Goodwin G.M. Emotional side-effects of selective serotonin re-uptake inhibitors: qualitative study // *Br J Psychiatry.* – 2009. – Vol. 195 (3). – Pp. 211–217. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051110>
56. Sansone R.A., Sansone L.A. SSRI-induced indifference // *Psychiatry (Edgmont).* – 2010. – Vol. 7 (10). – P. 14–8.
57. El-Mallakh R.S., Waltrip C., Peters C., Rothschild A.J., Byrne S.E. Can long-term antidepressant use be depressogenic? // *J Clin Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60 (4). – Pp. 263–264. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0412e>
58. Altschuler L.L., Post R.M., Leverich G.S., Mikalaukas K., Rosoff A., Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152 (8). – Pp. 1130–1138. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.8.1130>
59. Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P.J., Endicott J., Coryell W., Keller M. et al. Switching from "unipolar" to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients // *Arch Gen Psychiatry.* – 1995. – Vol. 52 (2). – Pp. 114–123. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950140032004>
60. Angst J., Felder W., Frey R., Stassen H.H. The course of affective disorders. I. Change of diagnosis of monopolar, unipolar, and bipolar illness // *Arch Psychiatr Nervenkr.* – 1978. – Vol. 226 (1). – Pp. 57–64. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00344124>
61. Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C., Mueller T.J., Shea M.T., Warshaw M. et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes // *Arch Gen Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54 (11). – Pp. 1001–1006.
62. Angst J., Sellaro R., Stassen H.H., Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 149–157. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00195-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00195-2)
63. Baldessarini R.J., Faedda G.L., Offidani E., Vazquez G.H., Marangoni C., Serra G. et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 148 (1). – Pp. 129–135. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.033>
64. Dudek D., Siwek M., Zielinska D., Jaeschke R., Rybakowski J. Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 144 (1–2). Pp. 112–115. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.014>
65. Osipova N.N., Bardenshtein L.M., Slavgorodskii Ya.M., Beglyankin N.I., Alezhkina G.A., Turanskii M.M. Bipolyarnoe afektivnoe rasstroistvo II tipa // *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* – 2018. – Т. 24, 3. – С. 157–162. – DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-157-162>
66. Valenti M., Pacchiarotti I., Bonnin C.M., Rosa A.R., Popovic D., Nivoli A.M. et al. Risk factors for antidepressant-related switch to mania // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (2). – Pp. e271–e276. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07166>
67. Barbuti M., Pacchiarotti I., Vieta E., Azorin J.-M., Angst J., Bowden C.L., Mosolov S., Young A., Perugi G. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Journal of Affective Disorders.* – 2017. – Vol. 219, no. 5. – Pp. 187–192. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.035>
68. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Text Revision (DSM-5-TR™) / American Psychiatric Association. – Retrieved April 18, 2022.
69. Pacchiarotti I., Baldessarini R.J., Nolen W., Grunze H., Licht R., Post R. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task-Force report on antidepressants use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170 (11). – Pp. 1249–1262. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>
70. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 117–125. – DOI: [https://doi.org/doi:10.1016/S0165-0327\(03\)00194-0](https://doi.org/doi:10.1016/S0165-0327(03)00194-0)

Пришла ли пора признать инсулиношоковую терапию шизофрении анахронизмом и полностью от нее отказаться?

Е.А. Былева, В.А. Солдаткин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена методу терапии шизофрении, который несколько десятилетий назад был одним из ведущих, но утратил свои позиции, – инсулиношоковой терапии. Рассмотрено текущее состояние психофармакотерапии шизофрении, возможные результаты интеграции ее с традиционными для отечественной психиатрической школы биологическими методами. Авторы предлагают катамнетически оценить эффективность и безопасность инсулиношоковой терапии у больных, получавших ее более 10 лет назад, для четкого ответа себе и пациентам, было ли это направление терапии верным и заслуживает ли оно сохранения в терапевтическом арсенале – в первую очередь в терапии критических состояний при шизофрении и в устойчиво резистентных случаях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулиношоковая терапия, шизофрения, биологические методы терапии, гипогликемические комы, шоковые методы терапии

КОНТАКТЫ: Былева Екатерина Андреевна, kate-byleva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2156-3665
Солдаткин Виктор Александрович, sva-rostov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0222-3414

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: 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. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.78.21.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is it Time to Recognize Insulin Shock Therapy for Schizophrenia as an Anachronism and Give it up Completely?

E.A. Byleva, V.A. Soldatkin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

The article is devoted to the schizophrenia treatment, that a few decades ago was considered one of the leading, but nowadays has lost its position, that is insulin shock therapy. The current state of psychopharmacotherapy of schizophrenia, as well as possible results of its integration with traditional biological methods of the Russian psychiatric school are studied. The authors propose to evaluate catamnetically the effectiveness and safety of insulin shock therapy in patients who have received it more than 10 years ago to clearly answer themselves and patients whether this type of therapy is efficient and whether it deserves to be preserved in the therapeutic arsenal – primarily in the treatment of critical conditions in schizophrenia and in persistently resistant cases.

KEY WORDS: insulin shock therapy, schizophrenia, biological therapies, hypoglycemic comas, shock therapies

CONTACTS: Byleva Ekaterina Andreevna, kate-byleva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2156-3665
Soldatkin Victor Aleksandrovich, sva-rostov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0222-3414

CITATION: Byleva E.A., Soldatkin V.A. Is it Time to Recognize Insulin Shock Therapy for Schizophrenia as an Anachronism and Give it up Completely? // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 1. – Pp. 43–52. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.78.21.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Нарушения шизофренического спектра относятся к самым распространенным в мире психическим расстройствам наряду с депрессивными состояниями и алкоголизмом [1]. Данным расстройством страдает около 1 % населения. Уровень заболеваемости – 15 человек на 100 тыс. населения [2]. По общему показателю инвалидности психические болезни в России находятся на 4-м месте, из них 59 % составляет шизофрения [3]. Подобная ситуация определяет тот факт, что эффективность лечения данной группы заболеваний всегда была крайне актуальной.

За последнее десятилетие прямые затраты на психически больных в России выросли с 1,6 до 5 % консолидированного бюджета на социально-культурные мероприятия, или с 0,1 до 0,5 % ВВП [4]. Косвенные затраты при шизофрении часто превышают прямые расходы в 9 раз [5], что делает шизофрению одним из самых дорогостоящих заболеваний в мире и ставит ее на второе место после онкозаболеваний по уровню затрат на лечение [6, 7].

Необходимо принимать во внимание тот факт, что течение психических заболеваний сопровождается

нарушением социального функционирования, снижается социально-трудовой статус, как правило, значительно сужается круг общения, возникают проблемы внутри семей, ухудшается материально-бытовое положение [8]. При этом даже после прохождения пациентом курса реабилитации, при наиболее благоприятном течении болезни, становится возможной в различной степени нормализация социального функционирования больных параноидной шизофренией. Однако, как отмечают сами пациенты, качество жизни часто остается без существенного улучшения [9].

Одним из традиционных отличий отечественной психиатрии всегда был акцент на разработку биологических подходов к терапии процессуальных заболеваний. Наряду со средствами и методами, облегчающими страдания пациентов и упорядочивающими их поведение, важным был поиск методов, позволяющих активировать и стимулировать саногенные механизмы страдающего организма [10]. Многие десятилетия в отечественной психиатрии традиционно использовали шоковые методы терапии, среди которых наиболее клинически и методологически разработанными признавались инсулиношоковая терапия (ИШТ), электросудорожная терапия (ЭСТ), разгрузочно-диетическая терапия (РДТ) [11]. Применение указанных методов изолированно, но чаще в комплексе с психофармакотерапией (ПФТ) широко использовалось при обрыве острых состояний в рамках приступообразного течения как средство преодоления фармакорезистентности при непрерывном течении процесса и как средство сдерживания прогрессивности заболевания [12].

В настоящее время во всем мире предпочтение в лечении шизофрении отдается психофармакотерапии. В связи с широким внедрением в практику новых психотропных средств [13] к биологическим методам терапии в нашей стране также стали прибегать значительно реже [14]. За рубежом лечение эндогенных расстройств проводится практически исключительно медикаментозно. Описанная ситуация определяется быстрым развитием нейронаук, психофармакологии [15], а также оправдывается сравнительной сложностью организации и проведения процедуры лечения биологическими средствами и созданием необходимых дополнительных условий для курсового лечения [11]. В пользу максимального применения ПФТ говорит тот факт, что в ходе применения ПФТ редукция острой психопродуктивной симптоматики обычно наступает в течение уже первых дней, а иногда и часов с момента назначения психотропного средства, тогда как при использовании биологических методов, например, ИШТ, редукция психопатологической симптоматики наблюдается, как правило, лишь с достижением глубоких гипогликемических состояний (15–30 дней лечения и более, при форсированной инсулинокоматозной терапии форсированной инсулинокоматозной терапии (ФИКТ) – на 3–5-й день лечения) [12, 13].

Ситуация с назначением биологических методов лечения имеет довольно выраженный субъективный компонент. Процесс выбора тех или иных средств помощи конкретному пациенту обусловлен не только

доказанными в авторитетных источниках характеристиками фармакологического агента, но и приобретенными специалистом субъективными установками, проистекающими из имеющихся профессиональных навыков и шаблонов профессионального мышления. Так, аналитический подход в рассуждении специалиста, свойственный врачу европейской культуры (анализ, рассмотрение составных частей, попытка понять природу феномена через характеристики составных элементов), не всегда дополняется диалектической парой – системно-синтетическим, с акцентом не на характер деталей, а на процесс взаимодействия и взаимоотношения частей [16].

Снижение научного интереса к биологическим методам терапии, особенно к ИШТ, можно проследить, сопоставив число работ в научной электронной библиотеке elibrary.ru по запросу «ИКТ», «ИШТ», «инсулинокоматозная терапия», «инсулиновая терапия», «инсулиношоковая терапия» «инсулиновая кома» за последние десятилетия. В настоящее время чаще встречаются публикации о рисках ее осложнений, отсутствии ожидаемого эффекта как при обрывающей, так и при поддерживающей противорецидивной терапии антипсихотиками, в том числе и атипичными нейролептиками [17].

В ряде исследований отмечается, что длительный прием антипсихотиков ассоциируется с менее благоприятным прогнозом заболевания, постепенным уменьшением объема головного мозга, снижением уровня когнитивного функционирования [17–19], а также значимыми соматическими побочными эффектами [20–23]. Не менее активно обсуждается и проблема резистентности больных к антипсихотической терапии [24–26]. Несмотря на то что терапия антипсихотиками является достаточно эффективным инструментом в лечении симптомов шизофрении и наступлении ремиссии, нельзя забывать о проблеме низкой приверженности пациентов лекарственной терапии [27]. Некачественная ремиссия и множественные рецидивы имеют прямую зависимость с прогнозом социального функционирования пациентов и снижением чувствительности к антипсихотической терапии [28]. Перечисленные последствия в будущем способны вызвать прогрессирующее нарастание экономических, социальных и правовых проблем, создающих дополнительные препятствия для эффективного лечения [27]. Поэтому одной из задач практикующего врача является замедление развития патологического процесса на ранних стадиях заболевания, когда есть вероятность приостановить появление не только продуктивной, но и негативной симптоматики на максимально длительное время, позволив пациенту полноценно функционировать во всех сферах жизни более длительное время [29].

Несмотря на неоспоримую эффективность психотропных препаратов в редукции продуктивной и аффективной симптоматики при лечении шизофрении, на протяжении последних десятилетий не отмечается значительных изменений уровня заболеваемости и частоты инвалидизации в случае возникновения процессуальных заболеваний [1]. Приветствуя удобство применения ПФТ и их позитивное влияние на качество жизни пациента, не стоит забывать, что

основная цель терапии – не только комфорт пациента, родственников и медиков, но и прогноз социальной адаптации в будущем, продуктивность пациента на протяжении максимально длительного времени. В то же время в разработках отечественных психиатров как одни из основных задач традиционно декларировались исцеление пациента, удобство и комфорт родственников и медицинского персонала не рассматривались как приоритетные [30].

C.U. Correll с соавторами в вызвавшей большой резонанс статье [31] отметили увеличение числа работ, в которых ставится под сомнение соотношение пользы и риска при длительном лечении шизофрении антипсихотическими препаратами. По мнению авторов, имеются убедительные доказательства, подтверждающие эффективность нейролептиков в краткосрочной и среднесрочной перспективе после стабилизации острых психотических симптомов. Однако в дальнейшем большинство (но не все) долгосрочных когортных исследований обнаруживают снижение эффективности лечения нейролептиками [32–35]. Долгосрочные исследования воздействия антипсихотических препаратов на животных [36], натуралистические когорты [34, 35] и исследования прекращения лечения [37] приводили к заключениям о том, что антипсихотические препараты не улучшают результаты в долгосрочной перспективе и ятрогенные побочные последствия длительного лечения антипсихотиками превалируют над пользой. C.U. Correll с соавторами считают эти результаты недостаточно убедительными, во-первых, из-за нарастающего некомплаенса участников исследований, во-вторых, из-за различий в дизайне исследований [31]. В то же время длительное применение антипсихотических средств нередко связано с нарушением обмена веществ и поздней дискинезией, и вопрос о соотношении пользы/риска при длительной терапии антипсихотиками остается открытым, особенно с учетом развивающейся при ней гиперчувствительности дофаминовых рецепторов [38].

На основе вышесказанного представляется оправданным оценить традиционные для отечественной психиатрии методы лечения процессуальных заболеваний с учетом требований и установок современного качества жизни, достижений психофизиологии, иммунологии, генетики и неврологии.

Одним из наиболее результативных методов, дающих максимально продолжительный эффект, отечественными специалистами был признан метод ИШТ [2, 39]. Этот метод явился одним из первых эффективных и в какой-то мере даже революционных методов лечения эндогенных расстройств. Открывший его венский врач Манфред Заккель в начале 1930-х годов отметил, что введение инсулина морфиновым наркоманам облегчает течение абстинентного синдрома. Ученый связал этот эффект с действием гипогликемии. Он испытал инсулин на пациентах с психозами и так же, как другие исследователи, отметил положительный эффект. Между ноябрем 1934 г. и февралем 1935 г. им были опубликованы работы с описанием 88 % улучшений. В июле 1936 г. Государственная канцелярия Его Величества опубликовала буклет доктора Wilson «Гипогликемически-шоковое лечение при

шизофрении», который получил похвальные отзывы в большинстве медицинских журналов. С этого момента инсулиношоковую терапию начали успешно применять в психиатрических клиниках всего мира [12, 37].

В России этот метод стали использовать с 1936 г. Первыми его начали применять А.Е. Кронфельд и Э.Я. Штернберг, которые в 1939 г. опубликовали инструкцию по инсулиношоковой терапии «Методика и техника активной терапии психических заболеваний» под редакцией В.А. Гиляровского и П.Б. Посвянского. После ряда «разоблачающих» работ, доказывающих «неэффективность» метода (Н. Bourne, 1953; В. Ackner et al., 1957, Harris and Oldham, 1957) ИШТ на Западе перестали использовать, ее описание исчезло из учебников и практических руководств [12].

В 1980-е годы в НИИ психиатрии МЗ РСФСР была разработана модификация метода – форсированная инсулинокоматозная терапия (ФИКТ). Ее преимущество перед классической формой ИШТ заключалось в более быстром достижении эффективной гипогликемии за счет форсированного истощения депо гликогена [12, 40].

При курсовом лечении инсулиновыми комами, с одной стороны, неоднократно описаны более глубокие и стойкие ремиссии, продолжающиеся нередко многие годы и не требовавшие традиционной поддерживающей терапии. С другой стороны, наблюдался значимый терапевтический результат в тех случаях, когда психофрамко-терапия оказывается малоэффективной. ИШТ применялась как способ преодоления резистентности [2, 26, 41, 42]. Мощное глобальное антипсихотическое воздействие ФИКТ практикующие врачи отмечали при обрыве приступа фебрильной шизофрении [43].

Во время проведения процедуры ИШТ реакция организма на введение инсулина оценивается специалистом по формированию и протеканию основных гипогликемических синдромов.

Первая стадия сомнолентности и вегетативных симптомов развивается в течение первого часа гипогликемии и длится от 40 до 60 мин. Чаще всего у пациентов наблюдается гиперемия кожных покровов, обильное потоотделение, изменение частоты пульса (чаще тахикардия до 80 ударов в минуту), мышечная гипотония, чувство слабости, некоторое повышение систолического артериального давления (на 10–15 мм рт. ст.) при стабильном диастолическом. Больные быстро «застывают», но при обращении к ним легко просыпаются, отвечают на вопросы, но быстро истощаются, при этом не отмечается признаков оглушения. Сами же пациенты, описывая свое состояние на данном этапе, упоминают слабость, общее недомогание, голод, жажду [2, 44].

Вторая стадия, так называемая стадия сна, оглушения. Она наступает на третьем часу гипогликемии и длится от 40 до 90 мин. Этот этап характеризуется более выраженной сонливостью с оттенком оглушенности. Больной выглядит заторможенно, с большой задержкой отвечает на обращение. В дальнейшем это состояние углубляется, пациент с трудом ориентируется в окружающей обстановке. Речь становится дизартричной. Не всегда удается получить реакцию

на обращение. Иногда наблюдаются судорожные подергивания отдельных групп мышц. На описываемой стадии возможны транзиторные усиления психопатологической симптоматики – тревоги, страха, возбуждения. Потливость уменьшается вплоть до исчезновения, отмечаются колебания пульса. Отмечаются также повышение систолического артериального давления (до 160–180 мм рт. ст.) и снижение диастолического на 10–20 мм рт. ст. Практикующие врачи на данном этапе описывали форпост-симптомы состояния, прогнозируемого в случае реализации закономерной этапности процесса у конкретного пациента (феномен «тропности» болезненного процесса). Так, у больного с аффективно-бредовым приступом во время гипогликемии можно выявить переживания, характерные для синдрома Котара; больной с паранойяльным приступом начинает говорить об управлении его мыслительным процессом (намек на формирование параноида в будущем), причем все описанные нарушения бесследно исчезают после купирования гипогликемии [2, 44, 45].

Третья стадия – стадия сопора, или предшоковая. В этом состоянии больной резко оглушен, не реагирует на обращения, но можно добиться поворота головы, малоосмысленного взгляда, выполнения элементарных инструкций при их настойчивом и длительном повторении. Иногда наблюдаются спонтанные некоординируемые движения: сосательные, жевательные, хватательные, симптом хоботка, рефлекс Бабинского. В этой стадии возможно появление судорожных подергиваний, которые в ряде случаев имеют тенденцию к генерализации и возникновению эпилептиформных припадков (необходимо немедленно купировать гипогликемию). Повышается или сохраняется на достаточно высоких значениях систолическое артериальное давление до 180–200 мм рт. ст. и может наблюдаться понижение диастолического до 20 мм рт. ст. Пульс в большинстве случаев учащен до 120 ударов в минуту, усиливается потливость, возникают более резкое проявление гиперемии или побледнения кожных покровов. Начиная с этой стадии больной полностью амнезирует проведение процедуры [2, 43, 46].

Четвертая стадия – сопорозно-коматозная. На четвертом часу проведения процедуры наблюдается полная утрата сознания, полностью исчезает реакция пациента на звуковые раздражители, отсутствует условный мигательный рефлекс, вялость либо исчезновение зрачкового рефлекса на свет. Это состояние соответствует II стадии комы по Н.К. Боголепову. Дальнейшее углубление коматозного состояния нецелесообразно – опасно и малопродуктивно [2, 44].

Таким образом, от начала введения инсулина до купирования гипогликемической комы проходит от четырех до пяти часов [44]. Длительность коматозных состояний не должна превышать 5–10 минут, после чего проводится их купирование. Для купирования данных состояний используют введение глюкозы из расчета 4 г глюкозы на 1 Ед инсулина. При этом 40%-ный раствор глюкозы вводится внутривенно 40–60 мл при дозе инсулина до 100 Ед и 60–80 мл, если доза инсулина превышала это значение. По

мере прояснения сознания больному дают принять 200 г сахара в виде сахарного сиропа и богатый углеводами завтрак [2].

Курс лечения в среднем составляет 15–25 процедур (в зависимости от клинического состояния, а по возможности, и параклинического исследования процесса нейродесенсибилизации). Заканчивают ИШТ одномоментно, предварительного снижения дозы инсулина не требуется [40].

В процессе изучения множества работ, посвященных эффективности ИШТ [10, 11, 26, 38, 40, 41, 43], было установлено, что наиболее эффективна ИШТ при параноидных и галлюцинаторно-параноидных приступах шубообразной шизофрении и шизоаффективных приступах рекуррентной шизофрении. Максимальная эффективность наблюдалась в «свежих» случаях, при давности заболевания не больше года [47]. Снижение эффективности ИШТ происходило при нарастании длительности заболевания, а также при наличии в клинической картине явлений деперсонализации, психических автоматизмов и псевдогаллюцинаций, апатобулического и гебефренного синдромов. Многократно описано, что максимально быстрая положительная динамика при проведении ИШТ позволяет говорить о благоприятном прогнозе. Доказан инцизивный – «обрывающий» – эффект ИШТ. Выявлены и описаны закономерности «обратного» развития психоза под воздействием ИШТ [12, 48].

Несмотря на множество гипотез, сохраняется актуальность вопроса относительно механизма действия инсулиновых ком при эндогенных состояниях. Доказано, что ИШТ имеет общие патогенетические механизмы с другими «шоковыми» биологическими методами, в частности с ЭСТ, которая в настоящее время активно применяется в психиатрической практике [43, 47].

Высказывалось множество гипотез относительно патогенетического действия ИШТ. Одни авторы объясняли лечебный эффект с позиции учения Г. Селье об адаптационном синдроме, связывая его с нормализацией в крови индолов, с уровнем серотонина и углеводного обмена. Другие суть метода искали в детоксикационной роли ИШТ, обезвреживании и выделении продуктов нарушенного азотистого обмена у больных шизофренией [2]. В 1955 г. А.С. Чистовичем было высказано предположение о повышении иммунной реактивности организма (шизофрению он рассматривал с точки зрения неблагоприятно протекающих инфекционных психозов) [49]. Приверженцы признанного в зарубежных психиатрических школах психоаналитического подхода особое внимание уделяют страху, вызванному самой процедурой, обстановкой отделения, а также напряженным отношениям между пациентами и медицинским персоналом, которые могут иметь терапевтическое значение [12, 37].

Новый подход к ИШТ стал возможен после того, как была сформулирована аутоиммунная гипотеза шизофрении. Были проведены многолетние исследования, которые позволили специалистам относиться к ИШТ как к патогенетическому методу лечения шизофрении [50, 51].

Основанная на представлении о шизофрении как о нейроиммунном процессе модель нейродесенсбилизации позволяет проводить мониторинг систем гомеостаза, что дает возможность прогнозировать эффективность лечения [47].

При подобном подходе процесс действия ИШТ можно представить следующим образом. Развитие гипогликемической комы сопровождается повышением проницаемости ГЭБ, что способствует выходу в кровь мозговых антигенов, маркером которых является в том числе нейроспецифический белок S-100. Далее происходит связывание мозговыми антигенами противомозговых антител, в результате чего происходит повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Постепенное истощение антител приводит к нормализации уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), так называемая эндогенная нейродесенсбилизация. Клиническая эффективность ИШТ сопровождается ингибированием процессов свободнорадикального окисления, уменьшением количества гидроперекисей, снижением интенсивности перекисного окисления липидов при увеличении антиоксидантов, активации процессов антиоксидантной защиты [46, 47, 52, 53].

Использование показателей уровня циркулирующих иммунных комплексов, активности калликреина, содержания прекалликреина позволяет повысить эффективность ИШТ, регулировать длительность курса лечения в каждом конкретном случае, а также определить глубину ремиссии и прогнозировать обострение патологического процесса на доклиническом этапе. Проведение превентивной терапии в эти сроки дает возможность предотвращать очередное обострение психоза и продлить сроки ремиссии. В случаях высокой терапевтической эффективности ИШТ происходит ингибирование процессов свободнорадикального окисления и увеличение емкости антиоксидантной системы. Восстановление функций антиоксидантной системы коррелирует с глубиной и стойкостью ремиссии, что обосновывает целесообразность применения антиоксидантной терапии в период ремиссии [2, 46, 54, 55].

Учитывая вышесказанное, трудно выделить ведущий и наиболее эффективный механизм воздействия ИШТ на организм, позволяющий вызвать у больного длительную и качественную ремиссию. Отсутствие однозначного понимания механизма действия ИШТ в сочетании с непростыми условиями работы клиницистов в настоящее время определяет закономерные колебания в процессе принятия решения о ее применении. Необходимо принимать во внимание, что в настоящий момент существует несколько гипотез патогенеза шизофрении (дофаминовая, глутаматная, аутоиммунная, кинуреновая, серотонинергическая, норадренергическая, нейровоспалительная, салиентная и другие теории). Это обстоятельство затрудняет формулировку однозначного суждения о наиболее эффективном патогенетическом методе лечения шизофрении [12, 56, 57].

Инсулиношоковую терапию нельзя считать полностью безопасным методом терапии. В ее применения необходимо учитывать возможность проявления специфических нежелательных осложнений. Некоторые

из них легко устраняются в процессе лечения, другие требуют прекращения курсового лечения инсулином и применения неотложных мер, иногда реанимационных [44].

Подобные осложнения при проведении ИШТ традиционно разделяют на следующие группы [2]:

- 1) осложнения, возникающие во время гипогликемии;
- 2) осложнения, наступающие после купирования гипогликемии;
- 3) затяжные гипогликемические комы;
- 4) осложнения, возникающие в течение всего курса ИШТ.

К первой группе нежелательных явлений относятся психомоторное возбуждение, эпилептиформные припадки, рвоту, аллергические реакции, расстройства дыхания. Чаще всего данные состояния возможно купировать, не прерывая процедуру [2, 58]. Так, интенсивность психомоторного возбуждения в случае необходимости можно снизить внутривенным введением 2–4 мл 0,5%-ного раствора диазепама или 5–10 мл галоперидола. В случае преобладания тревоги в структуре синдрома разрешено применение 25–50 мг амитриптилина.

Единичные судорожные подергивания в мышцах во время проведения ИШТ не являются опасными для жизни. В случае тенденции к генерализации судорожного припадка рекомендовано внутривенное струйное введение 2–4 мл 0,5%-ного раствора диазепама. В то же время единичный судорожный припадок не является противопоказанием к прерыванию курса лечения [45].

Рвоты во время гипогликемии обусловлены гиперсекрецией пищеварительных соков и желчи, хорошо устраняются подкожным введением атропина [58].

Аллергические реакции на инсулин могут проявляться в виде крапивницы. Подобное состояние является показанием для немедленного купирования гипогликемического состояния сочетанным внутривенным введением 40%-ного раствора глюкозы с хлористым кальцием, а также подкожным введением адреналина. Курс лечения временно прерывают и проводят десенсбилизационную терапию. Спустя 3–4 дня после купирования клинических проявлений можно возобновить ИШТ, продолжая применение десенсбилизующих средств. С целью профилактики данного осложнения при проведении необходимо провести пробу на инсулин (введение 4 Ед подкожно) с целью избежать развития аллергической реакции немедленного типа (анафилактического шока) [2].

Еще одно состояние, требующее немедленного купирования гипогликемии – *расстройства дыхания*, характерные для глубоких коматозных состояний, проявляются инспираторными задержками, дыханием Чейна – Стокса [44].

Нежелательные явления, возникающие после купирования гипогликемии, – психомоторное возбуждение (при необходимости также купируется введением 2–4 мл 0,5%-ного диазепама), адинамическое постгликемическое оглушение (симптоматику облегчают введением до 100 мл 40%-ной глюкозы внутривенно с добавлением 1–2 мл 10%-ного кофеина), постгликемический вегетативный симптомокомплекс (возникает

в результате активации симпатoadренальной системы и, как правило, не требует дополнительной терапии), парадоксальные реакции (быстрое наступление сопора и комы после введения глюкозы перорально – рекомендовано введение 40%-ного раствора глюкозы парентерально), отказ от еды (данное явление преодолевается добавлением к 40%-ной глюкозе 0,5%-ного раствора диазепама при выведении из комы, в случае неэффективности – введение 0,5–1,0 мл галоперидола вместе с 40%-ным раствором глюкозы), рвоты (купируются 0,1%-ным раствором аторпина в дозе 0,5–1,0 мл подкожно), повторные гипогликемии (купируются пероральным или парентеральным введением глюкозы), флебиты (рекомендовано противовоспалительная терапия) [2, 44].

К осложнениям, которые возникают в течение всего курса ИШТ, относят вечерний «инсулиновый фебрилитет», обострения хронических инфекций (например, тонзиллит, пародонтит), и другие редкие осложнения, такие как развитие сахарного диабета, гипертонической болезни, судорожного синдрома. В подобных случаях традиционно имеет место либо предрасположенность, либо латентное течение этих заболеваний [2].

Особое место среди осложнений ИШТ занимают затяжные гипогликемические комы. Состояние представляет реальную угрозу для жизни пациента. Затяжная гипогликемическая кома – это состояние, когда внутривенное струйное введение адекватной дозы 40%-ного раствора глюкозы неэффективно и больной продолжает оставаться в коматозе. К условиям возникновения данного состояния относится пребывание в глубокой гипогликемии более 30 мин и чрезмерная глубина лечебного коматозного состояния, когда длительное и тяжелое угнетения функций мозга становится труднообратимым [44, 58].

При затяжной коме приходится сталкиваться с нарушением дыхания (паралич дыхательного центра является одной из причин смерти во время затяжной комы), интрацеребральными и субарахноидальными кровоизлияниями вследствие длительных и тяжелых тонических судорог, сопровождающихся резким подъемом артериального давления, до коллапса. Именно эти осложнения могут послужить причиной летального исхода [2, 59].

Легкий случай затяжной комы (длительностью около нескольких часов) обычно проходит бесследно. Более того, подобное состояние, как правило, сопровождается критическим выходом из болезненного психотического состояния. В тяжелом случае, когда нарушение сознания длится несколько суток, приходится сталкиваться с отдаленными последствиями затяжной комы: нарушением памяти по типу Корсаковского синдрома, развитием психоорганического синдрома, нарушением функции гипоталамо-гипофизарной области в виде ожирения или кахексии, патологической сонливости, расстройства терморегуляции, не исключено проявление несахарного диабета [59].

В последние десятилетия отмечается снижение частоты назначений ИШТ при лечении процессуальных расстройств. В Федеральных клинических рекомендациях и стандартах оказания медицинской по-

мощи отсутствуют показания для проведения ИШТ [60]. В Национальном руководстве по психиатрии в 2009 г. ИШТ упоминается как «один из самых эффективных методов активной биологической терапии» [58]. В этом же издании упоминается, что после появления ПФТ данный метод лечения стал использоваться все реже из-за «дороговизны инсулина, сложности проведения лечебного курса и большой продолжительности лечения». Во втором издании Национального руководства по психиатрии 2018 г. ИШТ не упоминается не только в разделах лечения шизофрении, но и в главе 32 «Нелекарственные методы биологической терапии». В данном руководстве авторы отдают предпочтение ЭСТ, транскраниальной магнитной стимуляции, лазерному облучению крови, плазмаферезу и хирургическим методам лечения. Обращает на себя внимание тот факт, что ИШТ не упоминается даже в разделе исторической справки [61].

Нам представляется преждевременным полный отказ от проведения ИШТ и других биологических методов лечения процессуальных расстройств. Еще 10–20 лет назад эта процедура спасла и улучшила качество жизни, подарила длительную и качественную ремиссию множеству пациентов, позволила сократить количество назначенных психотропных препаратов [62–68]. Применение ИШТ позволило изменить состояние пациентов в таких случаях, когда психотропные лекарственные препараты не давали ожидаемого эффекта: выраженная резистентность, фебрильная шизофрения, злокачественный нейролептический синдром, индивидуальная непереносимость нейролептиков [2, 26, 42, 43, 69, 70]. В то же время комбинирование нелекарственных методов с применением психотропных препаратов позволяет снизить среднесуточные и курсовые дозировки последних, что, в свою очередь, снижает вероятность развития побочных явлений, положительно сказывается на прогнозе заболевания, улучшает качество и продолжительность жизни пациентов [68, 71]. В настоящий момент специалисты все чаще сталкиваются с тем фактом, что ставшая ведущей и не имеющая альтернативы психофармакотерапия не оправдывает их ожиданий [72].

К выводам о высокой эффективности ИШТ при шизофрении приходили многие авторы. В диссертационных работах неоднократно наглядно демонстрировали эффективность данного метода лечения. В исследовании О.П. Ступиной сообщается о 77,7%-ной эффективности применения ФИКТ у больных параноидной шизофренией. В своей работе автор говорит о превосходстве ИШТ над традиционной психофармакотерапией, высоких результатах в лечении резистентных больных, удлинении и улучшении качества ремиссий [62]. Т.П. Злова при сравнении влияния ИШТ и ПФТ на нарушение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние антиоксидантной защиты пришла к выводу о преимуществах ФИКТ независимо от типа течения параноидной шизофрении [73]. В исследовании И.В. Дубатовой уделено внимание патогенетическим механизмам эффективности ИШТ. Автор доказала связь между гипогликемическими состояниями и эндогенной

десенсебилизации. Доля благоприятных результатов после применения ИШТ среди больных составила 63,8 % [53]. В работе А.Н. Паниной при сравнении структурно-динамических показателей нейрокогнитивного дефицита у больных параноидной шизофренией показано, что проведение ИШТ способствует более быстрому восстановлению когнитивных функций, особенно таких, как зрительная и кратковременная память, зрительно-моторная координация и кинетический праксис у 100 % больных [74]. Указанные выше исследования говорят о том, что, по всей видимости, рано полностью отказываться от ИШТ.

Ревизия общебиологических методов лечения, в том числе ИШТ, с учетом современных достижений науки, в частности нейронаук, может послужить основой для разработки новых подходов к лечению и реабилитации пациентов с таким тяжелым заболеванием, как шизофрения.

Двигаясь в этом направлении, наш коллектив выполняет работу, целью которой является сравнительная катамнестическая оценка эффективности и безопасности применения ИШТ (примененной 10 и более лет назад) и лекарственной терапии больных с эпизодическим типом параноидной шизофрении. Мы ожидаем, что результаты исследования помогут заполнить существующие пробелы в сфере доказательной эффективности ИШТ, будут способствовать ее дестигматизации и смогут быть использованы в клинической практике для дифференцированного подхода к терапии шизофрении с достижением более качественных ремиссий. Полагаем, что как минимум в двух терапевтических «нишах» – фебрильная шизофрения и фармакорезистентность, которую не удается преодолеть современными средствами и подходами, – ИШТ может сыграть ту роль, которую ей отводили наши учителя.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F. et al. Global Epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44 (6). – Pp. 1195–1203.
- Психиатрия: справочник практического врача / под ред. А. Г. Гофмана. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 608 с.
- Бейбалаева Т.З., Яхин К.К. Актуальные вопросы инвалидности трудоспособного населения вследствие психических заболеваний // *Неврологический вестник*. – 2020. – Т. 52, № 3. – С. 63–69.
- Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С. и др. Экономическое бремя шизофрении в России // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 36–42.
- Серазетдинова Л.Г., Петрова Н.Н. Оценка эффективности поддерживающей терапии больных шизофренией // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 20–24.
- Иванов М.В., Костерин Д.Н. Эффективность антипсихотической терапии препаратами пролонгированного действия у больных шизофренией в долгосрочной перспективе // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2017. – № 3 (96). – С. 84–91.
- Cloutier M., Aigbogun M.S., Guerin A. et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013 // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (6). – Pp. 764–771.
- Рахмязова Л.Д., Агарков А.А., Васильева Н.А. и др. Клинико-социальная адаптация пациентов с психозами и состояниями слабоумия // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2014. – № 2 (83). – С. 9–13.
- Малеваная О.В., Петрова Н.Н. Реабилитация и социальное функционирование больных параноидной шизофренией // *Тюменский медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 10–11.
- Цукарзи Э.Э. Нелекарственные методы биологической терапии в психиатрии: исторические аспекты и перспективы применения // *Мосолов С.Н. (ред.). Новые достижения в терапии психических заболеваний*. – М.: Бином, 2002. – С. 527–548.
- Мосолов С.Н., Егоров А.Ю., Skoromets T.A. и др. Нелекарственные методы биологической терапии в психиатрии // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, А.Ю. Александровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1819 с. – С. 1820–1883.
- Психиатрия и психосоматика. Учебник для последипломного образования: учебник / под ред. В. А. Солдаткина. – Ростов н/Д: Альтаир, 2020. – 1008 с.
- Данилов Д.С. 60 лет антипсихотическим средствам (к вопросу об их классификации) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2012. – № 4. – С. 24–32.
- Негода А.С., Рябинина А.С., Орлов Ф.В. Использование электросудорожной терапии для лечения психических расстройств на современном этапе развития психиатрии // *Acta Medica Eurasica*. – 2019. – № 4. – С. 27–36.
- Прожерина Ю.А. Современный взгляд на проблему шизофрении // *Remedium*. – 2018. – № 1–2. – С. 49–54.
- Ротенберг В.С. Сновидения, гипноз и деятельность мозга. – М.: Центр гуманитарной литературы «РОН», 2001. – 256 с.
- Павличенко А.В. Поддерживающая антипсихотическая терапия в ремиссии: перевешивают ли риски преимущества? // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. – 2018. – Т. 9, № 1. – С. 117–125.
- Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F. et al. Global Epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44 (6). – Pp. 1195–1203.
- Psikhiatriya: spravochnik prakticheskogo vracha / pod red. A. G. Gofmana. – M.: MEDpress-inform, 2010. – 608 s.
- Beibalaeva T.Z., Yakhin K.K. Aktual'nye voprosy invalidnosti trudospobnogo naseleniya vsledstvie psikhicheskikh zaboлевanii // *Nevrologicheskii vestnik*. – 2020. – T. 52, № 3. – S. 63–69.
- Lyubov E.B., Yastrebov V.S., Shevchenko L.S. i dr. Ekonomicheskoe bremya shizofrenii v Rossii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. – 2012. – T. 22, № 3. – S. 36–42.
- Serazetdinova L.G., Petrova N.N. Otsenka effektivnosti podderzhivayushchei terapii bol'nykh shizofreniei // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2011. – T. 13, № 3. – S. 20–24.
- Ivanov M.V., Kosterin D.N. Effektivnost' antipsikhoticheskoi terapii preparatami prolongirovannogo deistviya u bol'nykh shizofreniei v dolgosrochnoi perspektive // *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. – 2017. – № 3 (96). – S. 84–91.
- Cloutier M., Aigbogun M.S., Guerin A. et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013 // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (6). – Pp. 764–771.
- Rakhmazova L.D., Agarkov A.A., Vasil'eva N.A. i dr. Kliniko-sotsial'naya adaptatsiya patsientov s psikhozami i sostoyaniyami slaboumiya // *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. – 2014. – № 2 (83). – S. 9–13.
- Malevanaya O.V., Petrova N.N. Reabilitatsiya i sotsial'noe funktsionirovanie bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // *Tyumenskii meditsinskii zhurnal*. – 2012. – № 3. – S. 10–11.
- Tsukarzi E.E. Nekarstvennye metody biologicheskoi terapii v psikhiiatrii: istoricheskie aspekty i perspektivy primeneniya // *Mosolov S.N. (red.). Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zaboлевanii*. – M.: Binom, 2002. – S. 527–548.
- Mosolov S.N., Egorov A.Yu., Skoromets T.A. i dr. Nekarstvennye metody biologicheskoi terapii v psikhiiatrii // *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, A.Yu. Aleksandrovskogo. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – 1819 s. – S. 1820–1883.
- Psikhiatriya i psikhosomatika. Uchebnik dlya poslediplomnogo obrazovaniya: uchebnik / pod red. V. A. Soldatkina. – Rostov n/D: Al'tair, 2020. – 1008 s.
- Danilov D.S. 60 let antipsikhoticheskimi sredstvami (k voprosu ob ikh klassifikatsii) // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. – 2012. – № 4. – S. 24–32.
- Negoda A.S., Ryabinina A.S., Orlov F.V. Ispol'zovanie elektrosudorozhnoi terapii dlya lecheniya psikhicheskikh rasstroistv na sovremennom etape razvitiya psikhiiatrii // *Acta Medica Eurasica*. – 2019. – № 4. – S. 27–36.
- Prozherina Yu.A. Sovremennyy vzglyad na problemu shizofrenii // *Remedium*. – 2018. – № 1–2. – S. 49–54.
- Rotenberg V.S. Snovideniya, gipnoz i deyatel'nost' mozga. – M.: Tsentr gumanitarnoi literatury «RON», 2001. – 256 s.
- Pavlichenko A.V. Podderzhivayushchaya antipsikhoticheskaya terapiya v remissii: pereveshivayut li riski preimushchestva? // *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*. – 2018. – T. 9, № 1. – S. 117–125.

18. Emsley R. On discontinuing treatment in schizophrenia: a clinical conundrum // NPJ Schizophrenia. – 2017. – Vol. 3. – P. 4.
19. Harrow M., Jobe T.H. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? // Schizophrenia Bulletin. – 2013 – Vol. 39 (5). – Pp. 962–965.
20. Мазо Г.Э. Осложнения нейролептической гиперпролактинемии // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – № 2. – С. 104–108.
21. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рывкин П.В. Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 27–32.
22. Максимок Н.Н., Богдасов Д.С., Баянская В.А. и др. Влияние психотропных препаратов на состояние липидного и углеводного обмена у больных // Вестник Новгородского государственного университета. – 2022. – № 1 (126). – С. 81–85.
23. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г. и др. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная реакция при психофармакотерапии шизофрении // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 4–13.
24. Винникова И.Н., Борисов Д.В., Трифонов О.И. Клинические особенности ремиссий у терапевтически резистентных больных параноидной шизофренией // Российский психиатрический журнал. – 2015. – № 6. – С. 31–37.
25. Тихонов Д.В., Помыткин А.Н., Каледа В.Г. Современные аспекты терапевтической резистентности при шизофрении // Психическое здоровье. – 2021. – № 12. – С. 79–89.
26. Данилов, Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 10. – С. 81–86.
27. Higashi K., Medic G., Littlewood K.J. et al. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review // Therapeutic Advances in Psychopharmacology. – 2013 – Vol. 3 (4). – Pp. 200–218.
28. Jäger M., Riedel M., Messer T. et al. Psychopathological characteristics and treatment response of first episode compared with multiple episode schizophrenic disorders // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2007. – Vol. 257 (1) – Pp. 47–53.
29. McGorry P.D., Killackey E., Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions // World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA). – 2008. – Vol. 7 (3) – Pp. 148–156.
30. Лещинский А.Л. Современная терапия шизофрении и вопросы рецидива // Актуальные проблемы невропатологии и психиатрии: труды межобластного совещания невропатологов и психиатров Поволжья и примыкающих областей. 29 мая – 1 июня 1956 г. – Куйбышев, 1957. – С. 276–284.
31. Christoph U. Correll, Jose M. Rubio, John M. Kane. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? // World Psychiatry. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 149–160.
32. Murray R.M., Quattrone D., Natesan S. et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? // The British Journal of Psychiatry. – 2016. – Vol. 209. – Pp. 361–365.
33. Wunderink L., Nieboer R.M., Wiersma D. et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70 (9). – Pp. 913–920.
34. Harrow M., Jobe T.H., Faull R.N. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study // Psychological Medicine. – 2014. – Vol. 44 (14). – Pp. 3007–3016.
35. Harrow M., Jobe T.H., Faull R.N. et al. A 20-year multi-followup longitudinal study assessing whether antipsychotic medications contribute to work functioning in schizophrenia // Psychiatry Research. – 2017. – Vol. 256. – Pp. 267–274.
36. Samaha A.N., Seeman P., Stewart J. et al. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time // Journal of Neuroscience. – 2007. – Vol. 27 (11). – Pp. 2979–2986.
37. 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.
38. Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 4. – С. 41–50.
39. Вилков Г.А., Дубатова И.В., Страдомский Б.В. Механизм инсулинокоматозной терапии и патогенез шизофрении // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 1997. – № 3 (4). – С. 36–44.
40. Форсированный метод инсулинокоматозной терапии психических больных (методологические рекомендации) / Московский научно-исследовательский институт психиатрии. Министерство здравоохранения РСФСР. – Москва, 1987. – 14 с.
41. Говорин Н.В., Ступина О.П., Злова Т.П. Сравнительный анализ эффективности инсулинокоматозной терапии и психофармакотерапии у больных с острой параноидной шизофренией // Забайкальский медицинский вестник. – 2005. – № 1. – С. 4–7.
42. Говорин Н.В., Ступина О.П., Злова Т.П. Применение инсулинокоматозной терапии у терапевтически резистентных больных параноидной шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2005. – № 1. – С. 96–97.
43. Emsley R. On discontinuing treatment in schizophrenia: a clinical conundrum // NPJ Schizophrenia. – 2017. – Vol. 3. – P. 4.
44. Harrow M., Jobe T.H. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? // Schizophrenia Bulletin. – 2013 – Vol. 39 (5). – Pp. 962–965.
45. Mazo G.E. Oslozheniya neurolepticheskoj giperprolaktinemii // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2018. – № 2. – S. 104–108.
46. Malin D.I., Bulatova D.R., Ryykin P.V. Otsenka ratsional'nosti primeneniya psikhofarmakoterapii u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei na etape statsionarnogo lecheniya // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2022. – № 2. – S. 27–32.
47. Maksimuk N.N., Bogdashov D.S., Balyasnaya V.A. i dr. Vliyaniye psikhotropnykh preparatov na sostoyaniye lipidnogo i uglevodnogo obmena u bol'nykh // Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. – 2022. – № 1 (126). – S. 81–85.
48. Vaiman E.E., Shnaider N.A., Neznanov N.G. i dr. Antipsikhotik-indutsirovannaya tardivnaya diskineziya kak ser'eznaya nezhelatel'naya reaktsiya pri psikhofarmakoterapii shizofrenii // Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika. – 2019. – T. 11, № 4. – S. 4–13.
49. Vinnikova I.N., Borisov D.V., Trifonov O.I. Klinicheskie osobennosti remissii u terapevticheskii rezistentnykh bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal. – 2015. – № 6. – S. 31–37.
50. Tikhonov D.V., Pomytkin A.N., Kaleda V.G. Sovremennye aspekty terapevticheskoi rezistentnosti pri shizofrenii // Psikhicheskoe zdorov'e. – 2021. – № 12. – S. 79–89.
51. Danilov, D.S. Terapevticheskaya rezistentnost' pri shizofrenii i biologicheskie metody ee preodoleniya // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2008. – T. 108, № 10. – S. 81–86.
52. Higashi K., Medic G., Littlewood K.J. et al. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review // Therapeutic Advances in Psychopharmacology. – 2013 – Vol. 3 (4). – Pp. 200–218.
53. Jäger M., Riedel M., Messer T. et al. Psychopathological characteristics and treatment response of first episode compared with multiple episode schizophrenic disorders // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2007. – Vol. 257 (1) – Pp. 47–53.
54. McGorry P.D., Killackey E., Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions // World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA). – 2008. – Vol. 7 (3) – Pp. 148–156.
55. Leshchinskii A.L. Sovremennaya terapiya shizofrenii i voprosy retsidiva // Aktual'nye problemy nevropatologii i psikiatrii: trudy mezhhoblastnogo soveshchaniya nevropatologov i psikiatrov Povolzh'ya i primykayushchikh oblastei. 29 maya – 1 iyunya 1956 g. – Kuibyshev, 1957. – S. 276–284.
56. Christoph U. Correll, Jose M. Rubio, John M. Kane. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? // World Psychiatry. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 149–160.
57. Murray R.M., Quattrone D., Natesan S. et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? // The British Journal of Psychiatry. – 2016. – Vol. 209. – Pp. 361–365.
58. Wunderink L., Nieboer R.M., Wiersma D. et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70 (9). – Pp. 913–920.
59. Harrow M., Jobe T.H., Faull R.N. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study // Psychological Medicine. – 2014. – Vol. 44 (14). – Pp. 3007–3016.
60. Harrow M., Jobe T.H., Faull R.N. et al. A 20-year multi-followup longitudinal study assessing whether antipsychotic medications contribute to work functioning in schizophrenia // Psychiatry Research. – 2017. – Vol. 256. – Pp. 267–274.
61. Samaha A.N., Seeman P., Stewart J. et al. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time // Journal of Neuroscience. – 2007. – Vol. 27 (11). – Pp. 2979–2986.
62. 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.
63. Mosolov S.N. Psikhozy dofaminovoi giperchuvstvitel'nosti na sovremennom etape antipsikhoticheskoj farmakoterapii shizofrenii: chto nuzhno znat' praktikuuyushchemu vrachu // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2018. – № 4. – S. 41–50.
64. Vilkov G.A., Dubatova I.V., Stradomskii B.V. Mekhanizm insulinkomatoznoi terapii i patogenez shizofrenii // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii – 1997. – № 3 (4). – S. 36–44.
65. Forsirovannyi metod insulinkomatoznoi terapii psikhicheskikh bol'nykh (metodologicheskie rekomendatsii) / Moskovskii nauchno-issledovatel'skii institut psikiatrii. Ministerstvo zdoravookhraneniya RSFSR. – Moskva, 1987. – 14 s.
66. Govorin N.V., Stupina O.P., Zlova T.P. Sravnitel'nyi analiz effektivnosti insulinkomatoznoi terapii i psikhofarmakoterapii u bol'nykh s ostroi paranoidnoi shizofreniei // Zabaikal'skii meditsinskii vesnik. – 2005. – № 1. – S. 4–7.
67. Govorin N.V., Stupina O.P., Zlova T.P. Primeneniye insulinkomatoznoi terapii u terapevticheskii rezistentnykh bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii. – 2005. – № 1. – S. 96–97.

43. Перехов А.Я., Дубатова И.В. Лечение фебрильной шизофрении инсулиновыми комами в условиях реанимационного отделения // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 1999. – № 2. – С. 31–32.
44. Авруцкий Г.Я., Недуа А.А. Лечение психических больных (руководство для врачей). – М.: Медицина, 1981. – 496 с. – С. 137–147.
45. Нельсон А.И. Краткое пособие для врачей по применению метода форсированной инсулинокоматозной терапии (ФИКТ). – М.: Бином, 2004. – 64 с.
46. Сметанников П.Г. Психиатрия. Руководство для врачей. Изд. 6-е, перераб. и доп. – М.: Медицинская книга, 2007. – 783 с.
47. Дубатова И.В. О механизме лечебной эффективности инсулинокоматозной терапии у больных шизофренией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук – Ростов-н/Д, 1996. – 19 с.
48. Кронфельд А.С., Серейский М.Я. Общие труды результатов лечения инсулином // Труды Института им. Ганнушкина. Инсулинотерапия шизофрении. – 1938. – № 2. – С. 13–14.
49. Чистович А.С. Психиатрические этюды / под науч. ред. А.Е. Архангельского. – СПб.: Алетейя, 2007. – 768 с.
50. Морковкин В.М., Картелишев А.В. Патохимия шизофрении (патогенетические, диагностические и прогностические аспекты). – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
51. Вилков Г.А., Коваленко В.М., Дубатова И.В. и др. Нейросенсибилизация при инсулинокоматозной терапии // Матер. междунар. конф. «Современные методы биологической терапии психических заболеваний». – М., 1994. – С. 13.
52. Вилков Г.А., Коваленко В.М., Дубатова И.В. и др. Эндогенная нейродесенсибилизация как фактор терапевтической эффективности ИКТ у больных шизофренией // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. – 1995. – № 4. – С. 10–12.
53. Дубатова И.В. Влияние «шоковых» методов терапии на процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных шизофренией // Матер. I науч. сессии РГМУ. – Ростов-н/Д, 1996. – С. 39.
54. Межова Л.И., Дубатова И.В. Циркулирующие иммунные комплексы как показатель эффективности инсулинокоматозной терапии у больных шизофренией // Матер. I науч. сессии РГМУ. – Ростов-н/Д, 1996. – С. 56.
55. Говорин Н.В., Злова Т.П. Особенности нарушений перекисного окисления липидов при параноидной шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – № 4. – С. 53–59.
56. Гареева А.Э. Современный взгляд на нейробиологические гипотезы шизофрении // Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова. – 2019. – Т. 69, № 4. – С. 437–455.
57. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 8–17.
58. Психиатрия. Национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 993 с.
59. Коркина М.В., Лакосина Н.Д., Личко А.Е. и др. Психиатрия: учебник для студентов. Изд. 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 323 с.
60. Еричев А.Н., Лутова Н.Б., Масленников Н.В. и др. Шизофрения. Клиническая рекомендация. Взрослые. Электронное издание / Минздрав РФ. – Москва, 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2
61. Психиатрия. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1002 с.
62. Ступина О.П. Применения форсированной инсулинокоматозной терапии у больных параноидной шизофренией: клинико-динамические и реабилитационные аспекты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2005. – 22 с.
63. Солдаткин В.А., Третьяков А.В. Клинико-катамнестическая оценка эффективности биологической терапии шизофрении // Матер. 66-й итоговой науч. конф. молодых ученых РостГМУ с междунар. участием. – Ростов-н/Д, 2012. – С. 24–25.
64. Солдаткин В.А., Третьяков А.В. Психофармаотерапия и инсулинокоматозная терапия шизофрении: сопоставление эффективности и безопасности // Матер. 67-й итоговой науч. конф. молодых ученых РостГМУ с междунар. участием. – Ростов-н/Д, 2013. – С. 36–37.
65. Третьяков А.В. Клинико-катамнестическая оценка эффективности биологической терапии шизофрении // Психиатрия: дорога к мастерству. Матер. рос. науч. конф. с междунар. участием. – Ростов-н/Д, 2013. – С. 13–16.
66. Gibson A. Insulin coma therapy // Psychiatric Bulletin. – 2014. – Vol. 38 (4). – Pp. 198–199.
67. Говорин Н.В., Панина А.Н. Влияние разных видов антипсихотической терапии на нейрокогнитивный дефицит и клинические проявления у впервые выявленных больных параноидной шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 1. – С. 14–17.
68. Ступина О.П., Злова Т.П., Говорин Н.В. Социальное функционирование и качество жизни больных параноидной шизофренией после проведения курса инсулинокоматозной терапии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2005. – № 2 (36). – С. 109–113.
69. Сизов С.В., Барыльник Ю.Б. Сочетанное применение антипсихотиков и электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 3. – С. 23–33.
43. Perekhov A.Ya., Dubatova I.V. Lechenie febril'noi shizofrenii insulinovymi komami v usloviyakh reanimatsionnogo otdeleniya // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva. – 1999. – № 2. – S. 31–32.
44. Avrutskiy G.Ya., Nedua A.A. Lechenie psikhicheskikh bol'nykh (rukovodstvo dlya vrachei). – M.: Meditsina, 1981. – 496 s. – S. 137–147.
45. Nel'son A.I. Kratkoe posobie dlya vrachei po primeneniyu metoda forsirovannoi insulinokomatoznoi terapii (FIKT). – M.: Binom, 2004. – 64 s.
46. Smetannikov P.G. Psikiatriya. Rukovodstvo dlya vrachei. Izd. 6-e, pererab. i dop. – M.: Meditsinskaya kniga, 2007. – 783 s.
47. Dubatova I.V. O mekhanizme lechebnoy effektivnosti insulinokomatoznoi terapii u bol'nykh shizofreniei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk – Rostov-n/D, 1996. – 19 s.
48. Kronfel'd A.S., Sereiskiy M.Ya. Obshchie trudy rezul'tatov lecheniya insulinom // Trudy Instituta im. Gannushkina. Insulinoterapiya shizofrenii. – 1938. – № 2. – S. 13–14.
49. Chistovich A.S. Psikiatricheskie etudy / pod nauch. red. A.E. Arkhangel'skogo. – Spb.: Aleteiya, 2007. – 768
50. Morkovkin V.M., Kartelishev A.V. Patokhimiya shizofrenii (patogeneticheskie, diagnosticheskie i prognosticheskie aspekty). – M.: Meditsina, 1988. – 256 s.
51. Vilkov G.A., Kovalenko V.M., Dubatova I.V. i dr. Neurosensibilizatsiya pri insulinokomatoznoi terapii // Mater. mezhdunar. konf. «Sovremennye metody biologicheskoi terapii psikhicheskikh zabolevaniy». – M., 1994. – S. 13.
52. Vilkov G.A., Kovalenko V.M., Dubatova I.V. i dr. Endogennaya neurodesensibilizatsiya kak faktor terapevticheskoi effektivnosti IKT u bol'nykh shizofreniei // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M.Bekhtereva. – 1995. – № 4. – S. 10–12.
53. Dubatova I.V. Vliyaniye «shokovykh» metodov terapii na protsessy svobodnoradikal'nogo oksleniya i antioksidantnoi zashchity u bol'nykh shizofreniei // Mater. I nauch. sessii RGMU. – Rostov-n/D, 1996. – S. 39.
54. Mezhova L.I., Dubatova I.V. Tsirkuliruyushchie immunnye komplekсы kak pokazatel' effektivnosti insulinokomatoznoi terapii u bol'nykh shizofreniei // Mater. I nauch. sessii RGMU. – Rostov-n/D, 1996. – S. 56.
55. Govorin N.V., Zlova T.P. Osobennosti narushenii perekisnogo oksleniya lipidov pri paranoidnoi shizofrenii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 1999. – № 4. – S. 53–59.
56. Gareeva A.E. Sovremenniy vzglyad na neurobiologicheskie gipotezy shizofrenii // Zhurnal vyshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova. – 2019. – T. 69, № 4. – S. 437–455.
57. Kostyukova A.B., Mosolov S.N. Neurovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevticheskie podkhody // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – № 4. – S. 8–17.
58. Psikiatriya. Natsional'noe rukovodstvo / pod red. T.B. Dmitrievoi, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova i dr. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 993 s.
59. Korkina M.V., Lakosina N.D., Lichko A.E. i dr. Psikiatriya: uchebnik dlya studentov. Izd 3-e izd. – M.: MEDpress-inform, 2008. – 323 s.
60. Erichev A.N., Lutova N.B., Maslennikov N.V. i dr. Shizofreniya. Klinicheskaya rekomendatsiya. Vzroslye. Elektronnoe izdaniye / Minzdrav RF. – Moskva, 2021. – 134 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2
61. Psikiatriya. Natsional'noe rukovodstvo. 2-e izd., pererab. i dop. / pod red. Yu.A. Aleksandrovskogo, N.G. Neznanova. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – 1002 s.
62. Stupina O.P. Primeneriya forsirovannoi insulinokomatoznoi terapii u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei: kliniko-dinamicheskie i reabilitatsionnye aspekty. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 2005. – 22 s.
63. Soldatkin V.A., Tret'yakov A.V. Kliniko-katamnestichekaya otsenka effektivnosti biologicheskoi terapii shizofrenii // Mater. 66-i itogovoi nauch. konf. molyodykh uchenykh RostGMU s mezhdunar. uchastiem. – Rostov-n/D, 2012. – S. 24–25.
64. Soldatkin V.A., Tret'yakov A.V. Psikhofarmaoterapiya i insulinokomatoznaya terapiya shizofrenii: sopostavlenie effektivnosti i bezopasnosti // Mater. 67-i itogovoi nauch. konf. molyodykh uchenykh RostGMU s mezhdunar. uchastiem. – Rostov-n/D, 2013. – S. 36–37.
65. Tret'yakov A.V. Kliniko-katamnestichekaya otsenka effektivnosti biologicheskoi terapii shizofrenii // Psikiatriya: doroga k masterstvu. Mater. ros. nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem. – Rostov-n/D, 2013. – S. 13–16.
66. Gibson A. Insulin coma therapy // Psychiatric Bulletin. – 2014. – Vol. 38 (4). – Pp. 198–199.
67. Govorin N.V., Panina A.N. Vliyaniye raznykh vidov antipsikhoticheskoi terapii na neirokognitivny defitsit i klinicheskije proyavleniya u vpervye vyvlyennykh bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2007. – № 1. – S. 14–17.
68. Stupina O.P., Zlova T.P., Govorin N.V. Sotsial'noe funktsionirovaniye i kachestvo zhizni bol'nykh paranoidnoi shizofreniei posle provedeniya kursa insulinokomatoznoi terapii // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii. – 2005. – № 2 (36). – S. 109–113.
69. Sizov S.V., Baryl'nik Yu.B. Sochetannoe primenenie antipsikhotikov i elektrosudorozhnoi terapii pri terapevticheski rezistentnoi shizofrenii // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2017. – № 3. – S. 23–33.

70. Дубатова И.В., Соловьева С.А., Кучеренко И.Н. Клинический анализ эффективности электросудорожной терапии с современным анестезиологическим обеспечением в психиатрической практике // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 6. – С. 35–41.
71. Панина А.Н., Говорин Н.В. Влияние оланзапина и инсулинокоматозной терапии на нейрокognитивный дефицит и клинические проявления у впервые выявленных больных параноидной шизофренией // Тез. докл. рос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы психиатрии». – Чита, 2011. – С. 25–28.
72. Кутько И.И., Панченко О.А., Рачкаускас Г.С. и др. Современное лечение психотической шизофрении. Дифференцированная биологическая терапия эндогенно-процессуальных психозов // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 16 (467). – С. 14–18.
73. Злова Т.П. Прогностическая роль нарушений процессов перекисного окисления липидов у больных параноидной шизофренией при инсулинокоматозной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 1999. – 24 с.
74. Панина А.Н. Закономерности изменений показателей нейрокognитивных функций при параноидной шизофрении при различных вариантах терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2007. – 22 с.
70. Dubatova I.V., Solov'eva S.A., Kucherenko I.N. Klinicheskii analiz effektivnosti elektrosudorozhnoi terapii s sovremennym anesteziologicheskim obespecheniem v psikiatricheskoi praktike // Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik. – 2017. – T. 24, № 6. – S. 35–41.
71. Panina A.N., Govorin N.V. Vliyanie olanzapina i insulinokomatoznoi terapii na neirokognitivnyi defitsit i klinicheskie proyavleniya u vpervye vyavlennykh bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // Tez. dokl. ros. nauch.-prakt. konf. «Aktual'nye voprosy psikiatrii». – Chita, 2011. – S. 25–28.
72. Kut'ko I.I., Panchenko O.A., Rachkauskas G.S. i dr. Sovremennoe lechenie psikhotosheskoi shizofreniei. Differentsirovannaya biologicheskaya terapiya endogenno-protsessual'nykh psikhozov // Novosti meditsiny i farmatsii. – 2013. – № 16 (467). – S. 14–18.
73. Zlova T.P. Prognosticheskaya rol' narushenii protsessov perekisnogo okisleniya lipidov u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei pri insulinokomatoznoi terapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 1999. – 24 s.
74. Panina A.N. Zakonomernosti izmenenii pokazatelei neirokognitivnykh funktsii pri paranoidnoi shizofrenii pri razlichnykh variantakh terapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 2007. – 22 s.

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город				улица	
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.					
Дата _____ Подпись _____					
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru					