

# СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1/2021

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

заслуженный деятель науки РФ, профессор

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## EDITORIAL BOARD

**Аведисова А.С.** (Москва)

**Avedisova A.S.** (Moscow)

**Александровский Ю.А.** (Москва)

**Alexandrovsky Y.A.** (Moscow)

**Ангст Ж.** (Швейцария)

**Angst J.** (Switzerland)

**Барденштейн Л.М.** (Москва)

**Bardenstein L.M.** (Moscow)

**Биттер И.** (Венгрия)

**Bitter I.** (Hungary)

**Горобец Л.Н.** (Москва)

**Gorobets L.N.** (Moscow)

**Грюнзе Х.** (Германия)

**Grunze H.** (Germany)

**Звартану Э.Э.** (Санкт-Петербург)

**Zvartanu E.E.** (St. Petersburg)

**Иванов М.В.** (Санкт-Петербург)

**Ivanov M.V.** (St. Petersburg)

**Казаковцев Б.А.** (Москва)

**Kazakovtsev B.A.** (Moscow)

**Кибитов А.О.** (Москва)

**Kibitov A.O.** (Moscow)

**Краснов В.Н.** (Москва)

**Krasnov V.N.** (Moscow)

**Крок М.-А.** (Франция)

**Crocq M.-A.** (France)

**Крупницкий Е.М.** (Санкт-Петербург)

**Krupitsky E.M.** (St. Petersburg)

**Мазо Г.Э.** (Санкт-Петербург)

**Mazo G.E.** (St. Petersburg)

**Малин Д.И.** (Москва)

**Malin D.I.** (Moscow)

**Недува А.А.** (Израиль)

**Neduva A.A.** (Israel)

**Незнанов Н.Г.** (Санкт-Петербург)

**Neznanov N.G.** (St. Petersburg)

**Петрова Н.Н.** (Санкт-Петербург)

**Petrova N.N.** (St. Petersburg)

**Поюровский М.** (Израиль)

**Poyurovsky M.** (Israel)

**Ретюнский К.Ю.** (Екатеринбург)

**Retyunsky K.Y.** (Ekaterinburg)

**Смулевич А.Б.** (Москва)

**Smulevich A.B.** (Moscow)

**Солдаткин В.А.** (Ростов-на-Дону)

**Soldatkin V.A.** (Rostov-Don)

**Холмогорова А.Б.** (Москва)

**Kholmogorova A.B.** (Moscow)

**Цукарзи Э.Э.** (Москва)

**Tsukarzi E.E.** (Moscow)

**Шамрей В.К.** (Санкт-Петербург)

**Shamrey V.K.** (St. Petersburg)

**Шмуkler А.Б.** (Москва)

**Shmukler A.B.** (Moscow)

**Усов Г.М.** (Омск)

**Usov G.M.** (Omsk)

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](http://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>) 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.

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 452

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

# СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

## ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

## PSYCHOPHARMACOTHERAPY

Изменение когнитивных функций у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина

Changes in Cognitive Functions in Patients with Depressive Disorders During Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Therapy

Галкин С.А., Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. ....

Galkin S.A., Vasilyeva S.N., Simutkin G.G., Ivanova S.A., Bokhan N.A. ....

2

2

Здоровье пациентов с серьезными психическими заболеваниями в период COVID-19: фокус на шизофрении

Health of Patients with Serious Mental Illness During COVID-19: Focus on Schizophrenia

Петрова Н.Н. ....

Petrova N.N. ....

8

8

Безопасность применения психотропных средств при осложнениях COVID-19

Safety of the Use of Psychotropic Drugs for Complications of COVID-19

Малин Д.И., Рывкин П.В. ....

Malin D.I., Rykin P.V. ....

15

15

## НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

## NEW DRUGS

Влияние луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией: систематический обзор доказательных исследований препарата

Influence of Lurazidone on Cognitive Functioning of Schizophrenia Patients: A Systematic Review of the Evidences

Оленева Е.В. ....

Oleneva E.V. ....

23

23

Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве

Use of Cariprazine in Bipolar Affective Disorder

Антонович Б.А. ....

Antonovich B.A. ....

34

34

## ПСИХОТЕРАПИЯ

## PSYCHOTHERAPY

Коммуникация на тему депрессии в Интернете – фактор психопатологии или ресурс для психотерапии?

Communication About Depression on the Internet – factor of Psychopathology or Resource for Psychotherapy?

Файнтух Е.Д., Холмогорова А.Б. ....

Faintukh E.D., Kholmogorova A.B. ....

44

44

## НЕКРОЛОГ

## NECROLOGUE

Памяти профессора Акискала ..... 55 In memory of professor Akiskal ... 55

# Изменение когнитивных функций у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина

С.А. Галкин<sup>1</sup>, С.Н. Васильева<sup>1</sup>, Г.Г. Симуткин<sup>1</sup>, С.А. Иванова<sup>1,2</sup>, Н.А. Бохан<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

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

## РЕЗЮМЕ

В психиатрической практике при лечении пациентов с депрессивными расстройствами все большее предпочтение отдают антидепрессантам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). В литературе все чаще встречаются упоминания о различном влиянии СИОЗС на уровень когнитивных функций при лечении депрессии. Однако на сегодняшний день нет однозначных данных о положительном или отрицательном влиянии антидепрессантов из группы СИОЗС на когнитивные функции у пациентов.

**Цель исследования** – оценить изменение когнитивных функций у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе терапии антидепрессантами из группы СИОЗС.

**Материал и методы исследования:** Было обследовано 30 пациентов женского пола с депрессивными расстройствами, которые проходили лечение в клинике Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук течение 28–30 дней. Всем пациентам были назначены антидепрессанты из группы СИОЗС. Исследование уровня когнитивных функций проводили до и после курса терапии с помощью компьютерных тестов Go/Nogo, Corsi и Stroop. В качестве контрольной группы было обследовано 30 психически здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и уровню образования с группой пациентов.

**Результаты:** Анализ данных показал, что пациенты после курса терапии совершали меньшее количество ошибок в тесте Go/Nogo и затрачивали меньшее количество времени на выполнение теста Stroop. При этом статистически значимых различий в тесте Corsi обнаружено не было.

**Заключение:** Представленные нами данные показывают, что у пациентов с депрессивными расстройствами наблюдаются улучшение уровня ингибиторного (сдерживающего) контроля и снижение когнитивной ригидности после 28–30-дневного курса терапии СИОЗС.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** депрессивные расстройства, когнитивные функции, СИОЗС, динамика, клиника, терапия

## КОНТАКТ:

s01091994@yandex.ru

Галкин С.А. <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

Васильева С.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7600-7557>

Симуткин Г.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>

Иванова С.А. <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

Бохан Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Галкин С.А., Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан 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: 10.21265/PSYPH.2021.78.55.001

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Changes in Cognitive Functions in Patients with Depressive Disorders During Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Therapy

S.A. Galkin<sup>1</sup>, S.N. Vasilyeva<sup>1</sup>, G.G. Simutkin<sup>1</sup>, S.A. Ivanova<sup>1,2</sup>, N.A. Bokhan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russian Federation

## SUMMARY:

In psychiatric practice, in the treatment of patients with depressive disorders, an increasing preference is given to antidepressants from the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) group. In the literature, it is increasingly mentioned about the different effects of SSRIs on the level of cognitive functions in the treatment of depression. However, to date, there is no unambiguous data on the positive or negative effect of SSRI antidepressants on cognitive function in patients.

**The aim of the study** was to evaluate changes in cognitive functions in patients with depressive disorders during treatment with antidepressants from the SSRI group.

**Material and methods:** 30 female patients with depressive disorders were examined, who were treated in the clinic of the research Institute of mental health of the Tomsk NIMC for 28–30 days. All patients were prescribed antidepressants from the SSRI group. The study of the level of cognitive functions was carried out before and after the course of therapy using computer tests Go/Nogo, Corsi and Stroop. As a control group, 30 mentally healthy individuals were examined, comparable in gender, age and level of education with the group of patients.

**Results:** Data analysis showed that patients after a course of therapy made fewer errors in the Go/Nogo test and spent less time performing the Stroop test. At the same time, no statistically significant differences were found in the Corsi test.

**Conclusion:** Our data show that in patients with depressive disorders, there is an improvement in the level of inhibitory control and a decrease in cognitive rigidity after a 28–30 day course of SSRI therapy.

**KEY WORDS:** depressive disorders, cognitive functions, SSRIs, dynamics, clinic, therapy

**CONTACTS:** s01091994@yandex.ru

Galkin S.A. <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

Vasilyeva S.N. <https://orcid.org/0000-0001-7600-7557>

Simutkin G.G. <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>

Ivanova S.A. <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

Bokhan N.A. <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

**CITATION:** Galkin S.A., Vasilyeva S.N., Simutkin G.G., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Changes in cognitive functions in patients with depressive disorders during Selective Serotonin Reuptake Inhibitors therapy // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 1. – P. 2–7. –

DOI: 10.21265/PSYPH.2021.78.55.001 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

## Введение

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются препаратами первой линии терапии депрессивных расстройств [1, 2]. В психиатрической практике при лечении пациентов с депрессивными расстройствами все большее предпочтение отдают именно антидепрессантам из группы СИОЗС [3]. Монотерапия антидепрессантами этой группы часто рекомендуется пациентам с первичным диагнозом этих расстройств [1, 2, 4–6]. Длительное время предполагалось, что СИОЗС не вызывают когнитивных нарушений, но в настоящее время существуют противоречивые данные об этом побочном эффекте, и многие пациенты жалуются на потерю памяти во время курса терапии СИОЗС [3, 7, 8]. Есть предположения, что СИОЗС могут ухудшать некоторые «холодные» когнитивные функции (которые лишены связи с эмоциональным состоянием человека и отражают рациональное функционирование), такие как память и внимание [8]. Некоторые авторы, наоборот, указывают на улучшение когнитивных функций у пациентов с депрессией после терапии СИОЗС [9]. Тем не менее на сегодняшний день нет однозначных данных относительно влияния приема антидепрессантов из группы СИОЗС на когнитивные функции у пациентов с депрессивными расстройствами.

Таким образом, цель нашего исследования – оценить изменение когнитивных функций у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе терапии антидепрессантами из группы СИОЗС.

## Материалы и методы

### Выборка

Исследование проводили на базе отделения клиники Научно-исследовательского института (НИИ) психического здоровья (отделение аффективных состояний) Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 114 от 22 октября 2018 г.). Все обследуемые лица дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку данных.

Обследовано 30 пациентов женского пола с депрессивными расстройствами: F 32.0-2 (11 пациентов (36,7 %)), F33.0-2 (10 пациентов (33,3 %)), F34.1 (9 пациентов (30 %)) по МКБ-10. Средний возраст группы пациентов на момент обследования составил  $39,04 \pm 11,89$  лет. Средняя давность депрессивного расстройства согласно данным истории болезни составила  $6,96 \pm 3,63$  лет. У всех обследуемых

пациентов было высшее образование. Критерии включения: установленный диагноз депрессивного расстройства по МКБ-10, информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 25 до 50 лет. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, наличие органических изменений головного мозга, умственная отсталость, наличие коморбидных психических и поведенческих расстройств.

В качестве контрольной группы было обследовано 30 психически здоровых лиц женского пола с высшим образованием в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст составил  $38,61 \pm 8,55$  лет) с аналогичными критериями исключения.

## Методика

Исследование проводили в два этапа: на первом этапе пациентов обследовали при поступлении в отделение до начала приема лекарственных средств, второй этап был реализован после 28–30-дневного курса лечения пациентов в стационаре.

Все исследуемые пациенты получали монотерапию. В качестве терапии использовали препарат из группы СИОЗС: сертралин 100 мг/сут, эсциталопрам 10 мг/сут или флуоксетин 20 мг/сут).

В качестве психометрических данных для оценки клинической динамики были применены шкала тревоги Гамильтона (HARS-17) и шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale-severity, сокр. CGI-s и Clinical Global Impression scale – improvement, сокр. CGI-i).

Для оценки уровня когнитивных функций нами были выбраны три широко распространенных компьютерных теста (Go/Nogo, Corsi, Stroop) [10], которые являются простыми в исполнении, доступными, понятными, короткими по длительности

(занимают всего несколько минут исследования) и в то же время наиболее информативными. Выбранные нами тесты широко распространены как в России, так и за рубежом и применяются для диагностики нарушения ингибиторного (сдерживающего) контроля (response inhibition), объема пространственной рабочей памяти (spatial working memory) и степени когнитивной ригидности (cognitive rigidity, cognitive flexibility).

## Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 12. Статистические данные представлены в виде Median [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. Проверку согласия с законом нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения ( $p < 0,05$ ). В связи с этим использовали непараметрический  $U$ -критерий Манна – Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками (контроль – пациенты), а также  $W$ -критерий Вилкоксона для оценки различий между двумя зависимыми выборками (пациенты до и после терапии). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов в динамике (до и после курса терапии) представлена в табл. 1.

Анализ данных показал статистически значимое улучшение состояния пациентов после курса терапии СИОЗС по данным шкал HDRS-17 ( $p = 0,000008$ ) и CGI-s ( $p = 0,000004$ ). Также это подтверждают данные шкалы CGI-i, которые показывают значительное (21 пациент (70 %)) (2 балла) / выраженное (9 пациентов (30 %)) (1 балл) улучшение состояния пациентов после терапии.

Для оценки исходного уровня когнитивных функций исследуемых пациентов с депрессивными расстройствами были проанализированы результаты когнитивных тестов до начала курса терапии по сравнению с результатами тестов в группе контроля (табл. 2).

Анализ данных показал, что в группе пациентов с депрессивными расстройствами перед началом лечения наблюдаются более низкие показатели результативности во всех когнитивных тестах по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Клинические данные пациентов

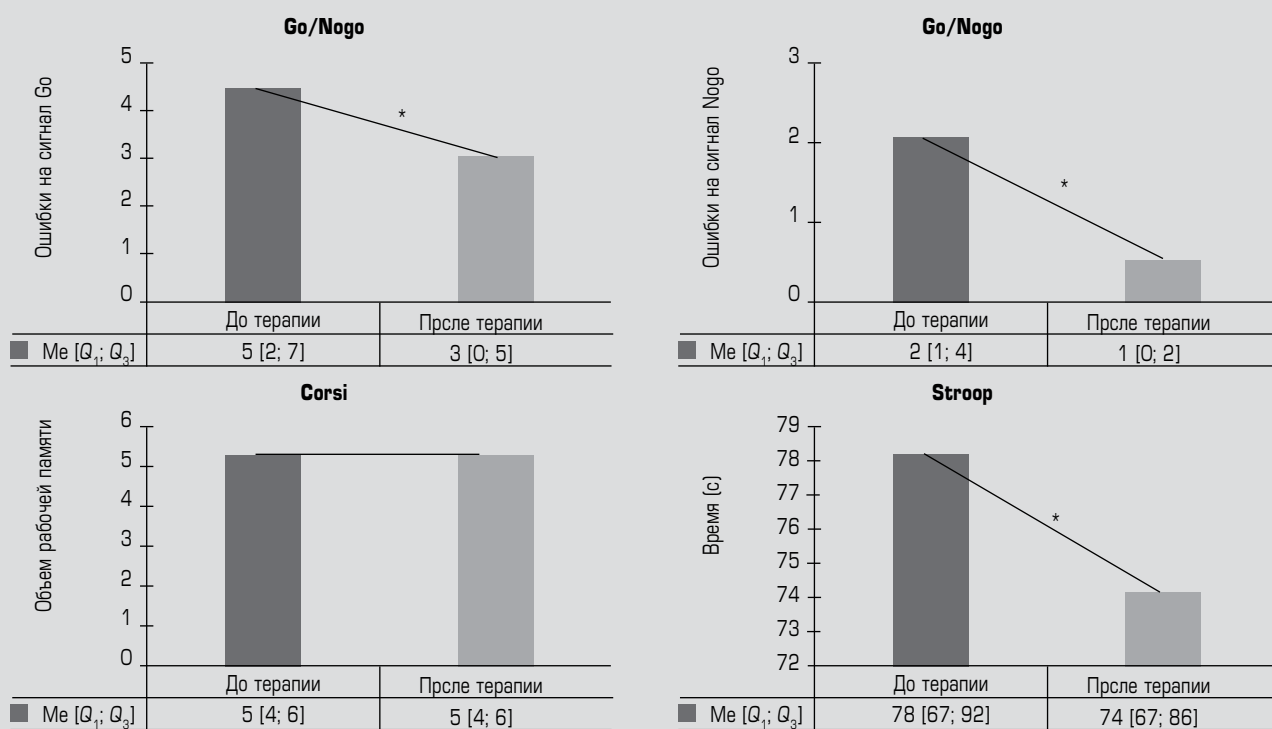
Параметр	До терапии	После терапии	Уровень значимости ( $p$ )
HDRS-17	21 [16; 25]	5 [3; 8]	$< 0,001$
CGI-s	4 [4; 5]	2 [2; 3]	$< 0,001$
CGI-i	–	2 [1; 2]	–

**Примечание.** Данные представлены в виде Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ];  $p$  – уровень статистической значимости при сравнении групп с помощью  $W$ -критерия Вилкоксона.

**Таблица 2.** Сравнение результатов когнитивных тестов группы контроля и пациентов до начала терапии

Тест		Контроль	Пациенты до терапии	Уровень значимости ( $p$ )
Go/Nogo	Ошибки на сигнал Go	1 [0; 5]	5 [2; 7]	0,0062
	Ошибки на сигнал Nogo	0 [0; 1]	2 [1; 4]	$< 0,001$
Corsi	Объем рабочей памяти	5 [5; 7]	5 [4; 6]	0,037
Stroop	Время, с	62 [56; 76]	78 [67; 92]	0,0078

**Примечание.** Данные представлены в виде Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ];  $p$  – уровень статистической значимости при сравнении групп с помощью  $U$ -критерия Манна – Уитни.



**Рисунок 1.** Динамика результатов когнитивных тестов в группе пациентов

**Примечание:** данные представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; \* – уровень статистической значимости при сравнении групп с помощью W-критерия Вилкоксона

Далее были проанализированы данные когнитивных тестов у пациентов в динамике (до и после курса терапии) (рис. 1).

Статистический анализ данных показал, что пациенты после курса терапии совершали меньшее количество ошибок в тесте Go/Nogo ( $p = 0,041$  для сигнала Go и  $p = 0,04$  для сигнала Nogo соответственно) и затрачивали меньшее количество времени на выполнение теста Stroop ( $p = 0,026$ ). При этом статистически значимых различий в тесте Corsi обнаружено не было ( $p = 0,897$ ).

Также выполнено сравнение результатов когнитивных тестов у пациентов после курса терапии с контролем для оценки тенденции и степени улучшения когнитивного функционирования в процессе терапии СИОЗС относительно нормы (табл. 3).

Таким образом, после курса терапии у пациентов с депрессивными расстройствами сохранились ста-

тистически значимые различия в результатах когнитивных тестов Go/Nogo ( $p = 0,028$  для сигнала Nogo), Corsi ( $p = 0,032$ ) и Stroop ( $p = 0,026$ ) относительно группы контроля. Однако статистически значимых различий в тесте Go/Nogo для сигнала Go не обнаружено ( $p = 0,255$ ).

## Обсуждение

В представленном исследовании авторы оценивали уровень когнитивных функций (ингибиторный (сдерживающий) контроль, рабочую память и когнитивную ригидность) у пациентов с депрессивными расстройствами до и после курса терапии антидепрессантами из группы СИОЗС.

Было обнаружено, что у пациентов с депрессивными расстройствами при поступлении в стационар (перед началом курса лечения) наблюдаются более

**Таблица 3.** Сравнение результатов когнитивных тестов группы контроля и пациентов после курса терапии

Тест		Контроль	Пациенты после терапии	Уровень значимости (p)
Go/Nogo	Ошибки на сигнал Go	1 [0; 5]	3 [0; 5]	0,255
	Число ошибок на сигнал Nogo	0 [0; 1]	1 [0; 2]	0,028
Corsi	Объем рабочей памяти (max. последовательность)	5 [5; 7]	5 [4; 6]	0,032
Stroop	Время, с	62 [56; 76]	74 [67; 86]	0,026

**Примечание.** Данные представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; p – уровень статистической значимости при сравнении групп с помощью U-критерия Манна – Уитни.



низкие показатели в тестах по сравнению с показателями контрольной группы здоровых лиц. Данное обнаружение согласуется с результатами более ранних исследований, в которых указывалось на снижение различных показателей когнитивных функций при депрессии [11–15].

Также было обнаружено, что после курса терапии СИОЗС в группе пациентов наблюдалось значимое улучшение показателей тестов, отражающих уровень ингибиторного контроля и когнитивной гибкости по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, была выявлена положительная тенденция уровня когнитивного функционирования у пациентов после терапии по отношению к здоровым лицам, что также указывает на благоприятное влияние СИОЗС. Тем не менее показатели объема рабочей памяти оставались на прежнем уровне, что может указывать на отсутствие влияния приема СИОЗС на рабочую память или же на то, что его эффект отсрочен и следует ожидать изменений при более длительном приеме препаратов. М. Deuschle et al. в своем исследовании также обнаружили отсутствие значимых изменений уровня кратковременной памяти у депрессивных пациентов после 35 дней лечения СИОЗС [16].

В исследовании I. Herrera-Guzman et al. изучалось влияние СИОЗС на когнитивные функции (внимание и исполнительные функции) у пациентов с депрессивными расстройствами и сообщалось о положительном эффекте медикаментозной терапии СИОЗС при длительном применении (более 6 мес.) [17]. Ряд исследователей сообщили, что некоторые СИОЗС, такие как флуоксетин и сертралин, улучшают функ-

цию кратковременной памяти, показатели когнитивной гибкости и внимания у пациентов с депрессией [18–20].

## Заключение

Представленные нами данные показывают, что у пациентов с депрессивными расстройствами наблюдается улучшение уровня сдерживающего контроля и показателей когнитивной гибкости после 28–30-дневного курса терапии СИОЗС. Также не обнаружено значимых изменений уровня кратковременной памяти при приеме антидепрессантов из групп СИОЗС. Полагаем, что дальнейшие исследования этих пациентов на предмет динамики их когнитивных функций при более продолжительном приеме антидепрессантов могут дать больше информации для определения однозначного эффекта СИОЗС.

## Ограничение исследования

Представленное исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего, в исследование были включены только женщины и не проводилась сравнительная оценка когнитивных функций у мужчин, страдающих депрессивными расстройствами, что может иметь существенное значение при обобщении полученных данных на популяцию в целом. Также следует отметить краткосрочность наблюдения и отсутствие сравнительного анализа различных препаратов внутри группы СИОЗС.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Сиволоп Ю.П. Нейротрансмиссия серотонина и возможности лечения депрессии // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2017. – № 11. – С. 174–177.
2. Latendresse G., Elmore C., Deneris A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as First-Line Antidepressant Therapy for Perinatal Depression // J Midwifery Womens Health. – 2017. – Vol. 3. – P. 317–328. – DOI: 10.1111/jmwh.12607
3. Sayyah M., Eslami K., AlaiShehni S., Kouti L. Cognitive Function before and during Treatment with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients with Depression or Obsessive-Compulsive Disorder // Psychiatry J. – 2016. – Vol. 6. – P. 71–76. – DOI: 10.1155/2016/5480391
4. Abramowitz J.S. Treatment of obsessive-compulsive disorder in patients who have comorbid major depression // Journal of Clinical Psychology. – 2004. – Vol. 11. – P. 1133–1141. – DOI: 10.1002/jclp.20078
5. Price J., Cole V., Goodwin G. M. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study // British Journal of Psychiatry. – 2009. – Vol. 3. – P. 211–217. – DOI: 10.1192/bjp.bp.108.051110
6. Ушкалова А.В. Современные антидепрессанты: проблемы рационального выбора // Фарматека. – 2006. – № 2–06. – С. 10–19.
7. Вербенко В.А., Двирский А.А. Механизмы действия, клинические аспекты и побочные эффекты антидепрессантов группы СИОЗС // Психиатрия. – 2018. – № 1. – С. 123–133.
8. Biringier E., Rongve A., Lund A. A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function // Current Psychiatry Reviews. – 2009. – Vol. 3. – P. 164–174. – DOI: 10.2174/157340009788971137
9. Lee J.O., Kim J.W., Kang H.J., Hong J.P., Kim J.M. Predictors of Cognitive Improvement during 12 Weeks of Antidepressant Treatment in Patients with Major Depressive Disorder // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2018. – Vol. 4. – P. 461–468. – DOI: 10.9758/cpn.2018.16.4.461
10. PsyToolkit's experiment library. – Available at: <https://www.psychtoolkit.org/experiment-library/#exps> (accessed January 12, 2021).
11. Mahableshwarkar A.R., Zajacka J., Jacobson W., Chen Y., Keefe R.S. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder // Neuropsychopharmacology. – 2015. – Vol. 40. – P. 2025–2037. – DOI: 10.1038/npp.2015.52
1. Sivolop Yu.P. Neurotransmissiya serotonina i vozmozhnosti lecheniya depressii // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2017. – № 11. – S. 174–177.
2. Latendresse G., Elmore C., Deneris A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as First-Line Antidepressant Therapy for Perinatal Depression // J Midwifery Womens Health. – 2017. – Vol. 3. – P. 317–328. – DOI: 10.1111/jmwh.12607
3. Sayyah M., Eslami K., AlaiShehni S., Kouti L. Cognitive Function before and during Treatment with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients with Depression or Obsessive-Compulsive Disorder // Psychiatry J. – 2016. – Vol. 6. – P. 71–76. – DOI: 10.1155/2016/5480391
4. Abramowitz J.S. Treatment of obsessive-compulsive disorder in patients who have comorbid major depression // Journal of Clinical Psychology. – 2004. – Vol. 11. – P. 1133–1141. – DOI: 10.1002/jclp.20078
5. Price J., Cole V., Goodwin G. M. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study // British Journal of Psychiatry. – 2009. – Vol. 3. – P. 211–217. – DOI: 10.1192/bjp.bp.108.051110
6. Ushkalova A.V. Sovremennye antidepressanty: problemy ratsional'nogo vybora // Farmateka. – 2006. – № 2–06. – S. 10–19.
7. Verbenko V.A., Dvirskii A.A. Mekhanizmy deistviya, klinicheskie aspekty i pobochnye efekty antidepressantov gruppy SIOZS // Psikiatriya. – 2018. – № 1. – S. 123–133.
8. Biringier E., Rongve A., Lund A. A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function // Current Psychiatry Reviews. – 2009. – Vol. 3. – P. 164–174. – DOI: 10.2174/157340009788971137
9. Lee J.O., Kim J.W., Kang H.J., Hong J.P., Kim J.M. Predictors of Cognitive Improvement during 12 Weeks of Antidepressant Treatment in Patients with Major Depressive Disorder // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2018. – Vol. 4. – P. 461–468. – DOI: 10.9758/cpn.2018.16.4.461
10. PsyToolkit's experiment library. – Available at: <https://www.psychtoolkit.org/experiment-library/#exps> (accessed January 12, 2021).
11. Mahableshwarkar A.R., Zajacka J., Jacobson W., Chen Y., Keefe R.S. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder // Neuropsychopharmacology. – 2015. – Vol. 40. – P. 2025–2037. – DOI: 10.1038/npp.2015.52

12. Perini G., Cotta Ramusino M., Sinforiani E., Bernini S., Petrachi R., Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1249–1258. – DOI: 10.2147/NDT.S199746
13. Галкин С.А., Пешковская А.Г., Симуткин Г.Г., Васильева С.Н., Рощина О.В., Иванова С.А., Бохан Н.А. Нарушения функции пространственной рабочей памяти при депрессии легкой степени тяжести и их нейрофизиологические корреляты // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2019. – № 10. – С. 56–61.
14. Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н., Верbitsкая М.С. Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2019. – № 3. – С. 116–123.
15. Maramis M.M., Mahajudin M.S., Khotib J. Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression // *Neuropsychobiology.* – 2020. – Vol. 24. – P. 1–9. – DOI: 10.1159/000508682
16. Deuschle M., Knies A., Niemann H. Impaired declarative memory in depressed patients is slow to recover: clinical experience // *Pharmacopsychiatry.* – 2004. – Vol. 4. – P. 147–151. – DOI: 10.1055/s-2004-827168
17. Guzman I., Abarca J.E., Ferre E. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic – noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder // *Psychiatry Research.* – 2010. – Vol. 3. – P. 223–329.
18. Ахалкин Р.В., Федорова А.И., Фаизуллов А.З., Емелин К.Э. Влияние сертралина на когнитивные функции у пациентов с униполярными депрессивными расстройствами // *Медицинский совет.* – 2018. – № 18. – С. 24–29.
19. Ваззагаева Т.И., Ахалкин Р.В., Корендюхина А.О., Фаизуллов А.З. Влияние сертралина на когнитивные, психомоторные и личностно-поведенческие показатели при терапии депрессии (клинический случай) // *Медицинский совет.* – 2019. – № 21. – С. 103–109.
20. Bhardwaj P., Kantharia N.D., Yadav P., Panwar A. Effect of fluoxetine on some cognitive functions of patients of depression // *Indian J Psychol Med.* – 2009. – Vol. 1. – P. 24–29. – DOI: 10.4103/0253-7176.53311
12. Perini G., Cotta Ramusino M., Sinforiani E., Bernini S., Petrachi R., Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1249–1258. – DOI: 10.2147/NDT.S199746
13. Galkin S.A., Peshkovskaya A.G., Simutkin G.G., Vasil'eva S.N., Roshchina O.V., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Narusheniya funktsii prostranstvennoi rabochei pamyati pri depressii legkoi stepeni tyazhesti i ikh neurofiziologicheskie korrelyaty // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2019. – № 10. – S. 56–61.
14. Tyuvina N.A., Prokhorova S.V., Maksimova T.N., Verbitskaya M.S. Kognitivnye narusheniya pri depressii i bolezni Al'tsgeimera: differentsial'naya diagnostika i podkhody k terapii // *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika.* – 2019. – № 3. – S. 116–123.
15. Maramis M.M., Mahajudin M.S., Khotib J. Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression // *Neuropsychobiology.* – 2020. – Vol. 24. – P. 1–9. – DOI: 10.1159/000508682
16. Deuschle M., Knies A., Niemann H. Impaired declarative memory in depressed patients is slow to recover: clinical experience // *Pharmacopsychiatry.* – 2004. – Vol. 4. – P. 147–151. – DOI: 10.1055/s-2004-827168
17. Guzman I., Abarca J.E., Ferre E. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic – noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder // *Psychiatry Research.* – 2010. – Vol. 3. – P. 223–329.
18. Akhapkin R.V., Fedorova A.I., Faizullov A.Z., Emelin K.E. Vliyanie sertralina na kognitivnye funktsii u patsientov s unipolyarnymi depressivnymi rasstroistvami // *Meditsinskii sovet.* – 2018. – № 18. – S. 24–29.
19. Vazagaeva T.I., Akhapkin R.V., Korendyukhina A.O., Faizullov A.Z. Vliyanie sertralina na kognitivnye, psikhomotornye i lichnostno-povedencheskie pokazateli pri terapii depressii (klinicheskii sluchai) // *Meditsinskii sovet.* – 2019. – № 21. – S. 103–109.
20. Bhardwaj P., Kantharia N.D., Yadav P., Panwar A. Effect of fluoxetine on some cognitive functions of patients of depression // *Indian J Psychol Med.* – 2009. – Vol. 1. – P. 24–29. – DOI: 10.4103/0253-7176.53311

# Здоровье пациентов с серьезными психическими заболеваниями в период COVID-19: фокус на шизофрении

Н.Н. Петрова

*Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра психиатрии и наркологии, Санкт-Петербург, Россия*

## **РЕЗЮМЕ**

Последствия пандемии для лиц с серьезными психическими заболеваниями (в частности, с шизофренией) представляют собой актуальную проблему для психиатрической науки и практики. COVID-19 оказал беспрецедентное воздействие на население во всем мире и лег тяжелым бременем на пациентов с шизофренией, включая повышенный риск инфицирования и плохих исходов, неблагоприятные последствия для психического здоровья пациентов с шизофренией, трудности организации психиатрической помощи этим больным в стационарных и амбулаторных условиях. В рекомендациях подчеркивается важность быстрого осуществления мер, направленных как на снижение риска передачи COVID-19, так и на поддержание непрерывности психиатрической помощи пациентам с шизофренией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** серьезные психические заболевания, шизофрения, COVID-19, коронавирус, инъекционные антипсихотики второй генерации длительного действия

**КОНТАКТ:** petrova\_nn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Петрова Н.Н. Здоровье пациентов с серьезными психическими заболеваниями в период COVID-19: фокус на шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 8–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.87.48.002

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** не задекларирован.

---

## Health of Patients with Serious Mental Illness During COVID-19: Focus on Schizophrenia

N.N. Petrova

*Saint-Petersburg State University, department of psychiatry and narcology, Saint-Petersburg, Russia*

## **SUMMARY:**

The consequences of the pandemic for persons with serious mental illnesses, particularly schizophrenia, pose a pressing challenge to psychiatric science and practice. COVID-19 has had an unprecedented impact on populations worldwide and places a heavy burden on patients with schizophrenia, including increased risk of infection and poor outcomes, adverse effects on the mental health of patients with schizophrenia, and difficulties in organizing psychiatric care for these patients in inpatient and outpatient settings. The recommendations emphasize the importance of rapidly implementing measures to both reduce the risk of COVID-19 transmission and to maintain continuity of psychiatric care for patients with schizophrenia.

**KEY WORDS:** serious mental illness, schizophrenia, COVID-19, coronavirus, long-acting injectable antipsychotics, LAI SGAs

**CONTACTS:** petrova\_nn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

**CITATION:** Petrova N.N. Health of Patients with Serious Mental Illness During COVID-19: Focus on Schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 1. – P. 8–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.87.48.002 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** non declared.



Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила коронавирусную болезнь 2019 г. (COVID-19) глобальной пандемией [1], которая уносит тысячи жизней по всему миру [2]. Психологические последствия пандемии подробно исследованы на медицинских работниках [3, 4], больных COVID-19 [5], населении в целом [6, 7]. Отдельную проблему, требующую внимания, представляют собой последствия пандемии и массового карантина для лиц с серьезными психическими заболеваниями, в частности, с шизофренией [8]. Пациенты с серьезными психическими заболеваниями относятся к наиболее уязвимым группам населения, затронутым COVID-19 [9], в том числе лица, страдающие расстройствами шизофренического спектра [10]. Решение вопросов, связанных с социальными детерминантами здоровья в условиях пандемии COVID-19, в частности, распределение ресурсов с учетом защиты лиц с психическими расстройствами, включая шизофрению, должно быть главным приоритетом [11, 12].

Пандемия COVID-19 способна дестабилизировать имеющееся психическое заболевание [13]. Меры общественного здравоохранения, связанные с COVID-19, включая карантин предполагаемых случаев, могут негативно влиять на психическое состояние людей с серьезными психическими заболеваниями в результате изменения окружающей среды, нарушения работы различных служб, изоляции, причем вне непосредственной связи стресса с инфекционным заболеванием [14, 15]. Liu et al. (2020) установили, что госпитализированные пациенты с шизофренией и подозрением на COVID-19 имели более высокий уровень депрессии и тревоги, а также более выраженные нарушения сна по сравнению с психиатрическими пациентами без подозрения на коронавирус [16]. Пациенты с серьезными психическими заболеваниями имели в несколько раз более высокий уровень связанного с COVID-19 воспринимаемого стресса, тревоги и депрессии по сравнению с психически здоровыми лицами, что может быть следствием и имеющегося психического заболевания и более высокой восприимчивости к соматической патологии [11, 15].

Есть основания предполагать, что люди с психическими заболеваниями могут быть подвержены повышенному риску заражения SARS-CoV-2. Так, шизофрения ассоциируется с нейрокогнитивным дефицитом, в том числе с нарушением исполнительной функции, что может затруднить для больных поиск и оценку информации о пандемии, организацию поведения, снижающего риск инфицирования, особенно с учетом постоянно меняющегося характера сведений и указаний о COVID-19, а также тревожного «шума» в виде некорректной информации, циркулирующей в социальных сетях и СМИ [17]. Возможно, пациентам, особенно в остром состоянии, труднее соблюдать профилактические меры, требования изоляции и другие рекомендации по охране здоровья.

Потребление табака, которое гораздо чаще встречается в этой субпопуляции (64 % по сравнению с 19 % у лиц без психических заболеваний), является еще одним неблагоприятным фактором для инфицирования коронавирусом [19]. Употребление

табака вызывает легочные заболевания и снижает емкость легких, увеличивая риск тяжелых осложнений. Акт курения, при котором руки и сигареты вступают в контакт с полостью рта, может повысить риск заражения. Кроме того, коронавирус использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) для проникновения в клетки и активного заражения. Курильщики имеют более высокую экспрессию АПФ-2 в питательных клетках бронхов по сравнению с некурящими и бывшими курильщиками, а более высокий уровень АПФ-2 в дыхательных путях предрасполагает к коронавирусной инфекции [20].

Неблагополучный экономический статус, сопровождаемый более высокими показателями бездомности и нестабильности жилья, также может играть определенную роль в драматических последствиях пандемии для психического состояния пациентов с серьезными психическими заболеваниями. По оценкам американских исследователей, 20 % больных шизофренией являются бездомными [21]. Пациенты с серьезными психическими заболеваниями, как правило, располагают меньшими финансовыми ресурсами, живут в более бедных районах с меньшей доступностью медицинской помощи [22].

Необходимое социальное дистанцирование затруднено в таких учреждениях, как интернаты, психиатрические больницы, что обуславливает повышенный риск заражения, как это произошло в Южной Корее, где 101 из 103 пациентов психиатрического отделения был инфицирован [23]. Выделены факторы, повышающие риск распространения инфекции в психиатрических больницах, в том числе плохая приспособленность палат для защиты от инфекционных респираторных заболеваний, отсутствие достаточного опыта в области борьбы с инфекциями у персонала психиатрических учреждений, проблемы соблюдения требований противоэпидемиологического режима со стороны психиатрических пациентов. В то же время следует отметить, что большинство подростков и взрослых с психотическими симптомами продемонстрировали принятие и соблюдение превентивных мер во время пандемии COVID-19 [24].

Лица с серьезными психическими расстройствами имеют повышенный риск плохих исходов COVID-19 [25]. Тяжелые случаи коронавирусной инфекции связаны с наличием сопутствующих заболеваний, таких как диабет, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), иммунодефицит и рак [26]. Даже без учета COVID-19 показатель смертности пациентов с серьезными психическими заболеваниями в 3,7 раза превышает популяционный показатель в целом, причем это в основном объясняется сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями [27].

У психиатрических пациентов показатели сердечно-сосудистых заболеваний и диабета повышают факторы, связанные как с заболеванием (например, отсутствие физической активности из-за негативных симптомов), так и с лечением (метаболические нарушения, вызванные антипсихотической терапией). Более 70 % пациентов с шизофренией имеют одно или более сопутствующих заболеваний: сахарный диабет II типа, хронические респираторные и сердечно-

сосудистые заболевания, сниженная легочная функция. Еще до COVID-19 заболеваемость пневмонией оказывалась выше при шизофрении [28], что было связано с применением антипсихотических препаратов [29, 30] и употреблением табака среди прочих факторов. У больных шизофренией выше смертность при госпитализации из-за легочной патологии [31]. В связи с этим у больных шизофренией клиническая картина COVID-19, как правило, более тяжелая по сравнению с другими пациентами.

Повышенный риск плохих исходов COVID-19 отмечен у молодых пациентов с шизофренией, а также у больных, которые страдают ожирением и имеют ХОБЛ [32]. Худшие исходы COVID-19 у лиц, страдающих серьезными психическими заболеваниями, могут быть также вызваны задержками в лечении. Пациенты с шизофренией, как правило, несвоевременно обращаются за медицинской помощью, в том числе вследствие когнитивных и мотивационных нарушений, бредовой трактовки самочувствия, кроме того, есть трудности распознавания у них физических симптомов [33]. Есть данные, что шизофрения увеличивает риск летального исхода при COVID-19 в 2,7 раза [34].

Эффективная психофармакотерапия в сочетании с психологическим консультированием и психотерапией считается необходимым условием для обеспечения приверженности, успешного лечения и реабилитации пациентов с шизофренией, инфицированных COVID-19 [35]. Психофармакологическое лечение в условиях пандемии должно учитывать сердечно-сосудистые и респираторные побочные эффекты обычно применяемых лекарств и возможные лекарственные взаимодействия. Рекомендуют избегать перорального приема оланзапина и zipрасидона, а также ряда антипсихотиков первого поколения, например хлорпромазина, бензодиазепинов. Протоколы лечения COVID-19 и его осложнений включают препараты, которые могут вызывать удлинение интервала QTc. Поэтому следует избегать применения антипсихотиков, повышающих риск удлинения интервала QTc, таких как амисульприд, клозапин, сертиндол и zipрасидон.

Пациенты, получающие клозапин, подвержены более высокому риску развития пневмонии и ухудшения состояния при инфицировании коронавирусом. Увеличение концентрации клозапина в плазме во время инфекции может быть вызвано высвобождением цитокинов, снижающих метаболизм клозапина в системе P450 через CYP 1A2, поэтому рекомендуют снизить дозу клозапина во время лихорадки и/или пневмонии, в том числе при COVID-19. Риски, связанные с лечением клозапином в период пандемии, должны быть хорошо оценены, так как имеется вероятность ухудшения психического состояния в случае незапланированного прекращения лечения при инфицировании COVID-19 [36]. В консенсусном заявлении 2020 г. для пациентов, получающих клозапин, предлагается снизить частоту тестирования на абсолютное количество нейтрофилов с одного месяца до трех с выдачей клозапина на срок до 90 дней пациентам, получающим непрерывное лечение клозапином более 1 года.

Ослабленные требования могут также применяться к кардиометаболическому и литиевому мониторингу. При купирующей терапии ажитации для быстрой

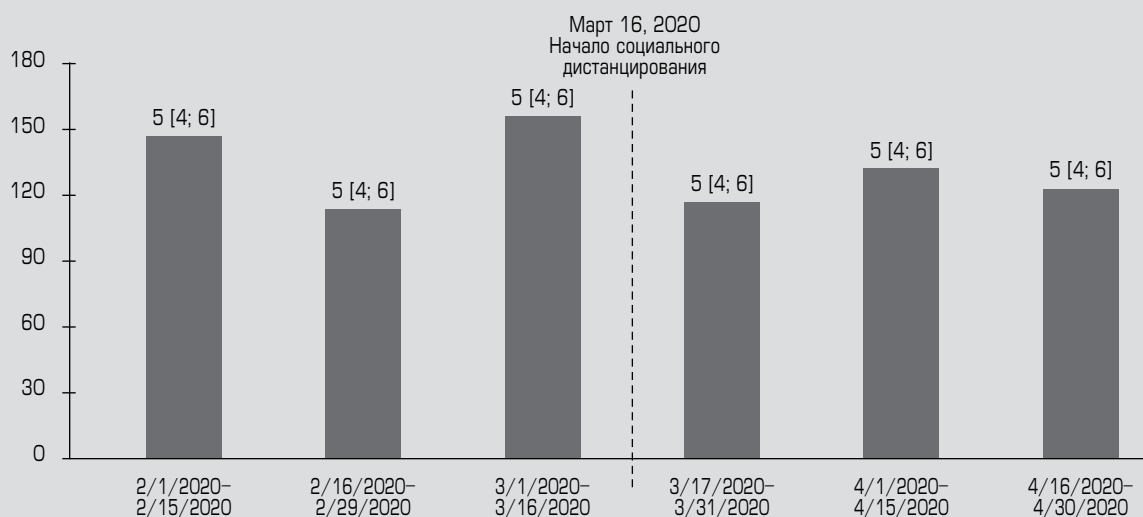
транквилизации рекомендуют применять парентеральные антипсихотики и бензодиазепины (предпочтение отдается агентам с более коротким периодом полураспада, например, лоразепаму). Достижение глубокой седации нежелательно ввиду риска угнетения дыхания, аспирации пищи и артериальной гипотензии [37]. Следует избегать экстрапирамидных симптомов из-за риска затрудненного глотания, что может повысить риск развития пневмонии [38, 39].

И в условиях пандемии повышается риск обострения такого серьезного заболевания, как шизофрения, в том числе вследствие нейровоспалительного ответа на COVID-19 у инфицированных больных [40]. Кроме того, пациенты с серьезной психической патологией нередко ведут «социально удаленную» жизнь в течение многих лет при минимальных контактах вне своего непосредственного окружения, однако меры изоляции еще больше сокращают и разрушают социальные связи больных. Повышенная уязвимость к стрессу, связанному с пандемией, также повышает риск рецидива психического расстройства [17].

Серьезные психические расстройства, включая шизофрению, как правило, нуждаются в поддерживающем лечении для предотвращения рецидивов и регоспитализации. Во время пандемии COVID-19 многие медицинские процедуры были сокращены, что привело к глобальной проблеме сбалансированного использования медицинских ресурсов [41]. Как и многие другие люди, пациенты могут отказаться от необходимой медицинской помощи, опасаясь заразиться коронавирусом во время посещений психиатрических учреждений. Социальное дистанцирование ограничивает доступ к психиатрическому лечению, в результате чего риск прерывания психофармакотерапии и обострения у пациентов, в том числе с шизофренией, в условиях пандемии повышается [31].

Вопрос о том, как поддерживать соблюдение требований к физическому дистанцированию и оказывать помощь пациентам с психозом, требует тщательного рассмотрения [42]. Считают, что целесообразно провести с пациентами обсуждение организации лечения с позиции «риск – польза», оценить действующие схемы терапии с учетом пандемии [43, 44]. Психиатры и семьи больных должны контролировать соблюдение режима терапии пациентов с шизофренией [31]. Для поддержания непрерывного амбулаторного лечения предлагают использовать телемедицину/видеоконференции, рассылку рецептов по почте. Henson et al. (2021) высказали мнение, что наблюдение пациентов с помощью смартфонов перспективно для выявления риска рецидива серьезных психических заболеваний (89 % чувствительности и 75 % специфичности для прогнозирования рецидива при шизофрении) [45]. В то же время на примере 128 пациентов с первым психотическим эпизодом показано усиление симптоматики после перехода к телемедицине при сокращении числа госпитализаций, за исключением крайних случаев в период пандемии [46].

В условиях пандемии настоятельно рекомендуют рассмотреть возможность использования инъекционных антипсихотиков второй генерации длительного действия (ИАВГДД) для достижения таких целей



**Рисунок.** Число назначений инъекционных антипсихотиков второй генерации длительного действия до COVID-19 и в период пандемии [51]

лечения шизофрении, как контроль симптомов и профилактика рецидивов. ИАВГДД приобретают еще большую актуальность в качестве альтернативы пероральным препаратам, поскольку они предполагают снижение риска рецидива и смертности, в том числе в связи с тем, что терапия пальмитатом палиперидона (ПП) имеет сопоставимое с плацебо влияние на удлинение интервала QTc и способствует более строгому соблюдению режима терапии [47, 48]. Вместе с тем в Румынии драматически (на 90 %) упали назначения оланзапина пролонгированного действия (ОПД) [49]. В клинических исследованиях было показано, что 0,07 % инъекций ОПД сопровождается делирием/седацией в среднем через 25 мин (12–60 мин), что обуславливает необходимость непрерывного мониторинга состояния пациента в течение 2 ч после инъекции. В условиях социального дистанцирования мониторинг состояния пациентов затруднен и небезопасен, что ограничивает назначения этого препарата [50]. Опыт применения ИАВГДД в период COVID-19 в США на примере психиатрической клиники университета Питтсбурга продемонстрировал, что организация специальных условий для проведения процедуры инъекций привела к незначительному сокращению числа пациентов на этой терапии — всего на 10 %. Только 4 пациента по их требованию (с целью соблюдения карантина) были переведены на пероральную терапию (см. рисунок) [51].

Ifteni et al. (2020) подчеркивают необходимость обеспечить доступ к ИАВГДД, особенно пациентам с проблемами приверженности терапии, например лицам молодого возраста на ранних стадиях шизофрении [49]. Актуальность терапии ИАВГДД в условиях COVID-19 возрастает, если учесть, что они являются препаратами выбора для пациентов с когнитивными нарушениями и частыми госпитализациями [52]. Считается, что применение инъекционных антипсихотиков длительного действия безопаснее продолжать, чем прекращать, в условиях процедур инфекционного контроля [12]. Плановые инъекции антипсихотических препаратов длительного действия должны

считаться эквивалентными чрезвычайным ситуациям, поскольку их отсрочка ставит под угрозу психическое здоровье пациентов, они должны проводиться с должной регулярностью [53].

Пандемия COVID-19, очевидно, будет иметь долгосрочные последствия для психического здоровья [54]. Наблюдается рост числа впервые выявленных психозов [55]. Помимо острых проблем психического здоровья, связанных с COVID-19 [8], можно ожидать увеличения заболеваемости шизофренией [56]. Hu et al. (2020) наблюдали 25%-ный рост числа первичных пациентов с шизофренией, а также рост числа пациентов в возрасте 39–50 лет среди пациентов с первым психотическим эпизодом [57]. Этот феномен связывают с тем, что вирус SARS-CoV-2 обладает выраженными нейротропными свойствами, т. е. способностью непосредственно поражать нервные или глиальные клетки центральной нервной системы, астроциты, вызывая вирусный энцефалит и апоптоз, а также запуская каскад реактивного воспаления в мозге [58]. Коронавирус может приводить к гибели нейронов в коре головного мозга не только у тех, кто перенес заболевание в тяжелой форме, но и у тех, кому не потребовалась госпитализация [59].

## Заключение

Глобальная пандемия COVID-19 оказала беспрецедентное воздействие на население во всем мире и легла тяжелым бременем на пациентов с серьезными психическими расстройствами, в том числе с шизофренией, включая повышенный риск инфицирования и плохих исходов, неблагоприятные последствия для психического здоровья пациентов с шизофренией, вопросы организации психиатрической помощи этим больным в стационарных и амбулаторных условиях. В целом в существующих рекомендациях подчеркивается важность быстрого осуществления мер, направленных как на снижение риска передачи COVID-19, так и на поддержание непрерывности психиатрической помощи пациентам с шизофренией [12].

1. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic // World Health Organization website. - Available at: <https://who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed March 11, 2020).
2. Coronavirus Worldometer // Worldometer website. - Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed April 16, 2020).
3. Lai J., Ma S., Wang Y et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // JAMA Network Open. - 2020. - Vol. 3 (3). - e203976. - DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
4. Anmella G, Fico G, Roca A. et al. Unravelling potential severe psychiatric repercussions on healthcare professionals during the COVID-19 crisis // J Affect Disord. - 2020. - Vol. 273. - P. 422-424. - DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.061
5. Bo H.X., Li W., Yang Y. et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China // Psychological Medicine. - 2020. - Vol. 1. - P. 1-2. - DOI: 10.1017/S0033291720000999
6. Tso I.F., Grove T.B., Taylor S.F. Self-assessment of psychological stress in schizophrenia: Preliminary evidence of reliability and validity // Psychiatry Research. - 2012. - Vol. 195 (1-2). - P. 39-44. - DOI: 10.1016/j.psychres.2011.07.009
7. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence // Lancet. - 2020. - Vol. 395 (10227). - P. 912-920. - DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
8. Li S., Zhang Y. Mental healthcare for psychiatric inpatients during the COVID-19 epidemic // Gen. Psychiatr. - 2020. - Vol. 33. - e100216. - DOI: 10.1136/gpsych-2020-100216
9. Druss B.G. Addressing the COVID-19 pandemic in populations with serious mental illness // JAMA Psychiatry. - 2020. - DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0894
10. Zhand N., Joobar R. Implications of the COVID-19 pandemic for patients with schizophrenia spectrum disorders: narrative review // B J Psych Open. - 2021. - Vol. 7, No. 1. - e35. - DOI: 10.1192/bjo.2020.157
11. Basrak N., Mulcrone N., Sharifuddin S. et al. Risk of adverse outcome of COVID-19 among patients in serious psychiatric services: observational cohort study // B J Psych Open. - 2021. - Vol. 7, No. 1. - e31. - DOI: 10.1192/bjo.2020.169
12. Kozloff N., Mulsant B.H., Stergiopoulos V., Voineskos A.N. The COVID-19 Global Pandemic: Implications for People With Schizophrenia and Related Disorders // Schizophr Bull. - 2020. - Vol. 46 (4). - P. 752-757. - DOI: 10.1093/schbul/sbaa051
13. Xiang Y.-T., Yang Y., Li W. et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed // The Lancet Psychiatry. - 2020. - Vol. 7 (3). - P. 228-229. - DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30046-8
14. Barber S., Reed L., Syam N., Jones N. Severe mental illness and risks from COVID-19. On behalf of the Oxford COVID-19 Evidence Service Team Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences University of Oxford. August 5, 2020. - Available at: <https://www.cebm.net/covid-19/severe-mental-illness-and-risks-from-covid-19/> (accessed August 23, 2020).
15. Iasevoli F., Fornaro M., D'Urso G. et al. Psychological distress in patients with serious mental illness during the COVID-19 outbreak and one-month mass quarantine in Italy // Psychological Medicine. - 2020. - First View/First View. - P. 1-3. - DOI: 10.1017/S0033291720001841
16. Liu X., Lin H., Jiang H. et al. Clinical characteristics of hospitalised patients with schizophrenia who were suspected to have coronavirus disease (COVID-19) in Hubei Province, China // General Psychiatry. - 2020. - Vol. 33 (2). - e100222. - DOI: 10.1136/gpsych-2020-100222
17. Yao H., Chen J.H., Xu Y.F. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic // Lancet Psychiatry. - 2020. - Vol. 7 (4). - e21. - DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0. - PMID: 32199510; PMCID: PMC7269717.
18. Sheffield J.M., Karcher N.R., Barch D.M. Cognitive deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective // Neuropsychol Rev. - 2018. - Vol. 28 (4). - P. 509-533.
19. Dickerson F., Stallings C.R., Origoni A.E. et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011 // Psychiatr Serv. - 2013. - Vol. 64 (1). - P. 44-50.
20. Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19 // Eur Respir J. - 2020. - Vol. 57, Iss. 20. - DOI: 10.1183/13993003.00688-2020
21. Folsom D.P., Hawthorne W., Lindamer L. et al. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system // Am J Psychiatry. - 2005. - Vol. 162 (2). - P. 370-376.
22. McGinty E.E., Baller J., Azrin S.T. et al. Quality of medical care for persons with serious mental illness: a comprehensive review // Schizophr Res. - 2015. - Vol. 165 (2-3). - P. 227-235.
23. Kim M.J. How a South Korean psychiatric ward became a "medical disaster" when coronavirus hit // Washington Post. - February, 29, 2020. - Available at: [https://www.washingtonpost.com/world/asia\\_pacific/how-a-south-korean-psychiatric-ward-became-a-medical-disaster-when-coronavirus-hit/2020/02/29/fe8f6e40-5897-11ea-8efd-0f904bdd8057\\_story.html](https://www.washingtonpost.com/world/asia_pacific/how-a-south-korean-psychiatric-ward-became-a-medical-disaster-when-coronavirus-hit/2020/02/29/fe8f6e40-5897-11ea-8efd-0f904bdd8057_story.html) (accessed October 12, 2020).
24. Morrisette M., Shamlou A. Experiences of treating patients with psychotic symptoms during the COVID-19 pandemic // Psychosis. - 2020. - Vol. 12 (4). - P. 377-379. - DOI: 10.1080/17522439.2020.1769165
25. Lee S.W., Yang J.M., Moon S.Y. et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study // Lancet Psychiatry. - 2020. - Vol. 7, No.12. - P. 1025-1031.
26. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med. - 2020. - Vol. 382. - P. 1708-1720. - DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
27. Olsson M., Gerhard T., Huang C. et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States // JAMA Psychiatry. - 2015. - Vol. 72 (12). - P. 1172-1181.
28. Chou F.H., Tsai K.Y., Chou Y.M. The incidence and all-cause mortality of pneumonia in patients with schizophrenia: a nine-year follow-up study // J Psychiatr Res. - 2013. - Vol. 47 (4). - P. 460-466.
29. Haga T., Ito K., Sakashita K. et al. Risk factors for pneumonia in patients with schizophrenia // Neuropsychopharmacol Rep. - 2018. - Vol. 38 (4). - P. 204-209.
1. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic // World Health Organization website. - Available at: <https://who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed March 11, 2020).
2. Coronavirus Worldometer // Worldometer website. - Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed April 16, 2020).
3. Lai J., Ma S., Wang Y et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // JAMA Network Open. - 2020. - Vol. 3 (3). - e203976. - DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
4. Anmella G, Fico G, Roca A. et al. Unravelling potential severe psychiatric repercussions on healthcare professionals during the COVID-19 crisis // J Affect Disord. - 2020. - Vol. 273. - P. 422-424. - DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.061
5. Bo H.X., Li W., Yang Y. et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China // Psychological Medicine. - 2020. - Vol. 1. - P. 1-2. - DOI: 10.1017/S0033291720000999
6. Tso I.F., Grove T.B., Taylor S.F. Self-assessment of psychological stress in schizophrenia: Preliminary evidence of reliability and validity // Psychiatry Research. - 2012. - Vol. 195 (1-2). - P. 39-44. - DOI: 10.1016/j.psychres.2011.07.009
7. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence // Lancet. - 2020. - Vol. 395 (10227). - P. 912-920. - DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
8. Li S., Zhang Y. Mental healthcare for psychiatric inpatients during the COVID-19 epidemic // Gen. Psychiatr. - 2020. - Vol. 33. - e100216. - DOI: 10.1136/gpsych-2020-100216
9. Druss B.G. Addressing the COVID-19 pandemic in populations with serious mental illness // JAMA Psychiatry. - 2020. - DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0894
10. Zhand N., Joobar R. Implications of the COVID-19 pandemic for patients with schizophrenia spectrum disorders: narrative review // B J Psych Open. - 2021. - Vol. 7, No. 1. - e35. - DOI: 10.1192/bjo.2020.157
11. Basrak N., Mulcrone N., Sharifuddin S. et al. Risk of adverse outcome of COVID-19 among patients in serious psychiatric services: observational cohort study // B J Psych Open. - 2021. - Vol. 7, No. 1. - e31. - DOI: 10.1192/bjo.2020.169
12. Kozloff N., Mulsant B.H., Stergiopoulos V., Voineskos A.N. The COVID-19 Global Pandemic: Implications for People With Schizophrenia and Related Disorders // Schizophr Bull. - 2020. - Vol. 46 (4). - P. 752-757. - DOI: 10.1093/schbul/sbaa051
13. Xiang Y.-T., Yang Y., Li W. et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed // The Lancet Psychiatry. - 2020. - Vol. 7 (3). - P. 228-229. - DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30046-8
14. Barber S., Reed L., Syam N., Jones N. Severe mental illness and risks from COVID-19. On behalf of the Oxford COVID-19 Evidence Service Team Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences University of Oxford. August 5, 2020. - Available at: <https://www.cebm.net/covid-19/severe-mental-illness-and-risks-from-covid-19/> (accessed August 23, 2020).
15. Iasevoli F., Fornaro M., D'Urso G. et al. Psychological distress in patients with serious mental illness during the COVID-19 outbreak and one-month mass quarantine in Italy // Psychological Medicine. - 2020. - First View/First View. - P. 1-3. - DOI: 10.1017/S0033291720001841
16. Liu X., Lin H., Jiang H. et al. Clinical characteristics of hospitalised patients with schizophrenia who were suspected to have coronavirus disease (COVID-19) in Hubei Province, China // General Psychiatry. - 2020. - Vol. 33 (2). - e100222. - DOI: 10.1136/gpsych-2020-100222
17. Yao H., Chen J.H., Xu Y.F. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic // Lancet Psychiatry. - 2020. - Vol. 7 (4). - e21. - DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0. - PMID: 32199510; PMCID: PMC7269717.
18. Sheffield J.M., Karcher N.R., Barch D.M. Cognitive deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective // Neuropsychol Rev. - 2018. - Vol. 28 (4). - P. 509-533.
19. Dickerson F., Stallings C.R., Origoni A.E. et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011 // Psychiatr Serv. - 2013. - Vol. 64 (1). - P. 44-50.
20. Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19 // Eur Respir J. - 2020. - Vol. 57, Iss. 20. - DOI: 10.1183/13993003.00688-2020
21. Folsom D.P., Hawthorne W., Lindamer L. et al. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system // Am J Psychiatry. - 2005. - Vol. 162 (2). - P. 370-376.
22. McGinty E.E., Baller J., Azrin S.T. et al. Quality of medical care for persons with serious mental illness: a comprehensive review // Schizophr Res. - 2015. - Vol. 165 (2-3). - P. 227-235.
23. Kim M.J. How a South Korean psychiatric ward became a "medical disaster" when coronavirus hit // Washington Post. - February, 29, 2020. - Available at: [https://www.washingtonpost.com/world/asia\\_pacific/how-a-south-korean-psychiatric-ward-became-a-medical-disaster-when-coronavirus-hit/2020/02/29/fe8f6e40-5897-11ea-8efd-0f904bdd8057\\_story.html](https://www.washingtonpost.com/world/asia_pacific/how-a-south-korean-psychiatric-ward-became-a-medical-disaster-when-coronavirus-hit/2020/02/29/fe8f6e40-5897-11ea-8efd-0f904bdd8057_story.html) (accessed October 12, 2020).
24. Morrisette M., Shamlou A. Experiences of treating patients with psychotic symptoms during the COVID-19 pandemic // Psychosis. - 2020. - Vol. 12 (4). - P. 377-379. - DOI: 10.1080/17522439.2020.1769165
25. Lee S.W., Yang J.M., Moon S.Y. et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study // Lancet Psychiatry. - 2020. - Vol. 7, No.12. - P. 1025-1031.
26. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med. - 2020. - Vol. 382. - P. 1708-1720. - DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
27. Olsson M., Gerhard T., Huang C. et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States // JAMA Psychiatry. - 2015. - Vol. 72 (12). - P. 1172-1181.
28. Chou F.H., Tsai K.Y., Chou Y.M. The incidence and all-cause mortality of pneumonia in patients with schizophrenia: a nine-year follow-up study // J Psychiatr Res. - 2013. - Vol. 47 (4). - P. 460-466.
29. Haga T., Ito K., Sakashita K. et al. Risk factors for pneumonia in patients with schizophrenia // Neuropsychopharmacol Rep. - 2018. - Vol. 38 (4). - P. 204-209.



30. Dzhahini O, Singh N, Taylor D. et al. Antipsychotic drug use and pneumonia: systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 32 (11). – P. 1167–1181.
31. Fonseca L, Diniz E, Mendonça G. et al. Schizophrenia and COVID-19: risks and recommendations // *Braz J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 42. – P. 236–238. – DOI: 10.1590/1516-4446-2020-0010
32. Miller B. Health disparities in patients with schizophrenia and COVID-19 // *Psychiatric Times.* – November 5, 2020. – Available at: <https://www.psychiatrictimes.com/view/health-disparities-patients-schizophrenia-covid19> (accessed October 20, 2020).
33. Stubbs B, Thompson T, Acaster S. et al. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies // *Pain.* – 2015. – Vol. 156 (11). – P. 2121–2131.
34. Nemani K, Li C, Olsson M. et al. Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With COVID-19 // *JAMA Psychiatry.* – 2021. – e204442. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.4442
35. Zeng L, Zhang H, He Y. et al. Case report. A severe COVID-19 case with schizophrenia as well as other chronic diseases // *Braz J Med Biol Res.* – 2021. – Vol. 54, № 3. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x202010426>
36. Cranshaw T, Harikumar T. COVID-19 Infection May Cause Clozapine Intoxication: Case Report and Discussion // *Schizophrenia Bulletin.* – 2020. – Vol. 46(4). – P. 751. – DOI: 10.1093/schbul/sbaa070
37. Мосолов С.Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19 // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536
38. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (5). – С. 7–15. – DOI: 10.17116/jnevro20201200517
39. Информация о взаимодействии противовирусных лекарств с психотропными и другими препаратами с сайта отделения клинической фармакологии Ливерпульского университета. Адаптировано С.Н. Мосоловым для РФ в 2020 г. – URL: <https://www.covid19-druginteractions.org> (дата обращения 18.11.2020).
40. Hansen D.H., Baandrup L., Hageman I. COVID-19 Associated Severe Psychotic Relapse // *Ugeskrift for Laeger.* – 2020. – Vol. 182 (24). – PMID: 32515332
41. Kahl K.G., Correll C.U. Management of Patients With Severe Mental Illness During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic // *JAMA Psychiatry.* – 2020. – Vol. 77 (9). – P. 977–978. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1701
42. Brown E., Gray R., Lo Monaco S. et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research // *Schizophrenia Research.* – 2020. – Vol. 222. – P. 79–87. – DOI: 10.1016/j.schres.2020.05.005
43. Policy for Certain REMS Requirements During the COVID-19 Public Health Emergency: Guidance for Industry and Healthcare Professionals // US Food & Drug Administration website. – Available at: <https://www.fda.gov/media/136317/download> (accessed March 15, 2020).
44. Shinn A.K., Viron M. Perspectives on the COVID-19 Pandemic and Individuals With Serious Mental Illness // *J Clin Psychiatry.* – 2020. – Vol. 81 (3). – 20com13412. – DOI: 10.4088/JCP.20com13412
45. Henson P., D'Mello R., Vaidyam A. et al. Anomaly detection to predict relapse risk in Schizophrenia // *Translational Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (28). – DOI: 10.1038/s41398-020-01123-7
46. Szmulewicz A.G., Benson N.M., Hsu J. et al. Effects of COVID-19 pandemic on mental health outcomes in a cohort of early psychosis patients // *Early Intervention in Psychiatry.* – January 11, 2021. – P. 1–4. – DOI: 10.1111/eip.13113, PMID: 33432786
47. Correll C.U., Lauriello J. Using Long-Acting Injectable Antipsychotics to Enhance the Potential for Recovery in Schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2020. – Vol. 81, No. 4. – DOI: 10.4088/JCP.MS19053AH5C
48. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 939–951.
49. Ifteni P., Dima L., Teodorescu F. Long-acting injectable antipsychotics treatment during COVID-19 pandemic – A new challenge // *Schizophrenia Res.* – 2020. – Vol. 220. – P. 265–266.
50. Siskind D., Northwood K., Berk M. et al. Monitoring for postinjection delirium/sedation syndrome with long-acting olanzapine during the COVID-19 pandemic // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 54 (7). – P. 759–761. – DOI: 10.1177/0004867420927465
51. Gannon J.M., Conlogue J., Sherwood R. Long acting injectable antipsychotic: Ensuring care continuity during the COVID-19 pandemic restrictions // *Schizophrenia Res.* – 2020. – Vol. 222. – P. 532–533. – DOI: 10.1016/j.schres.2020.05.001
52. Greene M., Yan T., Chang E. et al. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder // *J Med Econ.* – 2018. – Vol. 21 (2). – P. 127–134. – DOI: 10.1080/13696998.2017.1379412
53. Recommendations for Mental Health Departments regarding activities and measures of contrast and containment of the SARS-CoV-19 virus // *J Italian Soc Psych Evidence-based Psychiatric Care.* – 2020. – Vol. 6. – P. 148–150. DOI: 10.36180/2421-4469-2020-24
54. Figueroa C.A., Aguilera A. The Need for a Mental Health Technology Revolution in the COVID-19 Pandemic // *Front Psychiatry.* – 2020. – Vol. 11. – P. 523. – DOI: 10.3389/fpsy.2020.00523
55. Rentero D., Juanes A., Losada C.P. et al. New-onset psychosis in COVID-19 pandemic: a case series in Madrid // *Psychiatry Research.* – 2020. – Vol. 290. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113097
56. Zandifar A., Badrfam R. COVID-19: Considering the prevalence of schizophrenia in the coming decades // *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 288. – P. 112982.
57. Hu W., Su L., Gao J., Zhou J., Zhou Y. COVID-19 outbreak increased risk of schizophrenia in aged adults. – 2020. – Available at: <https://www.clinicaltrialsociety.org/system/files/2020.02.29-chinaxiv-covid-19-outbreak-increased-risk-of-schizophrenia-in-aged-adults.pdf> (accessed November 20, 2020).
58. Yesilkaya U.H., Balcioglu Y.H., Sahin S. Reissuing the sigma receptors for SARS-CoV-2 // *J Clin Neurosci.* – 2020. – Vol. 80. – P. 72–73. – DOI: 10.1016/j.jocn.2020.08.014
59. Crunfli F., Carregari V.C., Veras F.P. et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability // *medRxiv.* – DOI: 10.1101/2020.10.09.20207464
30. Dzhahini O, Singh N, Taylor D. et al. Antipsychotic drug use and pneumonia: systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 32 (11). – P. 1167–1181.
31. Fonseca L, Diniz E, Mendonça G. et al. Schizophrenia and COVID-19: risks and recommendations // *Braz J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 42. – P. 236–238. – DOI: 10.1590/1516-4446-2020-0010
32. Miller B. Health disparities in patients with schizophrenia and COVID-19 // *Psychiatric Times.* – November 5, 2020. – Available at: <https://www.psychiatrictimes.com/view/health-disparities-patients-schizophrenia-covid19> (accessed October 20, 2020).
33. Stubbs B, Thompson T, Acaster S. et al. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies // *Pain.* – 2015. – Vol. 156 (11). – P. 2121–2131.
34. Nemani K, Li C, Olsson M. et al. Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With COVID-19 // *JAMA Psychiatry.* – 2021. – e204442. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.4442
35. Zeng L, Zhang H, He Y. et al. Case report. A severe COVID-19 case with schizophrenia as well as other chronic diseases // *Braz J Med Biol Res.* – 2021. – Vol. 54, № 3. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x202010426>
36. Cranshaw T, Harikumar T. COVID-19 Infection May Cause Clozapine Intoxication: Case Report and Discussion // *Schizophrenia Bulletin.* – 2020. – Vol. 46(4). – P. 751. – DOI: 10.1093/schbul/sbaa070
37. Mosolov S.N. Aktual'nye zadachi psikhicheskoi sluzhby v svyazi s pandemiej COVID-19 // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv. – 2020. – № 2. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536
38. Mosolov S.N. Problemy psikhicheskogo zdorov'ya v usloviyakh pandemii COVID-19 // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – № 120 (5). – S. 7–15. – DOI: 10.17116/jnevro20201200517
39. Informatsiya o vzaimodeistvii protivovirusnykh lekarstv s psikhotropnymi i drugimi preparatami s saita otdeleniya klinicheskoi farmakologii Liverpul'skogo universiteta. Adaptirovano S.N. Mosolovom dlya RF v 2020 g. – URL: <https://www.covid19-druginteractions.org> (data obrashcheniya 18.11.2020).
40. Hansen D.H., Baandrup L., Hageman I. COVID-19 Associated Severe Psychotic Relapse // *Ugeskrift for Laeger.* – 2020. – Vol. 182 (24). – PMID: 32515332
41. Kahl K.G., Correll C.U. Management of Patients With Severe Mental Illness During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic // *JAMA Psychiatry.* – 2020. – Vol. 77 (9). – P. 977–978. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1701
42. Brown E., Gray R., Lo Monaco S. et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research // *Schizophrenia Research.* – 2020. – Vol. 222. – P. 79–87. – DOI: 10.1016/j.schres.2020.05.005
43. Policy for Certain REMS Requirements During the COVID-19 Public Health Emergency: Guidance for Industry and Healthcare Professionals // US Food & Drug Administration website. – Available at: <https://www.fda.gov/media/136317/download> (accessed March 15, 2020).
44. Shinn A.K., Viron M. Perspectives on the COVID-19 Pandemic and Individuals With Serious Mental Illness // *J Clin Psychiatry.* – 2020. – Vol. 81 (3). – 20com13412. – DOI: 10.4088/JCP.20com13412
45. Henson P., D'Mello R., Vaidyam A. et al. Anomaly detection to predict relapse risk in Schizophrenia // *Translational Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (28). – DOI: 10.1038/s41398-020-01123-7
46. Szmulewicz A.G., Benson N.M., Hsu J. et al. Effects of COVID-19 pandemic on mental health outcomes in a cohort of early psychosis patients // *Early Intervention in Psychiatry.* – January 11, 2021. – P. 1–4. – DOI: 10.1111/eip.13113, PMID: 33432786
47. Correll C.U., Lauriello J. Using Long-Acting Injectable Antipsychotics to Enhance the Potential for Recovery in Schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2020. – Vol. 81, No. 4. – DOI: 10.4088/JCP.MS19053AH5C
48. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 939–951.
49. Ifteni P., Dima L., Teodorescu F. Long-acting injectable antipsychotics treatment during COVID-19 pandemic – A new challenge // *Schizophrenia Res.* – 2020. – Vol. 220. – P. 265–266.
50. Siskind D., Northwood K., Berk M. et al. Monitoring for postinjection delirium/sedation syndrome with long-acting olanzapine during the COVID-19 pandemic // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 54 (7). – P. 759–761. – DOI: 10.1177/0004867420927465
51. Gannon J.M., Conlogue J., Sherwood R. Long acting injectable antipsychotic: Ensuring care continuity during the COVID-19 pandemic restrictions // *Schizophrenia Res.* – 2020. – Vol. 222. – P. 532–533. – DOI: 10.1016/j.schres.2020.05.001
52. Greene M., Yan T., Chang E. et al. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder // *J Med Econ.* – 2018. – Vol. 21 (2). – P. 127–134. – DOI: 10.1080/13696998.2017.1379412
53. Recommendations for Mental Health Departments regarding activities and measures of contrast and containment of the SARS-CoV-19 virus // *J Italian Soc Psych Evidence-based Psychiatric Care.* – 2020. – Vol. 6. – P. 148–150. DOI: 10.36180/2421-4469-2020-24
54. Figueroa C.A., Aguilera A. The Need for a Mental Health Technology Revolution in the COVID-19 Pandemic // *Front Psychiatry.* – 2020. – Vol. 11. – P. 523. – DOI: 10.3389/fpsy.2020.00523
55. Rentero D., Juanes A., Losada C.P. et al. New-onset psychosis in COVID-19 pandemic: a case series in Madrid // *Psychiatry Research.* – 2020. – Vol. 290. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113097
56. Zandifar A., Badrfam R. COVID-19: Considering the prevalence of schizophrenia in the coming decades // *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 288. – P. 112982.
57. Hu W., Su L., Gao J., Zhou J., Zhou Y. COVID-19 outbreak increased risk of schizophrenia in aged adults. – 2020. – Available at: <https://www.clinicaltrialsociety.org/system/files/2020.02.29-chinaxiv-covid-19-outbreak-increased-risk-of-schizophrenia-in-aged-adults.pdf> (accessed November 20, 2020).
58. Yesilkaya U.H., Balcioglu Y.H., Sahin S. Reissuing the sigma receptors for SARS-CoV-2 // *J Clin Neurosci.* – 2020. – Vol. 80. – P. 72–73. – DOI: 10.1016/j.jocn.2020.08.014
59. Crunfli F., Carregari V.C., Veras F.P. et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability // *medRxiv.* – DOI: 10.1101/2020.10.09.20207464

# Безопасность применения психотропных средств при осложнениях COVID-19

Д.И. Малин, П.В. Рывкин

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

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** В статье представлена информация о безопасности применения психотропных препаратов при осложнениях COVID-19.

**Методы исследования:** Целевой обзор по изучаемой проблематике был выполнен на основании поиска в Pub Med по ключевым словам complications with COVID-19, psychopharmacology of COVID-19, side effects. Кроме того, статья дополнена данными собственных исследований и публикаций.

**Результаты:** Течение новой коронавирусной инфекции сопровождается осложнениями со стороны других заболеваний различных органов и систем организма. Новая инфекция влияет на дыхательную и сердечно-сосудистую системы, гемопоэз, функции печени и почек, а также центральную нервную систему. Почти все психотропные средства могут в той или иной степени оказывать негативное воздействие на симптомы COVID-19 и утяжелять течение заболевания.

**Выводы:** При назначении психотропных средств у пациентов с COVID-19 следует учитывать возможное негативное влияние терапии на течение основного заболевания. При этом необходимо ориентироваться на спектр побочных эффектов назначаемых психотропных средств и соотносить их с характером соматических расстройств и осложнений, вызванных коронавирусной инфекцией. В остром периоде заболевания следует отказаться от назначения высоких доз бензодиазепинов, ТАД, карбамазепина, солей лития и клозапина. Более безопасными препаратами являются СИОЗС, СИОЗСН и антипсихотики второго поколения: аripипразол, оланзапин, рисперидон.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, психофармакология, побочные эффекты

**КОНТАКТ:** doctormalin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5728-7511>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Малин Д.И., Рывкин П.В. Безопасность применения психотропных средств при осложнениях COVID-19 // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 15–22. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.63.59.003

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

---

---

## Safety of the Use of Psychotropic Drugs for Complications of COVID-19

D.I. Malin, P.V. Ryvkin

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

## SUMMARY:

**Background:** The article provides information on the safety of the use of psychotropic drugs in patients with COVID-19 and their possible negative impact on the state of various organs and systems of the body.

**Methods:** A targeted review on the issues under study was carried out based on a Pub Med search with the keywords complications of COVID-19, psychopharmacology of COVID-19, side effects. In addition, the article was supplemented with data from our own research and publications.

**Results:** The course of a new coronavirus infection is accompanied by complications from various organs and systems of the body. Complications arise from the respiratory and cardiovascular systems, hemopoiesis, liver and kidney function, and the central nervous system. Almost all classes of psychotropic drugs can negatively affect the symptoms of COVID-19 and make the disease worse.

**Conclusions:** When prescribing psychotropic drugs in patients with COVID-19, the possible negative effect of therapy on the course of the disease should be taken into account. In this case, it is necessary to focus on the spectrum of side effects of prescribed psychotropic drugs and correlate them with the nature of somatic disorders caused by complications of coronavirus infection. In the acute period of the disease, the appointment of high doses of benzodiazepines, TAD, carbamazepine, lithium salts and clozapine should be abandoned. Safer drugs are SSRIs, SNRIs, and second-generation antipsychotics: aripiprazole, olanzapine, risperidone.

**KEY WORDS:** COVID-19, psychopharmacology, side effects

**CONTACTS:** doctormalin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5728-7511>

**CITATION:** Malin D.I., Ryvkin P.V. Safety of the use of psychotropic drugs for complications of COVID-19 // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 1. – P. 15–22. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.63.59.003 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare no conflict of interest.



## Введение

Объявленная в конце января 2020 г. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) пандемия обусловлена распространением ранее неизвестного бета-коронавируса SARS-CoV-2, который был обнаружен в образцах жидкости, взятой из легких в группе пациентов с пневмонией в китайском городе Ухань в декабре 2019 г. SARS-CoV-2 является седьмым по счету известным коронавирусом, способным заражать человека. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме. Вирус способен поражать различные органы через прямое инфицирование или посредством иммунного ответа организма [1]. В последние месяцы поступили сообщения о появлении и распространении новых штаммов коронавируса инфекции, обусловленных мутацией SARS-CoV-2.

Среди пациентов с психическими расстройствами коронавирусная инфекция распространяется с большей скоростью, чем в здоровой популяции [2]. Пациенты с психической патологией чаще страдают коморбидными соматическими заболеваниями, включая метаболический синдром, диабет, сердечно-сосудистую и легочную патологии [3, 4]. В связи с этим в случае заражения коронавирусом у них выше риск более тяжелого течения заболевания и развития осложнений [5]. Психические расстройства могут возникать у пациентов, ранее не страдавших психическим заболеванием, в ответ на заражение коронавирусной инфекцией. Эпидемиологические исследования показали, что у каждого четвертого пациента с COVID-19 выявляются тревожные и депрессивные расстройства, а у 15 % развиваются состояния спутанности сознания [6]. Поскольку в случае заболевания коронавирусом психотропные препараты будут применяться у пациентов с сопутствующей соматической и неврологической патологией, важно учитывать соматотропные и нейротропные эффекты проводимой психофармакотерапии, определяющие риск развития тех или побочных эффектов и осложнений [6, 7].

**Целью исследования** явилась оценка возможного негативного влияния психофармакотерапии на соматическое состояние пациентов с осложнениями COVID-19.

**Методика исследования.** Представленный целевой обзор по изучаемой проблематике был выполнен на основании поиска в Pub Med по ключевым словам complications with COVID-19, psychopharmacology of COVID-19, side effects. Кроме того, статья дополнена данными собственных исследований и публикаций.

## Влияние соматической патологии на безопасность психофармакотерапии при COVID-19

### Дыхательная система

Наиболее частым осложнением COVID-19 является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и последующей острой дыхательной недостаточности, при которых чаще всего необходимы кислородная терапия и респираторная поддержка [1]. Причиной развития ОРДС является обусловленная проникновением вируса гипервоспалительная реакция с выбросом большого количества цитокинов («цитокиновый шторм»), главным образом интерлейкина-6 (IL-6), содержание которого коррелирует с дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом и осложнениями [8, 9].

Анксиолитики бензодиазепинового ряда у пациентов с COVID-19 могут назначаться с целью купирования нарушений сна, тревоги и панических расстройств. Однако следует учитывать, что бензодиазепины, особенно препараты с длительным периодом полувыведения (феназепам, диазепам, клоназепам), обладают выраженным седативным и миорелаксирующим эффектом. Бензодиазепины потенциально могут усиливать нарушения функции дыхания и явления дыхательной недостаточности и гипоксии при развитии пневмонии у пациентов с COVID-19 [10, 11]. Результаты метаанализа показали, что прием бензодиазепинов связан с более высоким риском развития пневмонии [12]. В связи с этим у пациентов с COVID-19, осложненных пневмонией и явлениями легочной недостаточности, целесообразно отказаться от назначения бензодиазепинов (особенно длительного действия) или свести их прием к минимальной дозе [7, 13]. Кроме того, противовирусные средства азатановир, лопинавир/ритонавир несовместимы с мидазоламом и триазоламом, поскольку существенно замедляют их метаболизм в результате ингибирования ферментов системы цитохрома P4503A4 [14, 15].

Противосудорожные средства габапентин и прегабалин назначаются для лечения генерализованного тревожного и панического расстройств. Однако при их применении увеличивается риск развития пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности, особенно в сочетании с анальгетиками, снотворными и антигистаминными средствами [16].

Назначение антипсихотиков может вызвать усиление явлений дыхательной недостаточности, особенно при их применении в высоких дозах благодаря седативному эффекту и экстрапиримидным симптомам, приводящим к нарушению подвижности грудной клетки и нарушению глотания [17–21]. Ряд антипсихотиков (хлорпромазин и клозапин) могут вызывать угнетение дыхательного центра, особенно в высоких дозах и при сочетании с бензодиазепинами [21]. Описаны единичные случаи угнетения дыхания и тяжелой гипотензии с риском внезапной смерти при сочетании клозапина с лоразепамом [22].

Определенные риски угнетения дыхания существуют и при применении прометазина [22].

Данные о безопасности применения антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата и серотонина и норадреналина (СИОЗСН) у пациентов с легочной патологией имеют противоречивый характер. В одном из проведенных исследований негативного влияния этих препаратов на течение легочных заболеваний и смертности при них не было установлено [24]. В другом было выявлено их негативное действие у пациентов пожилого возраста, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, что нашло свое отражение в увеличении частоты обострений, госпитализаций и летальных исходов [25].

### Сердечно-сосудистая система

Гипервоспалительный синдром при COVID-19 может затрагивать сердечно-сосудистую систему и вызывать поражение миокарда. Клинически это проявляется развитием тахикардии, явлений острой сердечной недостаточности, снижением артериального давления и риском внезапной смерти [26–28]. Повреждение сердца выявляется у 20 % больных коронавирусной инфекцией [29]. Назначение антипсихотиков и трициклических антидепрессантов (ТАД) больным с явлениями сердечной недостаточности из-за  $\alpha_1$ -адреноблокующего эффекта может способствовать развитию гемодинамических нарушений и снижению артериального давления. Среди антипсихотиков наибольший гипотензивный эффект выражен у хлорпромазина, левомепромазина, промазина, хлорпротиксена и клозапина [30, 31]. Развитие ортостатической гипотензии сопряжено с падением и травматизмом (повреждениями внутренних органов, переломами, в том числе шейки бедра, вывихами и гематомами). Вызванная приемом психотропных средств гипотензия может приводить к развитию приступов стенокардии [32]. При наличии сердечной патологии следует с осторожностью подходить к назначению трициклических антидепрессантов (ТАД), так как в результате хинидиноподобного эффекта, отрицательного инотропного и положительного хронотропного действия они могут оказывать негативное влияние на сердечную деятельность [33, 34]. Влияние ТАД может быть сопряжено с нарушением атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости и удлинением интервала QT [31, 33]. Данные метаанализа рандомизированных исследований применения СИОЗС у пациентов с ишемической болезнью сердца не показали их отрицательного влияния на течение заболевания и частоту летальных исходов [35].

С назначением антипсихотиков связывают более высокий риск развития сердечной патологии и, в частности, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [36]. Антипсихотики как первого, так и второго поколений могут вызывать удлинение интервала QT. Удлинение интервала QT приводит к развитию желудочковой «пируэтной» тахикардии (torsadepointes) с переходом к фибрилляции желу-

дочков и внезапной смерти [37–39]. В наибольшей степени этот побочный эффект выражен у сертиндола, тиоридазина и зипрасидона [40, 41]. Так, при назначении тиоридазина интервал QT в среднем увеличивался на 35,6 мс, аzipрасидона – на 20,3 мс, в то время как галоперидол, рисперидон, кветиапин увеличивали этот показатель в среднем на 15 мс [42, 43]. Наименьшим риском в этом отношении обладают арипипразол и луразидон [43]. Важно также учитывать, что хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир и азитромицин, которые назначаются для лечения коронавирусной инфекции, способны удлинять интервал QT [7], в связи с чем комбинация этих препаратов с антипсихотиками противопоказана. Факторами риска удлинения интервала QT являются возраст старше 65 лет, использование диуретиков и электролитные нарушения [44]. При назначении антипсихотиков, удлиняющих интервал QT, особенно при наличии сердечной патологии, рекомендуется проводить повторные исследования концентрации калия и магния в плазме крови, а также регулярный мониторинг ЭКГ. В случае увеличения интервала QT более чем на 25 % относительно нормальных показателей нужно прекратить терапию или снизить дозу антипсихотика [41]. Осторожность следует соблюдать и при назначении карбамазепина. Этот препарат противопоказан пациентам с тяжелой сердечной патологией и при атриовентрикулярной блокаде [30, 45, 46]. Имеются сообщения, что соли лития могут вызывать желудочковую аритмию с риском внезапной смерти [47].

### Кроветворная система (гемопоз)

Изменения со стороны кроветворной системы выявляются у 25 % пациентов с COVID-19 [48] и проявляются лимфопенией, лейкопенией, агранулоцитозом и тромбоцитопенией. Лейкопения и лимфопения наблюдаются при тяжелом течении коронавирусной инфекции и являются прогностически неблагоприятным фактором, поскольку повышают восприимчивость организма к бактериальной и грибковой инфекциям [49]. Аутоиммунная тромбоцитопения чаще выявляется у пациентов старше 50 лет и сопровождается риском повышенных кровотечений [50]. При наличии патологии со стороны кроветворной системы, а также с целью их профилактики не следует назначать психотропные средства, негативно влияющие на гемопоз. К числу таких препаратов относятся в первую очередь карбамазепин и клозапин. Назначение карбамазепина у соматически здоровых пациентов может вызывать развитие лейкопении, тромбоцитопении, снижение гемоглобина. Эти нарушения возникают на начальном этапе лечения и носят обратимый характер [30, 31, 45]. Тяжелые случаи апластической анемии при назначении карбамазепина выявляются с частотой 1 : 50000 и в 50 % случаев приводят к летальному исходу [51]. В связи с этим пациентам, получающим карбамазепин, необходим динамический контроль показателей клинического анализа крови в течение всего периода лечения препаратом. Имеются указания, что вальпроевая кислота может вызывать тромбоцитопению [23] и приводить к развитию

кровотечений при синдроме внутрисосудистого свертывания крови в стадии гипокоагуляции, который наблюдается у 71 % погибших от COVID-19 больных [1]. В ряде исследований показан повышенный риск развития кровотечений при назначении СИОЗС и СИОЗСН [52] и повышенный риск развития тромбозов [53]. Трициклические антидепрессанты, особенно кломипрамин и имипрамин, могут оказывать негативное влияние на форменные элементы крови, включая развитие нейтропении [54].

С назначением антипсихотиков как первого, так и второго поколения связывают более высокий риск развития пневмонии в частности за счет снижения иммунитета [55]. Многие антипсихотики обладают так называемыми факультативными цитопеническими свойствами и способны вызывать непостоянную лейкопению, лимфопению, агранулоцитоз и тромбоцитопению. Отрицательное влияние антипсихотиков на гемопоэз связывают с аллергическими и токсическими механизмами [33]. Случаи развития агранулоцитоза были отмечены при лечении хлорпромазином, промазином, тиоридазином [31]. Однако наиболее часто развитие агранулоцитоза вызывает прием клозапина [56, 57]. Данные эпидемиологического исследования показали, что агранулоцитоз возникает примерно у 1 % пациентов, получающих клозапин. Причем в 92 % случаев агранулоцитоз развивается в течение первых 20 дней с момента начала терапии. У пациентов в возрасте 50–60 лет вероятность развития агранулоцитоза в 15 раз больше, чем у лиц молодого возраста. Частота развития агранулоцитоза у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин, и не зависит от дозы препарата [33]. Риск агранулоцитоза возрастает при сочетании клозапина с калийсберегающими мочегонными диуретиками (спиронолактон) и тиазидными диуретиками (дихлотиазид, гипотиазид), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), а также при одновременном приеме с препаратами, повышающими концентрацию клозапина в плазме крови [58]. Противовирусные и противомаларийные средства (атазановир, лопинавир/ритонавир, хлорохин и гидроксихлорохин) могут замедлять метаболизм клозапина и приводить к повышению его плазменной концентрации с усилением выраженности побочных эффектов [14, 15]. Пациентам с COVID-19 следует отказаться от приема клозапина. С использованием антипсихотиков также связывают более высокий риск развития тромбозов [36, 59].

### Внутренние органы

У пациентов с COVID-19 наиболее часто возникают осложнения со стороны печени и почек. Частота тяжелого поражения почек составляет 10,6 % [60]. Причиной поражения почек являются нарушения гемодинамики, гиповолемия, тромбоз, рабдомиолиз и прямое вирусное воздействие [61]. У пациентов с патологией почек и явлениями почечной недостаточности замедляется экскреция психотропных средств и их активных метаболитов, что ведет к повышению концентрации препаратов в плазме крови

и развитию токсических эффектов. Наличие почечной патологии может потребовать корректировки дозы принимаемых психотропных средств. Следует иметь в виду, что наиболее сильно зависят от почечной экскреции такие препараты, как литий, габапентин, топирамат, прегабалин, амисульприд и палиперидон [7, 40]. Абсолютным противопоказанием назначения солей лития являются заболевания почек со снижением их функции (гломерулонефрит, пиелонефрит и др.) [46, 58]. Повышенное потоотделение вследствие гипертермии может также приводить к нарушению водного и электролитного баланса и замедлению выведения лития из организма с увеличением его концентрации в плазме крови и потенциальным риском развития литиевой интоксикации [30, 31]. Также пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется прием дулоксетина [7].

Поражение печени явлениями печеночной недостаточности при COVID-19 наблюдается в 9 % случаев [1]. Повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и билирубина выявляется в 19–22 % случаев [62]. Факторами риска поражения печени являются пожилой возраст, наличие имеющейся ранее печеночной патологии и тяжелое течение COVID-19. Важно учитывать, что препараты, используемые для лечения коронавирусной инфекции (хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир), обладают гепатотоксичным эффектом [63].

Большинство психотропных средств, включая и антипсихотики, являются липофильными соединениями, которые интенсивно метаболизируются в печени через первую фазу оксидации, а затем вторую фазу глюкуронизации и конъюгации. Поэтому при назначении психотропных средств пациентам с явлениями печеночной недостаточности может потребоваться коррекция дозы препаратов. Так, при назначении ламотриджина начальную, рекомендуемую и поддерживающую дозу препарата рекомендуется уменьшить на 50–75 % [58]. У пациентов с печеночной недостаточностью при выборе антипсихотиков предпочтение следует отдавать препаратам, не имеющим печеночного метаболизма, например амисульприду или палиперидону [40].

Кроме того, ряд психотропных средств, таких как соли вальпроевой кислоты, карбамазепин, ТАД, СИОЗСН, производные фенотиазина, может оказывать гепатотоксическое действие и приводить к повышению уровня трансаминаз. Считается, что наиболее высоким риском гепатотоксичности обладают хлорпромазин, карбамазепин, соли вальпроевой кислоты и дулоксетин [64]. Назначения этих препаратов следует избегать пациентам, осложненным печеночной патологией.

### Центральная нервная система

По данным ряда исследований, частота выявления нарушений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) при COVID-19 составляет 4–57 %. Неврологические нарушения обычно возникают на 1–2-й неделе с момента начала острого периода заболевания [65]. Предполагается, что причиной их развития служит патологический иммунный ответ,

обусловленный выбросом цитокинов, а не прямое вирусное поражение головного мозга [66]. Кроме того, развитие энцефалопатии может возникать вторично в рамках ОРДС, сопровождающейся снижением сатурации (содержания кислорода в крови) и развитием тканевой гипоксии. Помимо энцефалопатии с нарушением сознания у пациентов с COVID-19 описано развитие острого цереброваскулярного заболевания, менингоэнцефалита и энцефаломиелита [65, 67, 68]. Острые цереброваскулярные заболевания (включая ишемический инсульт, геморрагический инсульт, тромбоз вен головного мозга и транзиторную ишемическую атаку) выявляются у 0,5–5,9 % пациентов с COVID-19 [65]. Развитие ишемического и геморрагического инсульта связывают с сосудистым воспалительным процессом и синдромом гиперкоагуляции [69]. Такие неврологические симптомы, как головная боль, головокружение, атаксия, нарушение вкуса, зрения и обоняния, выявляются у при COVID-19 у 36,4 % пациентов [70].

Энцефалопатия при COVID-19 может сопровождаться делириозным помрачением сознания и судорожным синдромом [66, 70]. Развитие делирия у пациентов с явлениями энцефалопатии, обусловленной коронавирусной инфекцией, может быть спровоцировано приемом психотропных средств, особенно препаратов, обладающих антихолинергической активностью. Делириозные состояния были описаны при лечении антипсихотиками, ТАД и СИОЗС, транквилизаторами, препаратами солей лития, антипаркинсоническими корректорами и противоэпилептическими средствами [71–78]. Перечень психотропных средств, способных при определенных предрасполагающих условиях спровоцировать развитие делирия, представлен в таблице.

Необходимо учитывать, что развитие делирия могут спровоцировать лекарственные средства с соматотропной активностью. К ним относятся антигистаминные препараты, наркотические и ненаркотические анальгетики, антиаритмические средства, бетаблокаторы и блокаторы кальциевых каналов, некоторые антибиотики, сердечные гликозиды, мочегонные средства, кортикостероиды и антиастматические препараты [79–81]. При их назначении совместно с психотропными средствами следует учитывать аддитивные фармакодинамические взаимодействия. При лечении психически больных с COVID-19, особенно лиц пожилого и старческого возраста, следует отказаться от антипсихотиков и антидепрессантов с выраженным антихолинергическим действием, а также от высоких доз бензодиазепинов из-за их высокой делириогенной активности [71]. Имеются данные об эффективности применения ингибитора холинэстеразы-донепезила [82, 83], а также мелатонина для профилактики делирия у пожилых пациентов [84, 85]. Проведенный метаанализ рандомизированных исследований показал, что оланзапин и рисперидон эффективны в предотвращении делирия по сравнению с плацебо, в то время как мидазолам увеличивал риск его развития [86].

Помимо делирия назначение ряда психотропных средств может спровоцировать развитие судорожных припадков. Поэтому при лечении пациентов с корона-

**Таблица.** Психотропные средства, способные провоцировать развитие делирия у психически больных

№ п/п	Класс психотропных средств	Препарат
1	Антипсихотики	Хлорпромазин Левомепромазин Тиоридазин Перициазин Трифлуоперазин Алимемазин Клозапин Оланзапин
2	Анксиолитики	Бензодиазепины Гидроксизин
3	Антидепрессанты	<i>Трициклические антидепрессанты:</i> имипрамин кломипрамин амитриптилин <i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина:</i> флуоксетин сертралин пароксетин циталопрам
4	Нормотимики	Соли лития Карбамазепин Соли вальпроевой кислоты Ламотриджин
5	Антипаркинсонические корректоры	Тригексифенидил Бипериден
6	Антиконвульсанты	Барбитураты, фенитоин

вирусной инфекцией необходимо с осторожностью подходить к назначению психотропных средств, снижая порог судорожной активности. К таким препаратам относятся антипсихотики первого поколения хлорпромазин и перициазин [31]. Проведенное сравнительное исследование показало, что клозапин, тиоридазин, хлорпромазин и галоперидол приводят к более высокому риску развития судорожного синдрома по сравнению с рисперидоном, а наиболее безопасным в этом плане препаратом является арипипразол [87]. Имеются сообщения, что антидепрессанты бупропион, кломипрамин и мапротилин могут оказывать проконвульсивное действие и провоцировать развитие судорожных припадков [88].

## Заключение

Как показала клиническая практика, пациенты с психическими расстройствами по ряду причин являются наиболее уязвимой группой населения при заражении COVID-19 и имеют повышенный риск более тяжелого течения заболевания. Ведение этих пациентов предусматривает применение различных лекарственных средств для лечения одновременно как коронавирусной инфекции и возникающих осложнений, так и основного психического расстройства. Поскольку в случае заболевания коронавирусной инфекцией психофармакотерапия проводится у пациентов с сопутствующей соматической и неврологи-



ческой патологией, важно учитывать соматотропные и нейротропные эффекты применяемых психотропных препаратов, определяющие риск развития тех или побочных эффектов и осложнений.

При назначении психотропных средств в период активной терапии COVID-19 необходимо выбирать препараты с минимально выраженными побочными эффектами, учитывать риск возможных неблагоприятных лекарственных взаимодействий, влияние на соматическое состояние пациентов и при возможности корректировать дозировки в сторону их снижения. В период проведения комбинированной

терапии рекомендуется тщательно контролировать соматическое состояние больных, данных ЭКГ и лабораторных показателей. В остром периоде заболевания следует отказаться от назначения высоких доз бензодиазепинов, ТАД, карбамазепина, солей лития и клозапина. Более безопасными препаратами являются СИОЗС, СИОЗСН и антипсихотики второго поколения арипипразол, оланзапин, рисперидон. Возобновлять психофармакотерапию в полном объеме рекомендуется после устранения острых симптомов COVID-19 с нормализацией температуры тела, функции дыхания и лабораторных показателей.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). Симптомы, диагностика, лечение // BMJ Best Practice. – 2020, December. – Vol. 21. – 282 p.
2. Fagiolini A., Cuomo A., Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy // J Clin Psychiatry. – 2020. – No. 81. – P. 1–2.
3. Sartorius N. Comorbidity of mental and physical diseases: a main challenge for medicine of the 21st century // Shanghai Arch Psychiatry. – 2013. – Vol. 25. – P. 68–69.
4. Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – P. 171–176.
5. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (5). – С. 7–15.
6. Ostuzzi G., Papola D., Gastaldon Ch. et al. Safety of psychotropic medications in people with COVID-19: evidence review and practical recommendations // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18. – P. 291.
7. Bilbul M., Papparone P., Kim A. et al. Psychopharmacology of COVID-19 // Psychosomatics. – 2020. – Vol. 61. – P. 411–427.
8. Menta P., VcAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm and immunosuppression // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1033–1034.
9. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // Science. – 2020. – Vol. 368. – P. 473–474.
10. Griffin C.E., Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects // Ochsner J. – 2013. – Vol. 13 (2). – P. 214–223.
11. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up // Curr Opin Crit Care. – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 45–51.
12. Sun G.Q., Zhang L., Zhang L.N. et al. Benzodiazepines or related drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Int J Geriatr Psychiatry. – 2019. – Vol. 34 (4). – P. 513–512.
13. Stein D.J. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review // World J Biol Psychiatry. – 2018. – Vol. 19, suppl. 1. – P. 46–52.
14. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Peckham A.M. Drug–drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // CNS Spectrums. – 2018, June. – Vol. 24 (3) – P. 287–312. – DOI: 10.1017/S109285291800113X
15. Liverpool Drug Interaction Group // Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. – 2020, 9 April. – Available at: [https://www.mco-panacea.ru/ckeditor\\_assets/attachments/176/22\\_Covid\\_Therapy\\_Interaction\\_SHORT\\_3-20-2020.pdf](https://www.mco-panacea.ru/ckeditor_assets/attachments/176/22_Covid_Therapy_Interaction_SHORT_3-20-2020.pdf) [accessed April 20, 2020].
16. U.S. Food and Drug Administration. 19 December 2019. – Available at: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief-fda-brief-fda-requires-new-warnings-gabapentinoids-about-risk-respiratory-depression> [accessed March 24, 2020].
17. Schneider-Thoma J., Efthimiou O., Bighelli I. et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: asystematic review and meta-analysis // Lancet Psychiatry. – 2019. – Vol. 6 (9). – P. 753–765.
18. Wang M.T., Tsai C.L., Lin C.W. et al. Association between antipsychotic agents and risk of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (3). – P. 252–260.
19. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up // Curr Opin Crit Care. – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 45–51.
20. Torbic H., Duggal A. Antipsychotics, delirium, and acute respiratory distress syndrome: What is the link? // Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 38 (4). – P. 462–469.
21. Chan H.Y., Lai C.L., Lin Y.C. et al. Is Antipsychotic treatment associated with risk of pneumonia in people with serious mental illness? The roles of severity of psychiatric symptoms and global functioning // J Clin Psychopharmacol. – 2019, Sep/Oct. – Vol. 39 (5). – P. 434–440.
22. Bazire S. Drug interaction // Psychotropic Drug Directory (The professionals pocket handbook and aide memoire). – Quay Books Division. – 2002. – P. 233–235.
1. Koronavirusnaya bolezni' 2019 (SOVID-19). Simptomy, diagnostika, lechenie // BMJ Best Practice. – 2020, December. – Vol. 21. – 282 p.
2. Fagiolini A., Cuomo A., Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy // J Clin Psychiatry. – 2020. – No. 81. – P. 1–2.
3. Sartorius N. Comorbidity of mental and physical diseases: a main challenge for medicine of the 21st century // Shanghai Arch Psychiatry. – 2013. – Vol. 25. – P. 68–69.
4. Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – P. 171–176.
5. Mosolov S.N. Problemy psikhicheskogo zdorov'ya v usloviyakh pandemii COVID-19 // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – № 120 (5). – S. 7–15.
6. Ostuzzi G., Papola D., Gastaldon Ch. et al. Safety of psychotropic medications in people with COVID-19: evidence review and practical recommendations // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18. – P. 291.
7. Bilbul M., Papparone P., Kim A. et al. Psychopharmacology of COVID-19 // Psychosomatics. – 2020. – Vol. 61. – P. 411–427.
8. Menta P., VcAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm and immunosuppression // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1033–1034.
9. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // Science. – 2020. – Vol. 368. – P. 473–474.
10. Griffin C.E., Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects // Ochsner J. – 2013. – Vol. 13 (2). – P. 214–223.
11. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up // Curr Opin Crit Care. – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 45–51.
12. Sun G.Q., Zhang L., Zhang L.N. et al. Benzodiazepines or related drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Int J Geriatr Psychiatry. – 2019. – Vol. 34 (4). – P. 513–512.
13. Stein D.J. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review // World J Biol Psychiatry. – 2018. – Vol. 19, suppl. 1. – P. 46–52.
14. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Peckham A.M. Drug–drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // CNS Spectrums. – 2018, June. – Vol. 24 (3) – P. 287–312. – DOI: 10.1017/S109285291800113X
15. Liverpool Drug Interaction Group // Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. – 2020, 9 April. – Available at: [https://www.mco-panacea.ru/ckeditor\\_assets/attachments/176/22\\_Covid\\_Therapy\\_Interaction\\_SHORT\\_3-20-2020.pdf](https://www.mco-panacea.ru/ckeditor_assets/attachments/176/22_Covid_Therapy_Interaction_SHORT_3-20-2020.pdf) [accessed April 20, 2020].
16. U.S. Food and Drug Administration. 19 December 2019. – Available at: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief-fda-brief-fda-requires-new-warnings-gabapentinoids-about-risk-respiratory-depression> [accessed March 24, 2020].
17. Schneider-Thoma J., Efthimiou O., Bighelli I. et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: asystematic review and meta-analysis // Lancet Psychiatry. – 2019. – Vol. 6 (9). – P. 753–765.
18. Wang M.T., Tsai C.L., Lin C.W. et al. Association between antipsychotic agents and risk of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (3). – P. 252–260.
19. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up // Curr Opin Crit Care. – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 45–51.
20. Torbic H., Duggal A. Antipsychotics, delirium, and acute respiratory distress syndrome: What is the link? // Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 38 (4). – P. 462–469.
21. Chan H.Y., Lai C.L., Lin Y.C. et al. Is Antipsychotic treatment associated with risk of pneumonia in people with serious mental illness? The roles of severity of psychiatric symptoms and global functioning // J Clin Psychopharmacol. – 2019, Sep/Oct. – Vol. 39 (5). – P. 434–440.
22. Bazire S. Drug interaction // Psychotropic Drug Directory (The professionals pocket handbook and aide memoire). – Quay Books Division. – 2002. – P. 233–235.

23. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. IV / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Эко, 2003. – 956 с.
24. Pollok J., van Agteren J.E., Carson-Chahhoud K.V. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 12 (12). – DOI: 10.1002/14651858.CD012346.pub2
25. Vozoris N.T., Wang X., Austin P.C. et al. Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52 (1). – P. 1–10.
26. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin Res Cardiol.* – 2020. – Vol. 109. – P. 531–538.
27. Liu P.P., Blet A., Smyth D. et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142 (1). – P. 68–78.
28. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B. et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141 (23). – P. 1903–1914.
29. Prasitlumkum N., Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C. et al. Incidence of myocardial injury in COVID-19-infected patients: a systematic review and meta-analysis. – 2020. – Vol. 8 (4). – P. 40.
30. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
31. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 207 с.
32. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1988. – 265 с.
33. Спивак Л. И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакотерапии. – Л.: Медицина, 1988. – 168 с.
34. Dragioti E., Solmi M., Favaro A. et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (12). – P. 1241–1255.
35. Ostuzzi G., Turrini G., Gastaldon C. et al. Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 34 (2). – P. 65–75.
36. Papola D., Ostuzzi G., Gastaldon C. et al. Antipsychotic use and risk of lifethreatening medical events: umbrella review of observational studies // *Acta Psychiatr Scand.* – 2019. – Vol. 140 (3). – P. 227–43.
37. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13 (2). – P. 128–132.
38. Warner J., Barnes T., Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93 (4). – P. 311–313.
39. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1774–1782.
40. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–60.
41. Дробизhev M.D. Кardiologicheskie aspekty problemy perenosimosti i bezopasnosti neuroleptika // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2004. – № 2. – С. 60–68.
42. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi. B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci.* – 1978. – Vol. 67 (2). – P. 155–157.
43. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M. et al. QT prolongation, torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update // *Psychosomatics.* – 2018. – Vol. 59. – P. 105–122.
44. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1048–1052.
45. Stahl S. M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – 601 p.
46. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) – Вып. VIII / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Видокс, 2007. – 975 с.
47. Mehta N., Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: a complete review // *Clin Cardiol.* – 2017. – Vol. 40 (12). – P. 1363–1367.
48. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
49. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am J Hematol.* – 2020. – Vol. 95. – P. 834–847.
50. Bhattacharjee S., Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: A systematic review // *SN Compr Clin Med.* – 2020. – Vol. 19. – P. 1–11.
51. Каплан Г.И., Седок Б.Дж. Клиническая психиатрия. – Т. 2. – М.: Медицина, 1994. – С. 166–167.
52. Dragioti E., Solmi M., Favaro A. et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (12). – P. 1241–1255.
53. Kunutsor S.K., Seidu S., Khunti K. Depression, antidepressant use, and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis of published observational evidence // *Ann Med.* – 2018. – Vol. 50 (6). – P. 529–537.
54. Levin G.M., de Vane C.L. A review of cyclic antidepressant-induced blood dyscrasias // *Ann Pharmacother.* – 1992. – Vol. 26 (3). – P. 378–383.
55. Dzhahini O., Singh N., Taylor D., Haddad P.M. Antipsychotic drug use and pneumonia: systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 32 (11). – P. 1167–1168.
23. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vyp. IV / pod red. A.G. Chuchalina. – M.: Ekho, 2003. – 956 s.
24. Pollok J., van Agteren J.E., Carson-Chahhoud K.V. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 12 (12). – DOI: 10.1002/14651858.CD012346.pub2
25. Vozoris N.T., Wang X., Austin P.C. et al. Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52 (1). – P. 1–10.
26. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin Res Cardiol.* – 2020. – Vol. 109. – P. 531–538.
27. Liu P.P., Blet A., Smyth D. et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142 (1). – P. 68–78.
28. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B. et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141 (23). – P. 1903–1914.
29. Prasitlumkum N., Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C. et al. Incidence of myocardial injury in COVID-19-infected patients: a systematic review and meta-analysis. – 2020. – Vol. 8 (4). – P. 40.
30. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 288 s.
31. Malin D.I. Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv. – M.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 207 s.
32. Raiskii V.A. Psikhotropnye sredstva v klinike vnutrennikh boleznei. – M.: Meditsina, 1988. – 265 s.
33. Spivak L. I., Raiskii V.A., Vilenskii B.S. Oslozhneniya psikhofarmakoterapii. – L.: Meditsina, 1988. – 168 s.
34. Dragioti E., Solmi M., Favaro A. et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (12). – P. 1241–1255.
35. Ostuzzi G., Turrini G., Gastaldon C. et al. Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 34 (2). – P. 65–75.
36. Papola D., Ostuzzi G., Gastaldon C. et al. Antipsychotic use and risk of lifethreatening medical events: umbrella review of observational studies // *Acta Psychiatr Scand.* – 2019. – Vol. 140 (3). – P. 227–43.
37. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13 (2). – P. 128–132.
38. Warner J., Barnes T., Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93 (4). – P. 311–313.
39. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1774–1782.
40. Mosolov S.N., Kapiletti S.G., Tsukarzi E.E. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod. red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 11–60.*
41. Drobizhev M.D. Kardiologicheskie aspekty problemy perenosimosti i bezopasnosti neuroleptika // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2004. – № 2. – С. 60–68.
42. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi. B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci.* – 1978. – Vol. 67 (2). – P. 155–157.
43. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M. et al. QT prolongation, torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update // *Psychosomatics.* – 2018. – Vol. 59. – P. 105–122.
44. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1048–1052.
45. Stahl S. M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – 601 p.
46. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) – Vyp. VIII / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – M.: Vidoks, 2007. – 975 s.
47. Mehta N., Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: a complete review // *Clin Cardiol.* – 2017. – Vol. 40 (12). – P. 1363–1367.
48. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
49. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am J Hematol.* – 2020. – Vol. 95. – P. 834–847.
50. Bhattacharjee S., Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: A systematic review // *SN Compr Clin Med.* – 2020. – Vol. 19. – P. 1–11.
51. Kaplan G.I., Sedok B.Dzh. Klinicheskaya psikiatriya. – T. 2. – M.: Meditsina, 1994. – S. 166–167.
52. Dragioti E., Solmi M., Favaro A. et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (12). – P. 1241–1255.
53. Kunutsor S.K., Seidu S., Khunti K. Depression, antidepressant use, and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis of published observational evidence // *Ann Med.* – 2018. – Vol. 50 (6). – P. 529–537.
54. Levin G.M., de Vane C.L. A review of cyclic antidepressant-induced blood dyscrasias // *Ann Pharmacother.* – 1992. – Vol. 26 (3). – P. 378–383.
55. Dzhahini O., Singh N., Taylor D., Haddad P.M. Antipsychotic drug use and pneumonia: systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 32 (11). – P. 1167–1168.



56. Lieberman J.A. Maximizing clozapine therapy: managing side effects // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, suppl. 3. – P. 38–43.
57. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: A clinical review of adverse effects and management // *Ann Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 15. – P. 33–48.
58. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XIII / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Видокс, 2012. – 968 с.
59. Jönsson A.K., Schill J., Olsson H. et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: a review of current evidence // *CNS Drugs*. – 2018. – Vol. 32 (1). – P. 47–64.
60. Lin L., Wang X., Ren J. et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis // *BMJ Open*. – 2020, Nov. – Vol. 10. – P. 1–12.
61. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2 // *J Am Soc Nephrol*. – 2020, May. – Vol. 5. – P. 1683–1687.
62. Li G., Yang Y., Gao D. et al. Is liver involvement overestimated in COVID-19 patients? A meta-analysis // *Int J Med Sci*. – 2021. – Vol. 18 (5). – P. 1285–1296.
63. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: the current evidence // *United European Gastroenterol J*. – 2020, Jun. – Vol. 8 (5). – P. 509–519.
64. Telles-Correia D., Barbosa A., Cortez-Pinto H. et al. Psychotropic drugs and liver disease: a critical review of pharmacokinetics and liver toxicity // *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol. 8. – P. 26–38.
65. Favas T.T., Dev P., Chaurasia R.N. et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions // *Neurol Sci*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1–34.
66. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav Immun*. – 2020. – Vol. 87. – P. 55.
67. Chua T.H., Xu Z., King N.K. Neurological manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Brain Inj*. – 2020. – Vol. 19. – P. 1549–1568.
68. Шмуклер А.Б. Психоневрологические расстройства у пациентов с новой коронавирусной инфекцией как мультидисциплинарная проблема // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 65–73.
69. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // *Thromb Haemost*. – 2020. – Vol. 120. – P. 998–1000.
70. Mao L., Jin H., Wang M. et al: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol*. – 2020. – Vol. 77 (6). – P. 683–690.
71. Karisson I. Drugs That Induce Delirium. *Dement* // *Geriatr Cogn Disord*. – 1999. – No. 10. – P. 412–415.
72. Kogo A. Selective serotonin reuptake inhibitors induced delirium: A case review // *Psychiatra Danubina*. – 2014. – Vol. 26, No. 3. – P. 277–280.
73. Rosen J. et al. Psychiatric admissions due to adverse drug reactions // *Compr Psychiatry*. – 1989. – Vol. 30 (6). – P. 534–539.
74. Danielczyk W., Pohon S., Gershon S. Antipsychotics in the elderly // *Acta Psychiatr Scand*. – 1990. – Vol. 82, suppl. 358. – P. 170–175.
75. Preskorn S.H., Jerkovich G.S. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: Phenomenology, course, risk factors and role of therapeutic drug monitoring // *J Clin Psychopharmacol*. – 1990. – Vol. 10. – P. 88–95.
76. Brown A.S., Rosen J. Lithium induced delirium with therapeutic serum lithium levels: A case report // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 1992. – Vol. 5. – P. 53–55.
77. Aldred D.P. Avoid benzodiazepines and opioids in people at risk of delirium // *Evidence-Based Nursing*. – 2011, Jul. – Vol. 14 (3). – P. 75–76.
78. Мосолов С.Н. Осложнения при сочетании применении солей лития с нейролептиками у больных эндогенными психозами // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 1983. – Т. 83, № 3. – С. 115–121.
79. Carter G., Dawson A., Lopert R. Drug-induced delirium (incidence, management and prevention) // *Drug Safety*. – 1996, Oct. – Vol. 15 (4). – P. 291–301.
80. Karisson I. Drugs that induce delirium. *Dement* // *Geriatr Cogn Disord*. – 1999. – No. 10. – P. 412–415.
81. Alagiakrishnan K., Wiens C.A. An approach to drug induced delirium in elderly // *Postgrad Med J*. – 2004. – Vol. 80. – P. 388–393.
82. Liptzin B. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13. – P. 1100–1106.
83. Sampson E.L. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2007. – Vol. 22. – P. 343–349.
84. Chakraborty D., Tampi D., Tampi R. Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients // *Am J Alztimers Dis Other Dement*. – 2015. – Vol. 30, No. 2. – P. 119–129.
85. Sultan S. Assessment of role of preoperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in elderly // *Saudi J Anaesth*. – 2010. – No. 4. – P. 169–173.
86. Wu Y.C., Tseng P.T., Tu Y.K. et al. Association of delirium response and safety of pharmacological interventions for the management and prevention of delirium: a network meta-analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (5). – P. 526–535.
87. Wu C.S., Wang S.C., Yeh I.J., Liu S.K. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77. – P. 573–579.
88. Johannessen L.C., Henning O., Johannessen S.I. Proconvulsant effects of antidepressants – what is the current evidence? // *Epilepsy Behav*. – 2016. – Vol. 61. – P. 287–291.
56. Lieberman J.A. Maximizing clozapine therapy: managing side effects // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, suppl. 3. – P. 38–43.
57. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: A clinical review of adverse effects and management // *Ann Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 15. – P. 33–48.
58. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XIII / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Видокс, 2012. – 968 с.
59. Jönsson A.K., Schill J., Olsson H. et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: a review of current evidence // *CNS Drugs*. – 2018. – Vol. 32 (1). – P. 47–64.
60. Lin L., Wang X., Ren J. et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis // *BMJ Open*. – 2020, Nov. – Vol. 10. – P. 1–12.
61. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2 // *J Am Soc Nephrol*. – 2020, May. – Vol. 5. – P. 1683–1687.
62. Li G., Yang Y., Gao D. et al. Is liver involvement overestimated in COVID-19 patients? A meta-analysis // *Int J Med Sci*. – 2021. – Vol. 18 (5). – P. 1285–1296.
63. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: the current evidence // *United European Gastroenterol J*. – 2020, Jun. – Vol. 8 (5). – P. 509–519.
64. Telles-Correia D., Barbosa A., Cortez-Pinto H. et al. Psychotropic drugs and liver disease: a critical review of pharmacokinetics and liver toxicity // *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol. 8. – P. 26–38.
65. Favas T.T., Dev P., Chaurasia R.N. et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions // *Neurol Sci*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1–34.
66. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav Immun*. – 2020. – Vol. 87. – P. 55.
67. Chua T.H., Xu Z., King N.K. Neurological manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Brain Inj*. – 2020. – Vol. 19. – P. 1549–1568.
68. Шмуклер А.Б. Психоневрологические расстройства у пациентов с новой коронавирусной инфекцией как мультидисциплинарная проблема // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 65–73.
69. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // *Thromb Haemost*. – 2020. – Vol. 120. – P. 998–1000.
70. Mao L., Jin H., Wang M. et al: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol*. – 2020. – Vol. 77 (6). – P. 683–690.
71. Karisson I. Drugs That Induce Delirium. *Dement* // *Geriatr Cogn Disord*. – 1999. – No. 10. – P. 412–415.
72. Kogo A. Selective serotonin reuptake inhibitors induced delirium: A case review // *Psychiatra Danubina*. – 2014. – Vol. 26, No. 3. – P. 277–280.
73. Rosen J. et al. Psychiatric admissions due to adverse drug reactions // *Compr Psychiatry*. – 1989. – Vol. 30 (6). – P. 534–539.
74. Danielczyk W., Pohon S., Gershon S. Antipsychotics in the elderly // *Acta Psychiatr Scand*. – 1990. – Vol. 82, suppl. 358. – P. 170–175.
75. Preskorn S.H., Jerkovich G.S. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: Phenomenology, course, risk factors and role of therapeutic drug monitoring // *J Clin Psychopharmacol*. – 1990. – Vol. 10. – P. 88–95.
76. Brown A.S., Rosen J. Lithium induced delirium with therapeutic serum lithium levels: A case report // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 1992. – Vol. 5. – P. 53–55.
77. Aldred D.P. Avoid benzodiazepines and opioids in people at risk of delirium // *Evidence-Based Nursing*. – 2011, Jul. – Vol. 14 (3). – P. 75–76.
78. Mosolov S.N. Oslozheniya pri sochetannom primenenii solei litiya s neuroleptikami u bolnykh endogennymi psikhozami // *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1983. – Т. 83, № 3. – С. 115–121.
79. Carter G., Dawson A., Lopert R. Drug-induced delirium (incidence, management and prevention) // *Drug Safety*. – 1996, Oct. – Vol. 15 (4). – P. 291–301.
80. Karisson I. Drugs that induce delirium. *Dement* // *Geriatr Cogn Disord*. – 1999. – No. 10. – P. 412–415.
81. Alagiakrishnan K., Wiens C.A. An approach to drug induced delirium in elderly // *Postgrad Med J*. – 2004. – Vol. 80. – P. 388–393.
82. Liptzin B. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13. – P. 1100–1106.
83. Sampson E.L. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2007. – Vol. 22. – P. 343–349.
84. Chakraborty D., Tampi D., Tampi R. Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients // *Am J Alztimers Dis Other Dement*. – 2015. – Vol. 30, No. 2. – P. 119–129.
85. Sultan S. Assessment of role of preoperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in elderly // *Saudi J Anaesth*. – 2010. – No. 4. – P. 169–173.
86. Wu Y.C., Tseng P.T., Tu Y.K. et al. Association of delirium response and safety of pharmacological interventions for the management and prevention of delirium: a network meta-analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (5). – P. 526–535.
87. Wu C.S., Wang S.C., Yeh I.J., Liu S.K. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77. – P. 573–579.
88. Johannessen L.C., Henning O., Johannessen S.I. Proconvulsant effects of antidepressants – what is the current evidence? // *Epilepsy Behav*. – 2016. – Vol. 61. – P. 287–291.

# Влияние луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией: систематический обзор доказательных исследований препарата

**Е.В. Оленева**

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

## **РЕЗЮМЕ**

В статье выполнен краткий обзор современных представлений о месте когнитивных нарушений в структуре шизофренического процесса, а также о роли атипичных антипсихотиков в вопросе их коррекции. Освещены наиболее важные результаты ряда клинических исследований, посвященных вопросу влияния луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией, и обобщены данные (систематический обзор) двух рандомизированных клинических исследований. Анализ всех данных убедительно продемонстрировал способность луразидона достоверно непосредственно улучшать не только выполнение пациентами когнитивных тестов, но и их личностное и социальное функционирование по сравнению как с плацебо, так и с другими атипичными антипсихотиками (зипрасидон и кветиапин XR).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, когнитивное функционирование, когнитивные нарушения, клинические исследования, луразидон, зипрасидон, кветиапин XR

**КОНТАКТ:** k\_oleneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3832-2502>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Оленева Е.В. Влияние луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией: систематический обзор доказательных исследований препарата // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 23–33. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.74.13.004

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** эта работа была выполнена при спонсорской поддержке Анжеллини Фарма Рус ООО.

---

## Influence of Lurasidone on Cognitive Functioning of Schizophrenia Patients: A Systematic Review of the Evidences

**E.V. Oleneva**

*Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

## **SUMMARY:**

The article provides a brief overview of the state-of-art view on the place of cognitive impairments in the structure of the schizophrenic process and the therapeutic potential of atypical antipsychotics in its correction. The most important results of a number of clinical studies assessed the effect of lurasidone on the cognitive functioning in schizophrenic patients are highlighted, and the data of two randomized clinical trials were summarized in systematic manner. The analysis of all available data convincingly demonstrated the ability of lurasidone to significantly improve directly not only patient performance in cognitive tests, but also their personal and social functioning both in comparison with placebo and with active comparators (ziprasidone and quetiapine XR).

**KEY WORDS:** schizophrenia; cognitive performance; cognitive impairment; clinical trials; lurasidone; ziprasidone; quetiapine XR

**CONTACTS:** k\_oleneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3832-2502>

**CITATION:** Oleneva E.V. Influence of Lurasidone on Cognitive Functioning of Schizophrenia Patients: A Systematic Review of the Evidences // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 1. – P. 23–33. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.74.13.004 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** this work was carried out with a sponsorship from Angelini Pharma Rus LLC.

## Введение

В последние годы фокус представлений об эффективности оказания психиатрической помощи больным шизофренией все больше смещается от изначальной «болезненной» модели восстановления, исчерпываемой купированием собственно симптомов заболевания и дальнейшей профилактикой последующих рецидивов, в сторону «реабилитационной» модели, предполагающей помимо устранения непосредственных клинических проявлений заболевания еще и восстановление социального функционирования, а также приемлемого уровня жизни [1, 2]. При этом, несмотря на то что психотические симптомы при шизофрении наиболее заметны и показательны, с экономической точки зрения самой дорогостоящей проблемой, как правило, является именно снижение уровня функционирования пациентов, которое может приводить к значительно большему материальным затратам, чем те, которые связаны с лечением психотического расстройства, включая траты на медикаментозное лечение и госпитализации [3].

## Когнитивная дисфункция при шизофрении

Деадаптация в повседневной жизни у больных шизофренией охватывает такие важные области, как самообслуживание, креативность и социальное функционирование [4]. При этом она является результатом сочетанного воздействия множества отдельных факторов [3] (рис. 1), что обуславливает необходимость продуманного и дифференцированного подхода к вопросу ее практической минимизации.

Одним из ключевых предикторов, определяющих плохой функциональный исход у больных шизофренией, по мнению ряда авторов [2, 3], является когнитивный дефицит, который обнаруживают, по разным данным, до 94 % больных шизофренией [5]. В последнее время когнитивные нарушения рассмат-

ривают как третью ключевую группу симптомов при шизофрении наряду с продуктивной и негативной симптоматикой [6, 7], причем часть исследователей придает данным нарушениям крайне важное, если не решающее значение в развитии социальной дезадаптации [8]. Считается, что социальное функционирование в большей степени зависит от когнитивных возможностей, чем от продуктивной и даже негативной симптоматики [9–12].

На сегодняшний день существует множество методик, цель которых – оценка общего уровня когнитивного функционирования пациента, а также выявление спектра и выраженности имеющихся расстройств. Часть из них, основанная на качественном анализе наблюдаемых когнитивных проявлений, позволяет выявить специфику нарушений и их взаимосвязь, тогда как количественный анализ, лежащий в основе других, дает возможность установить нарушения отдельных функций и степень их выраженности. Применяемые для нейрокогнитивного обследования методики различаются по способу получения информации: на сегодняшний день выделяют методики, основанные на решении пациентом определенных задач (MCCB, BACS, CogState и др.), практическом выполнении ряда действий/заданий, по большей части касающихся социальной когниции (UPSA, TABS, SSPA и др.), а также базирующиеся на интервью самого пациента или лиц из его ближайшего окружения (SCoRS, CGI-CogS, CogFu) [9].

В частности, батарея тестов Matrics Consensus Cognitive Battery (MCCB), предназначенная для оценки когнитивных эффектов лечения в клинических исследованиях пациентов с шизофренией, была разработана в рамках программы «Исследования по измерению и лечению для улучшения когнитивных функций при шизофрении» (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)) Национального института здоровья США. Из более чем 90 номинированных на включение в нее нейропсихологических методик в окончательную версию были выбраны 10: TMT-A, шифровка цифр из шкалы BACS, тест заучивания списка слов Хопкинса, субтест на объем пространственной памяти из шкалы памяти Векслера, тест «Буква – число», субтест «Лабиринты шкалы NAB», краткий тест на зрительно-пространственное научение, семантическая вербальная беглость, субшкала «Управление эмоциями шкалы эмоционального интеллекта MSCEI», тест непрерывной деятельности [13, 14]. В многочисленных дальнейших валидационных исследованиях MCCB продемонстрировал отличную надежность и значительные корреляции с показателями социального функционирования и адаптации [15, 16]. Шкала оценки когнитивных способностей при шизофрении SCoRS представляет собой шкалу клинической оценки из 20 пунктов, заполняемую по результатам интервью с пациентом, с помощью которой оценивают когнитивный дефицит и степень, в которой этот дефицит ухудшает повседневное функционирование пациента [17]. Батарея тестов CogState позволяет оценить такие параметры когнитивного функционирования пациентов, как скорость психомоторных реакций и обработки данных,



внимание/бдительность, вербальное и визуальное обучение, рабочую память, аргументацию и проблемно-решающее поведение, а также способность к социальному познанию [18, 19].

По данным многочисленных исследований, у больных шизофренией наблюдаются нарушения исполнительских функций, речевых навыков, скорости обработки информации, а также внимания [20, 21]. Также страдают вербальная и пространственная память, имеет место несостоятельность слухового и зрительного гнозиса [22, 23]. При этом имеющиеся нарушения при формальной неспецифичности и гетерогенности формируют довольно устойчивую систему, детерминированную нейробиологически, которая в той или иной степени подвержена динамическим изменениям в зависимости от варианта течения заболевания [24, 25]. В частности, было установлено, что острый период болезни с условно благоприятным прогнозом характеризуется большей диффузностью когнитивных расстройств, а их редукция по мере выхода в ремиссию отличается лучшим качеством и большим объемом; при неблагоприятном течении заболевания проявления когнитивного дефицита менее разнообразны, однако возможные позитивные сдвиги носят больше парциальный характер и отличаются меньшей интенсивностью [26]. При этом все когнитивные нарушения являются в значительной степени независимыми от продуктивной и несколько менее – от негативной симптоматики [27, 28]. Более того, как правило, начальные проявления когнитивного дефицита можно выделить еще в доманифестный период болезни [29, 30].

Нужно отметить, что концепция относительной обособленности когнитивных нарушений при шизофрении находит свое отражение в том числе и в структуре пятифакторной дименсиональной модели, в рамках которой симптомы, в той или иной мере связанные с когнитивным функционированием пациента, образуют отдельный фактор [31, 32]. Тем не менее полностью отделить когнитивные нарушения от прочих проявлений шизофренического процесса не представляется возможным – в частности, в ряде работ были выявлены достоверные корреляции между нарушением функции внимания и вербальной памяти и остротой психоза, выраженностью продуктивной (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики, а также наличием экстрапирамидных симптомов [33, 34]. Кроме того, наличие экстрапирамидной и негативной симптоматики было тесно взаимосвязано с нарушением исполнительских, моторных и речевых функций [33, 35, 36].

## **Возможности коррекции когнитивных нарушений при шизофрении с помощью антипсихотиков**

Если первоначально в литературе широко обсуждалась сама возможность коррекции когнитивных нарушений при шизофрении [37, 38], то в последнее время все больше внимания уделяется поиску конкретных путей реализации этой задачи, включая различные методы нейрокогнитивных тренингов

и психосоциальной адаптации и применение антипсихотиков с прокогнитивным эффектом.

Отметим, что полученные ранее результаты нейрорепсихологического тестирования больных шизофренией в процессе терапии антипсихотиками первого поколения (АПП) показывали во многом противоречивые результаты. Так, по данным одних авторов, нейролептики улучшали выполнение нейрорепсихологических тестов параллельно с редукцией психотической симптоматики [39, 40], другие исследователи фиксировали ухудшение некоторых когнитивных функций на фоне их приема [41], третьи сообщали об отсутствии значимых изменений [42]. Более того, ряд исследователей считает, что традиционные нейролептики способны привести к ухудшению когнитивного функционирования благодаря наличию ряда дополнительных факторов, таких как высокая антидофаминергическая активность АПП, экстрапирамидные расстройства и антихолинергические свойства корректоров [33, 43, 44].

В свете вышеизложенного такие механизмы действия ряда антипсихотиков второго поколения (АВП), как парциальный агонизм в отношении серотониновых рецепторов 1А-типа (5-НТ<sub>1А</sub>) [45] и способность ингибировать обратный захват серотонина/норадреналина, по данным экспериментальных исследований, ассоциируются с положительным влиянием на параметры памяти и внимания [46]. Кроме того, антагонизм АВП к 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторам может влиять на выраженность когнитивных нарушений не только непосредственно, но и косвенно, за счет минимизации экстрапирамидных побочных эффектов и возможного положительного влияния на негативную симптоматику [33].

Тем не менее надежды, первоначально возлагаемые на АВП, по мнению ряда авторов, также оказались не вполне оправданными – в первую очередь по причине незначительности их влияния на выявляемые когнитивные нарушения, а также неотделимости части наблюдаемых результатов от ожидаемых эффектов простого повторения тестов [47, 48]. Более того, непрерывная антипсихотическая терапия заведомо приводит к улучшению исполнительных функций, зрительной и вербальной памяти вне зависимости от их класса, а АВП не вызывают более существенного улучшения когнитивных функций по сравнению с АПП [49, 50], тогда как нередко встречающаяся в случае АВП антипсихотическая полипрагмазия ассоциирована с еще более плохими когнитивными показателями по сравнению с монотерапией [51].

С учетом всех вышеупомянутых сомнений отечественными авторами был предложен алгоритм дифференцированной антипсихотической терапии, первично ориентированный не столько на особенности применяемых антипсихотиков, сколько на характер когнитивного дефицита [52]. Согласно ему, когнитивные нарушения были разделены на категории в зависимости от характера их взаимоотношений с другими психопатологическими феноменами шизофрении и скорости их редукции в процессе терапии различными антипсихотиками. Так, когнитивные нарушения, включающие исполнительскую функцию, вербальную ассоциативную продуктивность,



заучивание, параметры зрительной памяти (аккуратность и точность воспроизведения рисунка), стратегию категориального мышления, в большей степени редуцируются при терапии АВП, а ожидать регресса нарушений, например, исполнительской функции, зрительной и слухоречевой памяти можно только спустя 6–9 месяцев непрерывной терапии.

Другие авторы считают доказанным положительное влияние отдельных АВП на когнитивное функционирование, в том числе и по результатам метаанализов [53, 54]. Однако этот эффект, как правило, затрагивает лишь какую-то часть наблюдаемого когнитивного дефицита, причем единства мнений не наблюдается даже в отношении действия одного и того же препарата. В частности, в ряде исследований было выявлено положительное влияние клозапина и оланзапина на беглость речи и относительное ухудшение вербальной рабочей памяти при приеме этих препаратов [53], тогда как в других исследованиях установлено, что оланзапин слухоречевую и зрительную память преимущественно улучшал [55].

Тем не менее, поскольку большинство авторов в целом не отрицает наличие у АВП возможности в той или иной мере корригировать когнитивный дефицит у больных шизофренией, фокус дискуссии автоматически смещается в сторону анализа их сравнительной эффективности, данные по которой также характеризуются значительной противоречивостью. Так, по результатам метаанализа девяти исследований было установлено более выраженное влияние на глобальный когнитивный балл (усредненную величину зафиксированных когнитивных изменений по всем исследуемым доменам) кветиапина, оланзапина и рисперидона по сравнению с амисульпридом ( $p < 0,05$ ) и галоперидолом ( $p < 0,05$ ) [54]. По данным тех же авторов, зипрасидон оказывал лучший эффект на память, чем амисульприд (средняя мощность эффекта 0,28 [в диапазоне 0,02–0,54]) ( $p < 0,05$ ) и галоперидол (0,32 [0,09–0,55]) ( $p < 0,05$ ), а кветиапин был лучше других препаратов ( $p < 0,001$ ) по коррекции скорости внимания и обработки заданий; за ним следовали зипрасидон ( $p < 0,05$ ) и оланзапин ( $p < 0,05$ ). Также влияние кветиапина, рисперидона и оланзапина на исполнительные функции достоверно превосходило воздействие амисульприда ( $p < 0,05$ ). При этом отметим, что корректность прямого сравнения прокогнитивного действия АВП с галоперидолом в рамках большинства рассматриваемых исследований вызывает определенные вопросы, поскольку зафиксированные различия могут в большей степени объясняться различием профилей побочного действия препаратов, нежели их истинной способностью влиять на когнитивный дефицит.

В другом независимом исследовании CATIE в результате 18 месяцев терапии превосходящее влияние на нейркогнитивный дефицит по сравнению с оланзапином и рисперидоном внезапно обнаружил АПП перфеназин [56]. Столь неожиданный результат авторы связали с рядом методологических факторов, отличающих данное исследование от прочих, в которых было продемонстрировано явное превосходство АВП. Во-первых, исследование CATIE было значительно более масштабным, во-вторых, в каче-

стве представителя АПП в нем использовался препарат, заведомо вызывающий экстрапирамидные нарушения в значительно меньшей степени, чем галоперидол, причем использовался он в относительно невысоких дозах. Данные обстоятельства позволили авторам сделать вывод, что в итогах других исследований, по всей видимости, в первую очередь нашли свое отражение негативные эффекты, связанные с лечением высокими дозами галоперидола, а не специфический прокогнитивный эффект АВП [56]. Еще один обширный метаанализ, в который вошли данные 51 исследования [53], выявил превосходство зипрасидона над оланзапином, клозапином, кветиапином и АПП по влиянию на вербальную рабочую память, и более выраженное действие сертиндола на исполнительную функцию по сравнению с клозапином, оланзапином и зипрасидоном. Примечательно, что АПП были по большей части представлены галоперидолом, что вновь ставит под сомнения результаты сравнения именно с этой категорией препаратов.

Исходя из вышеизложенного можно предположить, что продолжение сравнительных исследований в данной области наиболее рационально было бы переориентировать на сравнение антипсихотиков, заведомо обладающих близким профилем побочных эффектов и сходной рецепторной активностью, что позволило бы получить более убедительные результаты.

## **Анализ влияния луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией в рандомизированных клинических исследованиях**

Луразидон является новым атипичным нейролептиком, который ряд авторов относят к третьему поколению антипсихотиков [57]. Он обладает выраженным аффинитетом к дофаминовым  $D_2$ -, 5-НТ<sub>2A</sub>- и 5-НТ<sub>7</sub>-серотониновым рецепторам, умеренным аффинитетом к  $\alpha_{2a}$ - и  $\alpha_{2c}$ -адренергическим и 5-НТ<sub>1A</sub>-серотонинергическим рецепторам (причем к последним луразидон является частичным агонистом) [58], а также незначительным сродством к  $\alpha_1$ -адренергическим, Н1-гистаминовым и М1-мускариновым ацетилхолиновым рецепторам [59]. Луразидон зарегистрирован в РФ для лечения шизофрении и депрессивных эпизодов биполярного аффективного расстройства I типа в качестве как монотерапии, так и дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты [60].

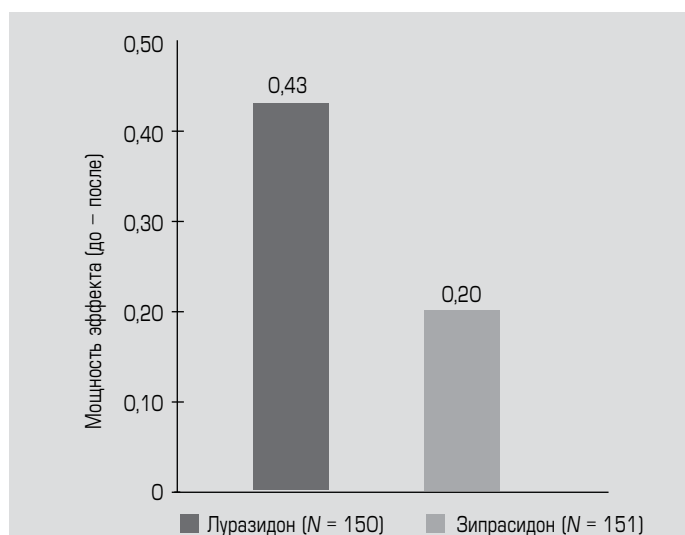
Теоретическим обоснованием для начала изучения возможного влияния луразидона на когнитивные функции у больных шизофренией стали результаты ряда доклинических исследований, проведенных на животных. В частности, у крыс луразидон достоверно предотвращал медикаментозно индуцированные нарушения пространственной памяти [61] и функции распознавания новых объектов [62].

В первое сравнительное двойное рандомизированное клиническое исследование (РКИ), направленное на изучение динамики когнитивных нарушений

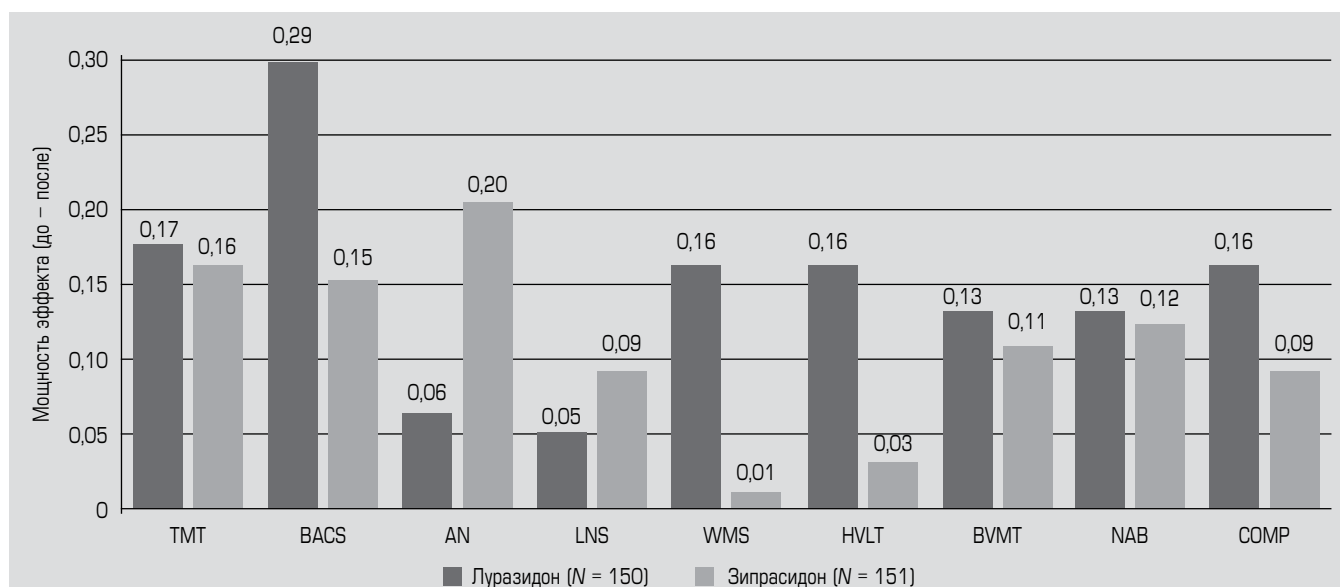
у больных шизофренией при терапии луразидоном или зипрасидоном, был включен 301 амбулаторный пациент, соответствующий критериям DSM-IV для шизофрении или шизоаффективного расстройства и не имеющий истории обострений и госпитализаций за последние три месяца [63]. Продолжительность исследования составила 21 день. После проведения скрининга пациентов случайным образом распределяли в две терапевтические группы, в одной из которых проводили терапию луразидоном в фиксированной суточной дозе 120 мг, а в другой – зипрасидоном в суточной дозе 160 мг. Оценку когнитивного функционирования выполняли в начале исследования и в конце третьей недели с помощью батареи тестов MCCB (исключая MSCEIT и CPT-IP) и SCoRS. Несмотря на то что на момент финальной оценки ни по результатам тестов MCCB, ни по показателям SCoRS между терапевтическими группами достоверных различий выявлено не было, оценка внутригрупповой динамики когнитивных показателей продемонстрировала статистически значимое улучшение по шкале SCoRS ( $t(122) = 3,78, p < 0,001$ ) в группе луразидона, в то время как в группе зипрасидона отмечалась лишь незначительная тенденция к подобному улучшению ( $t(110) = 1,89, p = 0,06$ ) (рис. 2).

Аналогичное соотношение было выявлено при анализе динамики композитного балла MCCB: если в группе луразидона изменения достигли уровня статистической достоверности ( $t(122) = -2,25, p < 0,05$ ), то в группе зипрасидона лишь намечался характер положительной тенденции ( $t(110) = -1,86, p = 0,07$ ). Изменения показателей отдельных тестов представлены на рис. 3.

Отсутствие достоверных корреляций между динамикой когнитивных показателей и изменениями симптоматики по шкале PANSS в группе луразидона позволило исследователям сделать вывод, что улучшение когнитивного функционирования, зафиксированное по результатам тестов MCCB и SCoRS, напрямую не было связано с клиническим улучшением состояния больного, что дало бы основание рассматривать эти результаты как псевдоспецифические [63]. Тем не менее незначительные корреляции (коэффициенты



**Рисунок 2.** Сравнительное двойное слепое исследование терапии луразидоном или зипрасидоном на когнитивное функционирование у больных шизофренией: мощность эффекта по шкале SCoRS [63]



**Рисунок 3.** Сравнительное двойное слепое исследование терапии луразидоном или зипрасидоном на когнитивное функционирование у больных шизофренией: мощность эффекта по отдельным тестам MCCB [63]

TMT (Trail Making Test) – тест нахождение пути, часть A; BACS – шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией, кодирование символов; AN (Animal Naming test) – тест названия животных; LNS (Letter–Number Sequencing) – последовательность букв и чисел; WMS (Wechsler Memory Scale) – шкала памяти векслера, часть: пространственный диапазон; HVLT (Hopkins Verbal Learning Test total learning) – тест вербального научения Хопкинса; BVMT (Brief Visual Memory Test total learning) – краткий тест зрительно пространственной памяти; NAB (NAB Mazes Subtest) – субтест лабиринтов батареи нейропсихологической оценки; COMP – композитная оценка когнитивных функций



корреляции от 0,21 до 0,24,  $p < 0,05$ ) были выявлены между изменениями показателей шкалы SCoRS и динамикой симптоматики по шкале PANSS в группе зипрасидона, что, вероятно, косвенно отражает общие сложности оценки когнитивного функционирования, основанного на самоотчете пациента [64, 65].

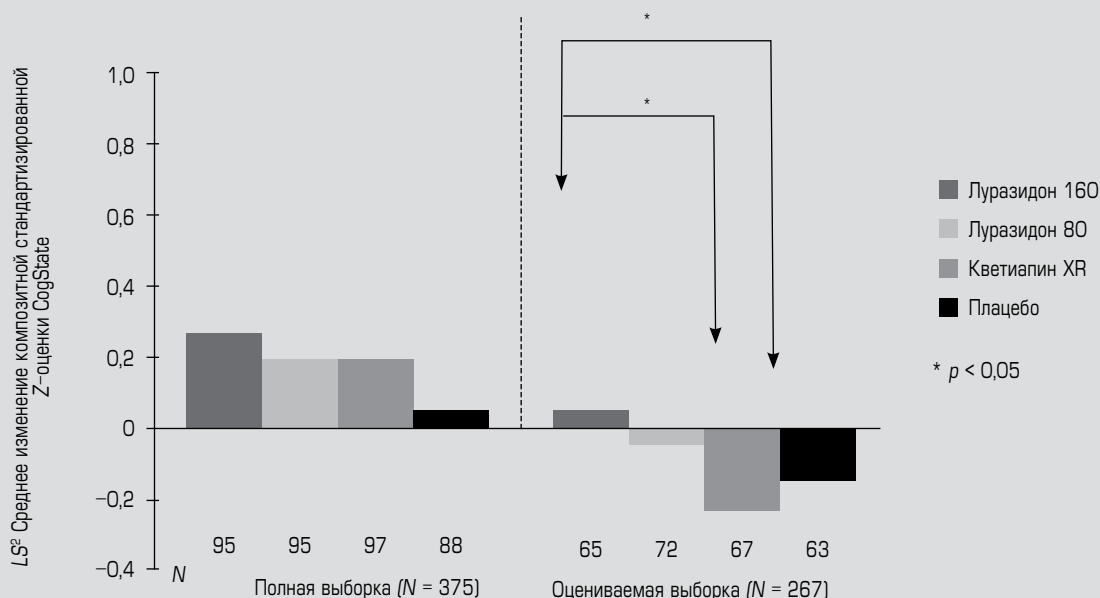
Таким образом, полученные результаты подтвердили первоначальную гипотезу о наличии достоверного положительного влияния луразидона на когнитивные показатели и функциональные возможности пациентов с шизофренией, что явилось основой для продолжения исследований в данном направлении, в том числе с использованием более объективных инструментов оценки когнитивной функции у рассматриваемой когорты пациентов.

Следующая попытка изучения влияния луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией была предпринята в рамках 6-недельного РКИ по оценке эффективности и безопасности двух дозировок луразидона (80 и 160 мг/сут) по сравнению с кветиапином XR в дозировке 600 мг/сут и плацебо, в которое было включено 486 пациентов с обострением заболевания, а также в период его продолженной фазы [66–68]. Продолженная фаза была представлена расширенным двойным слепым РКИ, в котором пациенты, завершившие первый протокол в стабильном состоянии и признанные способными продолжить исследование в амбулаторных условиях, получали лечение гибкой дозой либо луразидона 40–160 мг/сут, либо кветиапина XR 200–600 мг/сут. При этом все участники, получавшие плацебо в первой фазе и перешедшие во вторую, слепо распределялись на гибкую терапию

луразидоном. В качестве инструментов оценки когнитивной функции пациентов использовались краткая компьютеризированная нейропсихологическая батарея тестов CogState [18], а также укороченная версия шкалы по оценке профессиональных навыков Калифорнийского университета Сан-Диего (University of California San Diego (UCSD) Performance-based Skills Assessment Brief (UPSA-B)) [69].

Предварительно определенные критерии «оцениваемости» для тестирования CogState включали: менее 25 % ошибок для пяти когнитивных областей (скорость обработки, внимание/бдительность, визуальное обучение, рабочая память и социальное познание); завершение всех трех этапов теста «Список покупок» и всех пяти этапов теста Гротона (Groton Maze Learning Test) [18]. Если данные условия не выполнялись, предполагалось, что испытуемый не смог адекватно выполнить процедуру тестирования. Эти критерии легли в основу разделения всей выборки на полную (все участники) и поддающуюся оценке (т. е. пациенты, удовлетворяющие критериям «оцениваемости»).

После первых шести недель терапии в общей выборке статистически значимых изменений выявлено не было, однако в выборке пациентов, поддающихся оценке, было установлено статистически достоверное улучшение когнитивного функционирования в группе луразидона в дозе 160 мг/сут, причем по сравнению как с начальным уровнем, так и с результатами, полученными в группах кветиапина XR ( $p = 0,018$ , Cohen  $d = 0,41$ ) и плацебо ( $p = 0,038$ , Cohen  $d = 0,37$ ) (рис. 4).



**Рисунок 4.** Двойное слепое, плацебо- и кветиапин-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности применения луразидона при острой шизофрении: когнитивные изменения композиционной Z-оценки<sup>1</sup> после 6 недель лечения (CogState) [66]

<sup>1</sup> Композитный Z-балл – среднее из семи стандартных Z-баллов для семи когнитивных доменов; стандартный Z-балл – мера относительного разброса наблюдаемого или измеренного значения, которая показывает, сколько стандартных отклонений составляет его разброс относительно среднего значения.

<sup>2</sup> LS (least squares) – метод наименьших квадратов (обработка данных).

В следующей, расширенной фазе исследования отмеченные различия проявились еще более явно – при оценке на 19-й неделе терапии степень когнитивного улучшения в объединенной группе луразидона была достоверно выше по сравнению с показателями групп кветиапина XR и плацебо уже не только в выборке, поддающейся оценке, но и в общей, причем данное соотношение сохранилось и к заключительной 32-й неделе исследования (рис. 5).

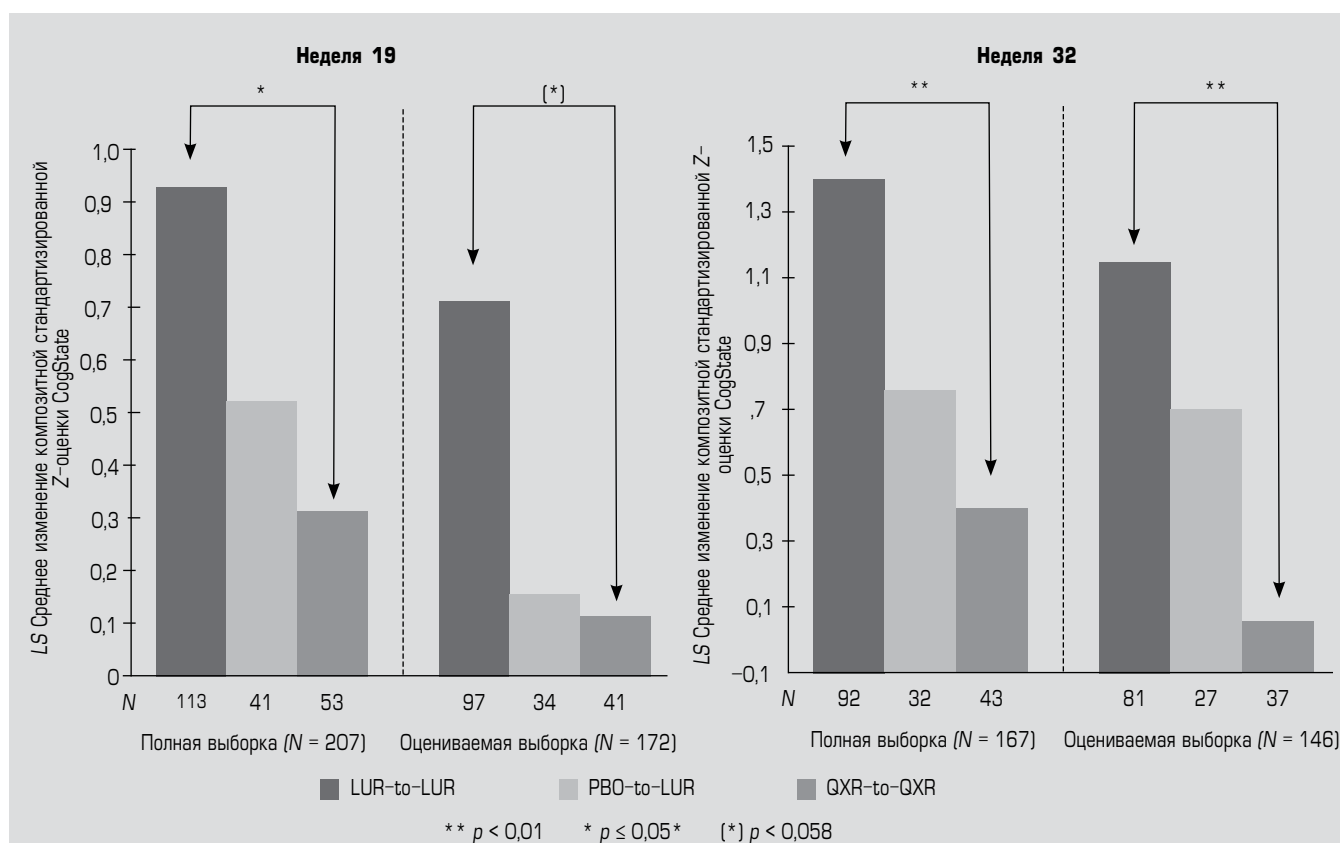
Анализ показателей UPSA-B выявил статистически достоверные различия между группами луразидона и кветиапина XR по сравнению с плацебо уже на 6-й неделе терапии, которое сохранялось вплоть до 32-й недели, однако различий между группами луразидона и кветиапина XR до конца исследования так и не было установлено. Корреляция между когнитивными оценками CogState и оценками UPSA-B не только была значимой на исходном уровне до лечения, но и увеличивалась с течением времени (как в общей, так и в оцениваемой выборке), что дополнительно подтвердило достоверность данных о положительных когнитивных изменениях [66].

Таким образом, результаты данной работы позволили исследователям сделать вывод о наличии у луразидона достоверного прокогнитивного действия, однако вопрос относительно корреляции меж-

ду конкретной дозировкой луразидона и степенью выраженности его положительного влияния на когнитивное функционирование пациента остался открытым.

С целью уточнения взаимосвязей между дозировкой и прокогнитивным эффектом луразидона был проведен ретроспективный анализ данных [70], полученных в расширенной фазе рассматриваемого исследования [66], на этот раз общая группа луразидона была разбита на три подгруппы пациентов, получавших исследуемый препарат в дозах 40–80, 120 или 160 мг/сут, каждую из которых сравнивали с общей группой кветиапина XR. При этом, учитывая гибкий характер дозирования препарата, оцениваемые дозы определяли исходя из последней дозировки, полученной пациентом в период исследования.

Было установлено, что в группах пациентов, получавших луразидон в дозах 120 и 160 мг/сут, степень улучшения когнитивного функционирования была достоверно выше, чем в группе кветиапина XR ( $p = 0,02$  и  $0,05$  соответственно); для группы с самой низкой дозой луразидона (40–80 мг/сут) данное различие хоть и не достигло уровня статистической значимости, однако имело характер сильной тенденции ( $p = 0,06$ ) (рис. 6). Среднее значение изменений когнитивного

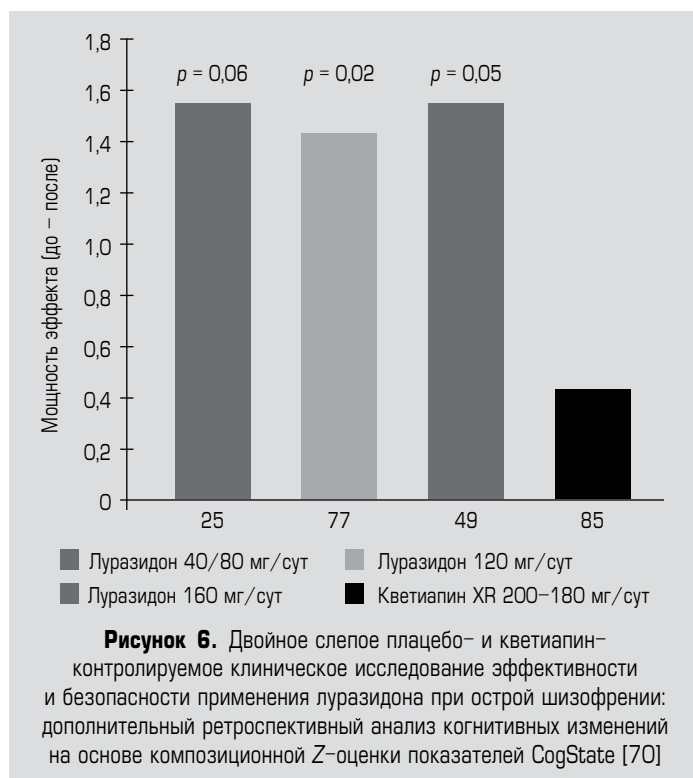


**Рисунок 5.** Двойное слепое плацебо- и кветиапин-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности применения луразидона при острой шизофрении: нейрокогнитивные изменения на основе композиционной Z-оценки после 19 и 32 недель лечения (CogState) [66]

LUR-to-LUR – пациенты, получавшие луразидон в обеих фазах исследования;

PBO-to-LUR – пациенты, получавшие плацебо в первой фазе исследования и луразидон во второй;

QXR-to-QXR – пациенты, получавшие кветиапин XR в обеих фазах исследования



композитного Z-балла по сравнению с исходным уровнем было достоверно значимым для каждой из подгрупп луразидона как на 19-й, так и на 32-й неделях терапии; в общей группе кветиапина XR изменение когнитивного композитного Z-балла так и не достигло уровня статистической значимости даже к концу исследования [70].

Показатели UPSA-B улучшились во всех группах лечения. Среднее улучшение от исходного уровня до 32-й недели было значительным для всех групп доз луразидона, в диапазоне от 12,2 балла (SE = 2,6) для дозы 40–80 мг/сут и до 9,2 балла (SE = 2,0) для дозы 160 мг/сут. При этом статистически значимого отличия от показателей в общей группы кветиапина XR достигнуто не было (12,1 балла, SE = 1,7). Полученные результаты позволили существенно расширить представления о степени влияния луразидона на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией, поскольку показали убедительное превосходство исследуемого препарата во всех рассматриваемых дозировках над кветиапином XR. При этом определенным ограничением рассматриваемого исследования явилось использование гибких дозировок луразидона, по причине чего в окончательный анализ вошли данные лишь по его последней дозе. Нельзя исключить, что в случае применения фиксированных доз в течение всего исследования результат мог бы отличаться от полученного [70].

## Заключение

Таким образом, во всех клинических исследованиях, затрагивавших вопрос влияния луразидона на динамику когнитивного функционирования пациентов с шизофренией, исследуемый препарат продемонстрировал выраженную способность достоверно улучшать не только непосредственно когнитивные показатели, но и функциональные возможности пациентов, причем по сравнению как с плацебо, так и с активными препаратами сравнения. Примечательно, что в качестве компараторов использовались антипсихотики, в предшествующих исследованиях показавшие убедительную эффективность в коррекции когнитивных нарушений [71–74], что придает полученным результатам особую ценность.

Тем не менее отметим, что упомянутые различия в большей степени коснулись результатов прикладных когнитивных тестов, в данном случае представленных батареями MCCB и CogState, и в меньшей – динамики показателей шкал, направленных на оценку социальной когниции (UPSA-B), а также базирующихся на самоотчете пациента (SCoRS). Кроме того, несмотря на все меры, призванные минимизировать влияние клинической симптоматики, в первую очередь продуктивной, на результаты оценки когнитивных функций, полностью этого, по всей видимости, избежать не удалось. В частности, данное обстоятельство нашло свое отражение в существенном расхождении показателей динамики когнитивного функционирования и межгрупповых различий у пациентов в остром состоянии и в состоянии клинической ремиссии [66].

Продолжение сравнительного изучения прокогнитивного действия луразидона позволило бы сделать вывод о его преимуществе по сравнению с другими АВП более убедительным. Кроме того, определенный интерес в свете дальнейших исследований представляет выявление отдельных когнитивных доменов, наиболее чувствительных к эффекту луразидона, а также анализ влияния препарата на взаимодействие когнитивных нарушений с другими синдромальными измерениями в рамках пятифакторной модели шизофрении [75–77], что в итоге позволило бы сформулировать практические рекомендации по его наиболее целесообразному и эффективному применению у больных шизофренией.

Таким образом, систематический анализ полученных в приведенных выше исследованиях данных убедительно показал, что луразидон обладает способностью корректировать когнитивные нарушения у больных шизофренией. Данное обстоятельство расширяет возможности его практического применения, в том числе и на ранних этапах развития заболевания, когда подобное вмешательство представляется наиболее важным, а также открывает новые перспективы для дальнейших более углубленных исследований его прокогнитивных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Bowie C., Leung W., Reichenberg A. et al. Predicting schizophrenia patients' real world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63. – P. 505–511.
- Leifker F., Patterson T., Heaton R. et al. Validating measures of real-world outcome: the results of the VALERO Expert Survey and RAND Panel // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – P. 334–343.
- Harvey D., Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status // *World Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11. – P. 73–79.
- Leung W., Bowie C., Harvey P. Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2008. – Vol. 14. – P. 479–488.
- Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П. Нейрокогнитивный дефицит и социальное функционирование при шизофрении: комплексная оценка и возможная коррекция // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 33–37.
- Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // *Br J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 174. – P. 8–16.
- Kahn R., Keefe R. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70 (10). – P. 1107–1112. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001.
- Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А., Саркисян Г.Р. Исследование нейрокогнитивных функций у больных шизофренией // *Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Практическое руководство: коллективная монография / под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. – М.: Медпрактика-М, 2015. – 420 с. – С. 113–129.*
- Horan W., Kern R., Penn D., Green M. Social cognition training for individuals with schizophrenia: emerging evidence // *Am J Psychiatr Rehabil.* – 2008. – Vol. 11. – P. 205–252.
- Gold J., Harvey P. Cognitive deficit in schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am.* – 1993. – Vol. 16. – P. 259–312.
- Green M., Kern R., Bra D., Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the 'right stuff'? // *Schizophrenia Bulletin*. – 2000. – Vol. 26. – P. 119–136.
- Nuechterlein K., Green M., Kern R. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165. – P. 203–213.
- Алфимова М.В. Оценка когнитивного дефицита при шизофрении: современные задачи // *Экспериментальные методики патопсихологии и опыт их применения (к 100-летию С.Я. Рубинштейн): матер. Всерос. науч.-практ. конф. Москва, 23 сентября 2011 г. – С. 25.*
- Keefe R., Fox K., Harvey P. et al. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 125 (2–3). – P. 161–168.
- Kern R., Nuechterlein K., Green M. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165 (2). – P. 214–220.
- Keefe R., Davis V., Spagnola N. et al. Reliability, Validity and Treatment Sensitivity of the Schizophrenia Cognition Rating Scale // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 25 (2). – P. 176–184.
- Pietrzak R., Olver J., Norman T. et al. A comparison of the CogState schizophrenia battery and the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia (MATRICS) battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia // *J Clin Exp Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 848–859.
- Maruff P., Thomas E., Cysique L. et al. Validity of the CogState brief battery: relationship to standardized tests and sensitivity to cognitive impairment in mild traumatic brain injury, schizophrenia, and AIDS dementia complex // *Arch Clin Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 165–178. – DOI: 10.1093/arclin/acp010.
- Bilder R., Goldman R., Robinson D. et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 549–559.
- Fuller R., Nopoulos P., Arndt S. et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance // *American Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159. – P. 1183–1189.
- Алфимова М.В., Уварова Л.Г., Трубников В.И., Орлова В.А. Генетические аспекты нейropsychологии вербальной памяти при шизофрении // *Вестник ПАМН.* – 1996. – № 4. – С. 39–45.
- Braff D.L., Heaton R., Kuck J. et al. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results // *Arch Gen Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48, No. 10. – P. 891–898.
- Heinrichs R., Zakzanis K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // *Neuropsychology*. – 1998. – Vol. 12. – P. 426–445.
- Saykin A., Shtasel D., Gur R. et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51. – P. 124–131.
- Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах шизофрении и расстройств шизофренического спектра // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2012. – Т. 112, № 8. – С. 7–14.
- Bowie C., Leung W., Reichenberg A. et al. Predicting schizophrenia patients' real world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63. – P. 505–511.
- Leifker F., Patterson T., Heaton R. et al. Validating measures of real-world outcome: the results of the VALERO Expert Survey and RAND Panel // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – P. 334–343.
- Harvey D., Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status // *World Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11. – P. 73–79.
- Leung W., Bowie C., Harvey P. Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2008. – Vol. 14. – P. 479–488.
- Sofronov A.G., Spikina A.A., Savel'ev A.P. Neurokognitivnyi defitsit i sotsial'noe funktsionirovanie pri shizofrenii: kompleksnaya otsenka i vozmozhnaya korrektsiya // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 33–37.
- Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // *Br J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 174. – P. 8–16.
- Kahn R., Keefe R. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70 (10). – P. 1107–1112. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155
- Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroistv. – М.: Novyi tsvet, 2001.
- Shmukler A.B., Storozhakova Ya.A., Sarkisyan G.R. Issledovanie neurokognitivnykh funktsii u bol'nykh shizofreniei // *Psikhosotsial'naya i kognitivnaya terapiya i reabilitatsiya psikhicheskikh bol'nykh. Prakticheskoe rukovodstvo: kolektivnaya monografiya / pod red. I.Ya. Gurovicha, A.B. Shmuklera. – М.: Medpraktika-M, 2015. – 420 s. – S. 113–129.*
- Horan W., Kern R., Penn D., Green M. Social cognition training for individuals with schizophrenia: emerging evidence // *Am J Psychiatr Rehabil.* – 2008. – Vol. 11. – P. 205–252.
- Gold J., Harvey P. Cognitive deficit in schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am.* – 1993. – Vol. 16. – P. 259–312.
- Green M., Kern R., Bra D., Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the 'right stuff'? // *Schizophrenia Bulletin*. – 2000. – Vol. 26. – P. 119–136.
- Nuechterlein K., Green M., Kern R. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165. – P. 203–213.
- Alfimova M.V. Otsenka kognitivnogo defitsita pri shizofrenii: sovremennye zadachi // *Ekspierimental'nye metodiki patopsikhologii i opyt ikh primeneniya (k 100-letiyu S.Ya. Rubinshtein): mater. Vseros. nauch.-prakt. konf. Moskva, 23 sentyabrya 2011 g. – S. 25.*
- Keefe R., Fox K., Harvey P. et al. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 125 (2–3). – P. 161–168.
- Kern R., Nuechterlein K., Green M. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165 (2). – P. 214–220.
- Keefe R., Davis V., Spagnola N. et al. Reliability, Validity and Treatment Sensitivity of the Schizophrenia Cognition Rating Scale // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 25 (2). – P. 176–184.
- Pietrzak R., Olver J., Norman T. et al. A comparison of the CogState schizophrenia battery and the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia (MATRICS) battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia // *J Clin Exp Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 848–859.
- Maruff P., Thomas E., Cysique L. et al. Validity of the CogState brief battery: relationship to standardized tests and sensitivity to cognitive impairment in mild traumatic brain injury, schizophrenia, and AIDS dementia complex // *Arch Clin Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 165–178. – DOI: 10.1093/arclin/acp010.
- Bilder R., Goldman R., Robinson D. et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 549–559.
- Fuller R., Nopoulos P., Arndt S. et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance // *American Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159. – P. 1183–1189.
- Алфимова М.В., Уварова Л.Г., Трубников В.И., Орлова В.А. Генетические аспекты нейropsychологии вербальной памяти при шизофрении // *Вестник ПАМН.* – 1996. – № 4. – С. 39–45.
- Braff D.L., Heaton R., Kuck J. et al. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results // *Arch Gen Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48, No. 10. – P. 891–898.
- Heinrichs R., Zakzanis K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // *Neuropsychology*. – 1998. – Vol. 12. – P. 426–445.
- Saykin A., Shtasel D., Gur R. et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51. – P. 124–131.
- Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Zaitseva Yu.S. Dinamika neurokognitivnogo funktsionirovaniya bol'nykh na nachal'nykh etapakh shizofrenii i rasstroistv shizofrenicheskogo spektra // *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – Т. 112, № 8. – С. 7–14.

27. Dukart J., Smieskova R., Harrisberger F. et al. Age-related brain structural alterations as an intermediate phenotype of psychosis // *J Psychiatry Neurosci.* – 2017. – Vol. 42 (5). – P. 307–319. – DOI: 10.1503/jpn.160179
28. Bora E., Murray R.M. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40, No. 4. – P. 744–755. – DOI: 10.1093/schbul/sbt085
29. Mosiolek A., Gierus J., Kowesko T., Szulc A. Cognitive impairment in schizophrenia across age groups: A case-control study // *BMC Psychiatry.* – 2016. – Vol. 16, No. 1. – DOI: 10.1186/s12888P016P0749P1
30. Morales-Muñoz I., Jurado-Barba R., Fernández-Guinea S. et al. Cognitive impairments in patients with first episode psychosis: The relationship between neurophysiological and neuropsychological assessments // *J Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 36. – P. 80–87.
31. Lindenmayer J., Grochowski S., Hyman R. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *Schizophr Res.* – 1995. – Vol. 14. – P. 229–234. – DOI: 10.1016/0920-9964(94)00041-6
32. Аведисова А.С., Вериго Н.Н. Шизофрения и когнитивный дефицит // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 5.
33. Кабанов С.О., Мосолов С.Н. Нейролептики и нейрокогнитивный дефицит при шизофрении // *Российский психиатрический журнал.* – 2003. – № 5. – С. 60–68.
34. Heydebrand G., Weiser M., Rabinowitz J. et al. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 68. – P. 1–9.
35. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Влияние длительной терапии кветиапином (сероквелем) и галоперидолом на когнитивный дефицит у больных параноидной шизофренией // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2004. – Т. 104, № 6. – С. 27–34.
36. Kim J.H., Kim S.Y., Byun H.J. Subjective cognitive dysfunction associated with drug-induced parkinsonism in schizophrenia // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2008. – Vol. 14 (3). – P. 239–242.
37. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // *Новые достижения в терапии психических заболеваний.* – М.: Бином, 2002. – 622 с. – С. 47–81.
38. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // *Новые достижения в терапии психических заболеваний.* – М.: Бином, 2002. – 622 с. – С. 82–94.
39. Spohn H., Strauss M. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive function in schizophrenia // *J Abnorm Psychol.* – 1989. – Vol. 98. – P. 367–380.
40. Meyer-Lindenberg A., Gruppe H., Bauer U. et al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study // *Pharmacopsychiatry.* – 1997. – Vol. 30, No. 1. – P. 35–42.
41. Sweeney J., Keilp J., Haas G. et al. Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia // *Psychiatry Research.* – 1991. – Vol. 37. – P. 297–308.
42. Berman K., Zee R., Weinberger D. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort // *Arch Gen Psychiatry.* – 1986. – Vol. 43, No. 2. – P. 126–135.
43. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // *Русский медицинский журнал.* – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
44. Green M., Harvey P. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future // *Schizophrenia Research Cognition.* – 2014. – Vol. 1(1). – P. 1–9.
45. Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T. Neural Basis for the Ability of Atypical Antipsychotic Drugs to Improve Cognition in Schizophrenia // *Front Behav Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00140
46. Schreiber R., Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5PHT1A receptor activation // *Neurobiology of Learning and Memory.* – 2014. – Vol. 110. – P. 72–80. – DOI: 10.1016/j.nlm.2013.12.015
47. Keefe R., Buchanan R., Marder S. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? // *Schizophr Bull.* – 2013. – Vol. 39. – P. 417–435.
48. Goldberg T., Koppel J., Keelisen L. et al. Performance-based measures of everyday function in mild cognitive impairment // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167. – P. 845–853.
49. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Сулимов Г.Ю. Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией при длительной антипсихотической терапии // *Новые достижения в терапии психических заболеваний.* – М., 2002. – С. 110–126.
50. Кабанов С.О., Мосолов С.Н. Когнитивный дефицит у больных с впервые выявленной шизофренией и повторными эпизодами болезни при длительном лечении кветиапином, рисперидоном и галоперидолом // *Матер. XIV съезда психиатров России.* Москва, 2005. – С. 270.
51. Hori H., Noguchi H., Hashimoto R., Nakabayashi T., Omori M., Takahashi S., et al. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2006. – Vol. 86 (1–3). – P. 138–146.
52. Иванов М.В., Янушко М.Г. Фармакотерапевтический подход к коррекции когнитивных нарушений при шизофрении: методич. рекомендации для врачей. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. – С. 6–9.
53. Nielsen R., Levander S., Kjaersdam Telleus G. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – P. 1–12.
27. Dukart J., Smieskova R., Harrisberger F. et al. Age-related brain structural alterations as an intermediate phenotype of psychosis // *J Psychiatry Neurosci.* – 2017. – Vol. 42 (5). – P. 307–319. – DOI: 10.1503/jpn.160179
28. Bora E., Murray R.M. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40, No. 4. – P. 744–755. – DOI: 10.1093/schbul/sbt085
29. Mosiolek A., Gierus J., Kowesko T., Szulc A. Cognitive impairment in schizophrenia across age groups: A case-control study // *BMC Psychiatry.* – 2016. – Vol. 16, No. 1. – DOI: 10.1186/s12888P016P0749P1
30. Morales-Muñoz I., Jurado-Barba R., Fernández-Guinea S. et al. Cognitive impairments in patients with first episode psychosis: The relationship between neurophysiological and neuropsychological assessments // *J Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 36. – P. 80–87.
31. Lindenmayer J., Grochowski S., Hyman R. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *Schizophr Res.* – 1995. – Vol. 14. – P. 229–234. – DOI: 10.1016/0920-9964(94)00041-6
32. Аведисова А.С., Вериго Н.Н. Шизофрения и когнитивный дефицит // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 5.
33. Кабанов С.О., Мосолов С.Н. Нейролептики и нейрокогнитивный дефицит при шизофрении // *Российский психиатрический журнал.* – 2003. – № 5. – С. 60–68.
34. Heydebrand G., Weiser M., Rabinowitz J. et al. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 68. – P. 1–9.
35. Mosolov S.N., Kabanov S.O. Vliyaniye dlitel'noi terapii kvetiapiinom (serokvelem) i galoperidolom na kognitivnyy defitsit u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2004. – Т. 104, № 6. – С. 27–34.
36. Kim J.H., Kim S.Y., Byun H.J. Subjective cognitive dysfunction associated with drug-induced parkinsonism in schizophrenia // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2008. – Vol. 14 (3). – P. 239–242.
37. Mosolov S.N. Polveka neurolepticheskoj terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // *Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabozevanii.* – М.: Бином, 2002. – 622 с. – С. 47–81.
38. Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' novogo pokoleniya antipsikhoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenii shizofrenii (meta-analiz original'nykh issledovaniy olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola) // *Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabozevanii.* – М.: Бином, 2002. – 622 с. – С. 82–94.
39. Spohn H., Strauss M. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive function in schizophrenia // *J Abnorm Psychol.* – 1989. – Vol. 98. – P. 367–380.
40. Meyer-Lindenberg A., Gruppe H., Bauer U. et al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study // *Pharmacopsychiatry.* – 1997. – Vol. 30, No. 1. – P. 35–42.
41. Sweeney J., Keilp J., Haas G. et al. Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia // *Psychiatry Research.* – 1991. – Vol. 37. – P. 297–308.
42. Berman K., Zee R., Weinberger D. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort // *Arch Gen Psychiatry.* – 1986. – Vol. 43, No. 2. – P. 126–135.
43. Mosolov S.N. Sovremennaya antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii // *Russkii meditsinskii zhurnal.* – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
44. Green M., Harvey P. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future // *Schizophrenia Research Cognition.* – 2014. – Vol. 1(1). – P. 1–9.
45. Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T. Neural Basis for the Ability of Atypical Antipsychotic Drugs to Improve Cognition in Schizophrenia // *Front Behav Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00140
46. Schreiber R., Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5PHT1A receptor activation // *Neurobiology of Learning and Memory.* – 2014. – Vol. 110. – P. 72–80. – DOI: 10.1016/j.nlm.2013.12.015
47. Keefe R., Buchanan R., Marder S. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? // *Schizophr Bull.* – 2013. – Vol. 39. – P. 417–435.
48. Goldberg T., Koppel J., Keelisen L. et al. Performance-based measures of everyday function in mild cognitive impairment // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167. – P. 845–853.
49. Mosolov S.N., Kabanov S.O., Sulimov G.Yu. Korrektsiya neirokognitivnogo defitsita u bol'nykh shizofreniei pri dlitel'nom lechenii kvetiapiinom, risperidonom i galoperidolom // *Mater. XIV s'ezda psikiatrov Rossii.* Moskva, 2005. – С. 270.
51. Hori H., Noguchi H., Hashimoto R., Nakabayashi T., Omori M., Takahashi S., et al. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2006. – Vol. 86 (1–3). – P. 138–146.
52. Ivanov M.V., Yanushko M.G. Farmakoterapevticheskii podkhod k korrektsii kognitivnykh narushenii pri shizofrenii: metodich. rekomendatsii dlya vrachei. – SPb.: NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2011. – С. 6–9.
53. Nielsen R., Levander S., Kjaersdam Telleus G. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – P. 1–12.



54. Désaméricq G., Schurhoff F., Meary A. et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70 (2). – P. 127–134.
55. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. Первый психотический эпизод: особенности терапии оланзапином // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 62–67.
56. Keefe R., Bilder R., Davis S et al. CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64 (6). – P. 633–647.
57. Stahl S. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications.* – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – 656 p.
58. Cruz M. Lurasidone HCl (Latuda), an Oral, Once-Daily Atypical Antipsychotic Agent for the Treatment of Patients with Schizophrenia // *P&T.* – 2011. – No. 36 (8). – P. 489–492.
59. Owen R. Lurasidone: a new treatment option for schizophrenia // *Drugs Today (Barc).* – 2011. – Vol. 47, No. 11. – P. 807–816.
60. Оленева Е.В., Рывкин П.В. Эффективность и переносимость лurasидона при шизофрении (обзор литературы) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 3. – С. 2–11. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.49.35967
61. Enomoto T., Ishibashi T., Tokuda K. et al. Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze test in rats. // *Behav Brain Res.* – 2008. – Vol. 186 – P.197–207.
62. Horiguchi M., Huang M., Meltzer H. The role of 5-hydroxytryptamine 7 receptors in the phencyclidine-induced novel object recognition deficit in rats // *J Pharmacol and Exp Ther.* – 2011. – Vol. 338 – P. 605–614.
63. Harvey P., Ogasa M., Cucchiario J. et al. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127 – P. 188–194.
64. McKibbin C., Patterson T., Jeste D. Assessing disability in older patients with schizophrenia: results from the WHODAS-II // *J Nerv Ment Dis.* – 2004. – Vol. 192. – P. 405–413.
65. Medalia A., Thysen J., Freilich B. Do people with schizophrenia who have objective cognitive impairment identify cognitive deficits on a self-report measure? // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 105. – P. 156–164.
66. Harvey P., Siu C., Hsu J. et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23 (11). – P. 1373–1382. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003
67. Loebel A., Cucchiario J., Sarma K. et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 145. – P. 101–109.
68. Loebel A., Cucchiario J., Xu J. et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study // *Schizophrenia Research.* – 2013. – Vol. 147. – P. 95–102.
69. Mausbach B., Harvey P., Goldman S. et al. Development of a brief scale of everyday functioning in persons with serious mental illness // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1364–1372.
70. Harvey P., Siu C., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 166 (1–3). – P. 334–338. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.008
71. Emsley R., Oosthuizen P. The new evolving pharmacotherapy of schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am.* – 2003. – Vol. 26, No. 1. – P. 141–163.
72. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и др. Помощь больным шизофренией с первыми психотическими эпизодами: применение кветиапина // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 69–72.
73. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и соавт. Клинико-социальная, нейрокогнитивная и фармакоэкономическая оценка терапии сероквелем больных с первым психотическим эпизодом (второй этап исследования) // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2004. – Т. 14, № 4. – С. 44–51.
74. Harvey P., Meltzer H., Simpson G. et al. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 66. – P. 101–113.
75. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В. и др. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–56.
76. Loebel A., Cucchiario J., Silva R. et al. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies // *European Psychiatry.* – 2015. – Vol. 30. – P. 26–31. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.001
77. Мосолов С.Н., Малиютин А.В., Пикалов А.А. Использование пятифакторной dimensionalной шкалы симптомов шизофрении для оценки терапевтического действия лurasидона: объединенный анализ данных двух краткосрочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований на популяции пациентов России и Украины // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2019.ц. – Т. 119, № 12. – С. 20–28. – DOI: 10.17116/jnevro201911912120
54. Désaméricq G., Schurhoff F., Meary A. et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70 (2). – P. 127–134.
55. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Magomedova M.V. Perviy psikhoticheskii epizod: osobennosti terapii olanzapinom // *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 62–67.
56. Keefe R., Bilder R., Davis S et al. CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64 (6). – P. 633–647.
57. Stahl S. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications.* – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – 656 P.
58. Cruz M. Lurasidone HCl (Latuda), an Oral, Once-Daily Atypical Antipsychotic Agent for the Treatment of Patients with Schizophrenia // *P&T.* – 2011. – No. 36 (8). – P. 489–492.
59. Owen R. Lurasidone: a new treatment option for schizophrenia // *Drugs Today (Barc).* – 2011. – Vol. 47, No. 11. – P. 807–816.
60. Oleneva E.V., Ryvkin P.V. Effektivnost i perenosimost lurasidona pri shizofrenii (obzor literatury) // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2019. – № 3. – С. 2–11. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.49.35967
61. Enomoto T., Ishibashi T., Tokuda K. et al. Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze test in rats. // *Behav Brain Res.* – 2008. – Vol. 186 – P.197–207.
62. Horiguchi M., Huang M., Meltzer H. The role of 5-hydroxytryptamine 7 receptors in the phencyclidine-induced novel object recognition deficit in rats // *J Pharmacol and Exp Ther.* – 2011. – Vol. 338 – P. 605–614.
63. Harvey P., Ogasa M., Cucchiario J. et al. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127 – P. 188–194.
64. McKibbin C., Patterson T., Jeste D. Assessing disability in older patients with schizophrenia: results from the WHODAS-II // *J Nerv Ment Dis.* – 2004. – Vol. 192. – P. 405–413.
65. Medalia A., Thysen J., Freilich B. Do people with schizophrenia who have objective cognitive impairment identify cognitive deficits on a self-report measure? // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 105. – P. 156–164.
66. Harvey P., Siu C., Hsu J. et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23 (11). – P. 1373–1382. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003
67. Loebel A., Cucchiario J., Sarma K. et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 145. – P. 101–109.
68. Loebel A., Cucchiario J., Xu J. et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study // *Schizophrenia Research.* – 2013. – Vol. 147. – P. 95–102.
69. Mausbach B., Harvey P., Goldman S. et al. Development of a brief scale of everyday functioning in persons with serious mental illness // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1364–1372.
70. Harvey P., Siu C., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 166 (1–3). – P. 334–338. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.008
71. Emsley R., Oosthuizen P. The new evolving pharmacotherapy of schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am.* – 2003. – Vol. 26, No. 1. – P. 141–163.
72. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Magomedova M.V. i dr. Pomoshch' bol'nym shizofreniei s pervymi psikhoticheskimi epizodami: primeneniye kvetiapina // *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 69–72.
73. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Lyubov E.B. i soavt. Kliniko-sotsialnaya, neirokognitivnaya i farmakoekonomicheskaya otsenka terapii serokvelem bol'nykh s pervym psikhoticheskim epizodom (vtoroy etap issledovaniya) // *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2004. – Т. 14, № 4. – С. 44–51.
74. Harvey P., Meltzer H., Simpson G. et al. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 66. – P. 101–113.
75. Mosolov S.N., Kuzavkova M.V., Kalinin V.V. i dr. Analiz vliyaniya atipichnykh antipsikhotikov na 5-faktornuyu model shizofrenii // *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–56.
76. Loebel A., Cucchiario J., Silva R. et al. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies // *European Psychiatry.* – 2015. – Vol. 30. – P. 26–31. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.001
77. Mosolov S.N., Malyutin A.V., Pikalov A.A. Ispol'zovaniye pyatifaktornoy dimensional'noy shkaly simptomov shizofrenii dlya otsenki terapevticheskogo deystviya lurasidona: ob'edinenyy analiz dannykh dvukh kratkosrochnykh randomizirovannykh dvoynykh slepykh platsebo-kontroliruemykh issledovaniy na populyatsii patsientov Rossii i Ukrainy // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2019.ts. – Т. 119, № 12. – С. 20–28. – DOI: 10.17116/jnevro201911912120



# Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве

**Б.А. Антонович**

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

## **РЕЗЮМЕ**

Терапия биполярного аффективного расстройства сталкивается с целым рядом трудностей: несмотря на наличие препаратов с нормотимическим эффектом, не всегда удается достичь быстрой полноценной интермиссии. Данный обзор посвящен исследованиям карипразина – нового антипсихотика – при биполярном аффективном расстройстве. В статье описан механизм действия препарата, приведены результаты плацебо-контролируемых и сравнительных рандомизированных клинических исследований, а также данные двух метаанализов с оценкой эффективности и переносимости карипразина. Дана сравнительная характеристика карипразина и других антипсихотических средств, применяемых при биполярном аффективном расстройстве. На основе последних исследований предоставлен ряд практических рекомендаций по применению карипразина у пациентов с биполярным расстройством.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биполярное аффективное расстройство, биполярная депрессия, мания, карипразин, безопасность, эффективность

**КОНТАКТ:** skillvach@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8499-2403>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Антонович Б.А. Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 34–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.46.92.005

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

---

## Use of Cariprazine in Bipolar Affective Disorder

**B.A. Antonovich**

*Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

## **SUMMARY:**

Treatment of bipolar affective disorder has a number of difficulties: despite the availability of mood stabilizers, it is not always possible to achieve rapid intermission. This review focuses on studies of cariprazine, a new antipsychotic drug, for bipolar disorder. The article describes the mechanism of action of the drug, the results of placebo-controlled and comparative randomized clinical trials, as well as data from two meta-analyses evaluating the efficacy and tolerability of cariprazine. Comparative characteristics of cariprazine and other antipsychotic drugs used in therapy of bipolar disorder are given. Based on recent research, practical recommendations have been provided to use of cariprazine in patients with bipolar disorder.

**KEY WORDS:** bipolar affective disorder, bipolar depression, cariprazine, safety, efficacy

**CONTACTS:** skillvach@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8499-2403>

**CITATION:** Antonovich B.A. Use of Cariprazine in Bipolar Affective Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 1. – P. 34–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.46.92.005 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** the author declare no conflict of interest.

## Введение

Антипсихотические средства могут быть эффективными не только в терапии шизофрении, но и при других психических расстройствах, в том числе и при биполярном аффективном расстройстве (БАР). Хорошо известно, что практически все антипсихотики применяются при купировании и на этапе продолженной терапии маниакальных состояний. Но некоторые препараты (например, кветиапин) имеют доказанную эффективность в лечении биполярной депрессии (БД) как в острой фазе, так и на этапе поддерживающей терапии [1]. Имеются данные об эффективности комбинации оланзапина и флуоксетина при депрессивной фазе БАР [2]. Особый интерес представляют антипсихотические средства третьего поколения, обладающие свойствами частичных агонистов дофаминовых рецепторов [3]. К препаратам данной группы относят аripипразол, карипразин, брекспипразол (не зарегистрирован в РФ) и, по некоторым данным, амисульприд [4]. Считается, что применение частичных агонистов дофаминовых рецепторов при недостатке дофамина приводит к увеличению его концентрации, а при его избытке – к уменьшению концентрации [2, 5–7]. Это свойство обусловило применение аripипразола, в частности, как корректора метаболических нарушений при лечении другими антипсихотиками [7–9].

Карипразин – еще один новый атипичный антипсихотический препарат, являющийся производным пиперазина. Зарегистрирован Управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) как средство для лечения шизофрении и БАР в 2015 г., а также для терапии депрессивной фазы БАР в мае 2019 г. Карипразин стал в США четвертым препаратом, применение которого одобрено по данному показанию (после луразидона, кветиапина и комбинированного препарата оланзапина с флуоксетином). В России препарат был зарегистрирован в марте 2019 г. как средство для лечения шизофрении у взрослых пациентов [10, 11]. Цель данного обзора – рассмотрение возможности применения карипразина не только в терапии шизофрении, но и в качестве препарата для лечения БАР.

## Механизм действия

Карипразин является частичным агонистом  $D_2$ - и  $D_3$ -рецепторов с преобладанием действия на  $D_3$  [9, 12]. В отличие от дофаминоблокаторов, при назначении частичных агонистов дофаминовых рецепторов гораздо реже наблюдаются экстрапирамидные симптомы (ЭПС), повышение уровня пролактина и поздняя дискинезия [13]. Помимо этого новый препарат является частичным агонистом 5-HT<sub>1A</sub>- и антагонистом 5-HT<sub>2B</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов, хотя сродство к серотониновым рецепторам меньше, чем к дофаминовым [13, 14]. Карипразин по рецепторному профилю схож с аripипразолом, который также является частичным агонистом  $D_2$ - и 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов и антагонистом 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов; ключевым различием служит более выраженный аффинитет к  $D_3$ -рецепторам, что существенно отличает

карипразин от аripипразола [14–16]. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), препарат связывается с  $D_2$ - и  $D_3$ -рецепторами в скорлупе, хвостатом и прилежащем ядрах, причем максимальный уровень связывания достигается через 2 недели применения карипразина в дозировке 3 мг/сут [17]. Вышеописанный рецепторный профиль нового препарата обуславливает его прокогнитивный эффект и действие на негативную симптоматику при шизофрении [18, 19]. В исследованиях на животных было показано, что  $D_3$ -рецепторы задействованы в обеспечении социального функционирования, когнитивных и эмоциональных процессах [20, 21].

Эффективность применения карипразина при маниакальных состояниях может быть связана с его особыми фармакологическими свойствами. Имеются данные, что помимо его аффинитета к  $D_2$ -рецепторам (считается, что блокада  $D_2$ -рецепторов лежит в основе антиманиакального эффекта большинства антипсихотических средств [22]) эффект карипразина, так же как и нормотимиков, может быть вызван уменьшением активности протеинкиназы GSK-3 [23]. Связывание с  $D_2$ - и  $D_3$ -рецепторами ингибирует активность протеинкиназы GSK-3, которая повышена при маниакальных состояниях [24, 25]. Таким образом, частичный агонизм к  $D_2$ - и  $D_3$ -рецепторам может лежать в основе и нормотимического эффекта карипразина [19].

## Применение карипразина при маниакальных фазах биполярного аффективного расстройства

Купирование маниакального состояния в рамках БАР является одной из непростых задач для врача психиатра. Препаратами выбора для купирования маниакальных состояний служат нормотимики, например карбонат лития, вальпроат натрия, а также антипсихотики второго поколения (АВП) [26, 27]. Применения монотерапии нормотимиками порой недостаточно для быстрого достижения терапевтического эффекта, а использование антипсихотиков часто приводит к возникновению побочных эффектов, в частности, метаболических и сердечно-сосудистых нарушений [26, 28, 29]. В связи с этим исследование эффективности и переносимости нового антипсихотика в лечении маниакальных состояний представляется важной и актуальной задачей.

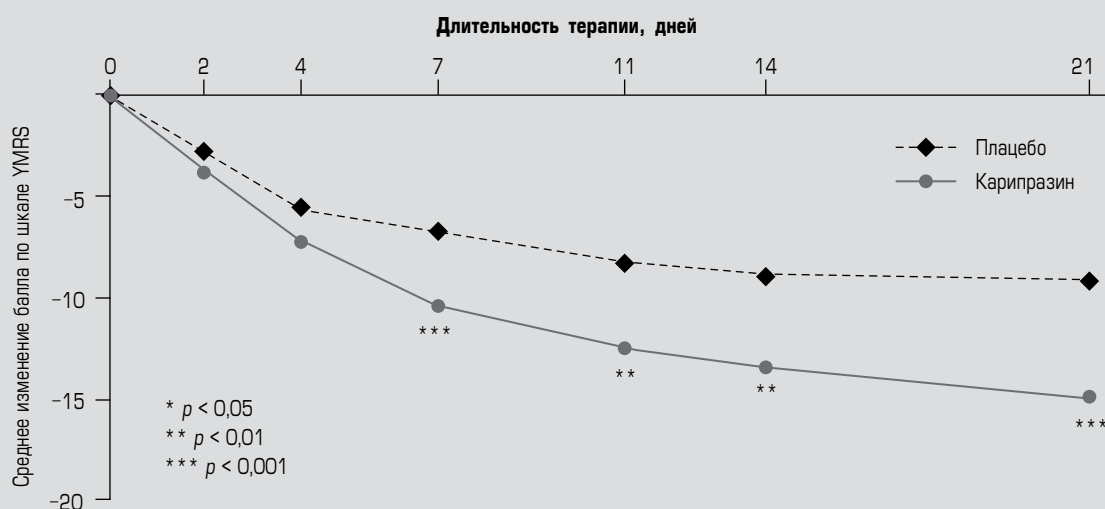
Одним из первых исследований карипразина в терапии БАР является исследование Durgam et al. (2015), целью которого была оценка эффективности, безопасности и переносимости карипразина по сравнению с плацебо при лечении маниакальных и смешанных эпизодов в рамках БАР I типа [30]. Больные были рандомизировано распределены по двум группам: карипразин 3–12 мг/сут (постепенное увеличение дозировки было предусмотрено в зависимости от переносимости) и плацебо. Через 3 недели после начала терапии состояние больных оценивали по нескольким психометрическим шкалам (CGI-I – Шкала общего клинического впечатления об улучшении состояния пациента, CGI-S – Шкала общего

клинического впечатления о тяжести заболевания, MADRS – Шкала Монтгомери – Асберг для оценки депрессии, YMRS – Шкала Янга для оценки маниакальных состояний). Полностью прошли курс терапии в рамках исследования 75 пациентов (63,6 %), принимавших карипразин, и 73 пациента (61,9 %), получавших плацебо. Средний балл по шкале YMRS был равен 30,2 в плацебо-группе и 30,6 в группе, получавшей карипразин. Среднесуточная дозировка карипразина составляла 8,8 мг/день. К концу курса терапии большая часть пациентов (66,1 %) получала карипразин в дозе 12 мг/сут, 16,9 % пациентов – 9 мг/сутки, 12,7 % – 6 мг/сут, 4,2 % – 3 мг/сут. Изменение общего балла по шкале YMRS к концу третьей недели было статистически значимо больше у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (рис. 1). Более того, значимые различия ( $p < 0,001$ ) отмечались уже к концу первой недели исследования. Улучшение по

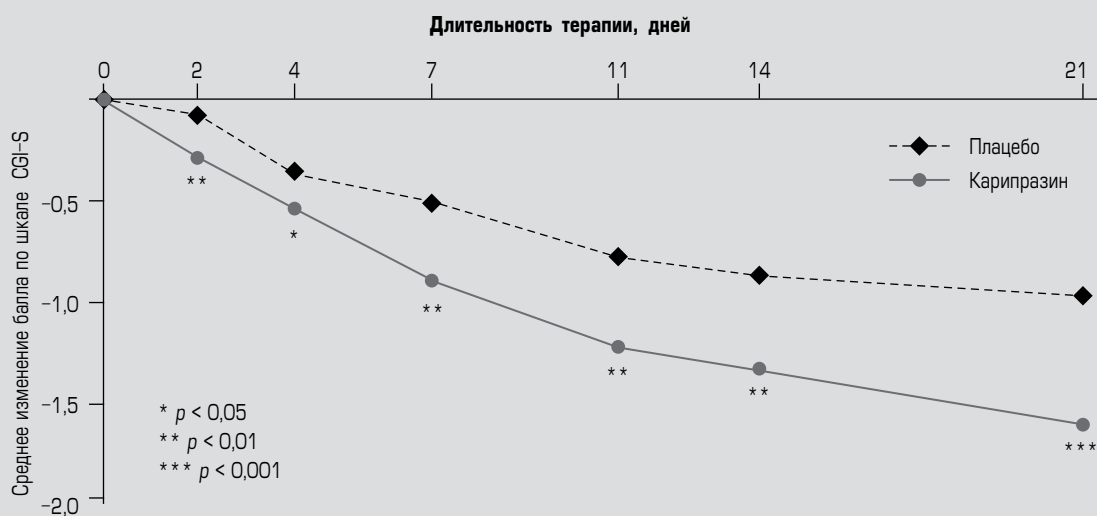
шкале CGI-S наблюдалось уже на второй день терапии ( $p < 0,01$ ) и сохранялось до конца курса лечения (рис. 2).

К концу третьей недели значимо большее число пациентов, получавших карипразин, при сравнении с пациентами плацебо-группы соответствовали критериям терапевтического ответа (48 против 25 %;  $p < 0,001$ ) и ремиссии (42 против 23 %;  $p = 0,002$ ) по шкале YMRS. Последующий анализ отдельных параметров шкалы YMRS показал статистически значимое улучшение по всем пунктам по сравнению с плацебо.

Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 78,6 % больных, получавших плацебо, и у 85,6 % принимавших карипразин; при этом большая часть побочных эффектов была легкой степени тяжести (в плацебо-группе – 68 %, у получавших карипразин – 70,8 %). Наиболее распространенными НЯ у пациентов, получавших карипразин, были экстрапирамидный синдром (ЭПС), включая акатизию,



**Рисунок 1.** Эффективность карипразина при маниакальных состояниях в рамках БАР I типа: оценка по шкале YMRS. Адаптировано из Durgam et al. (2015)



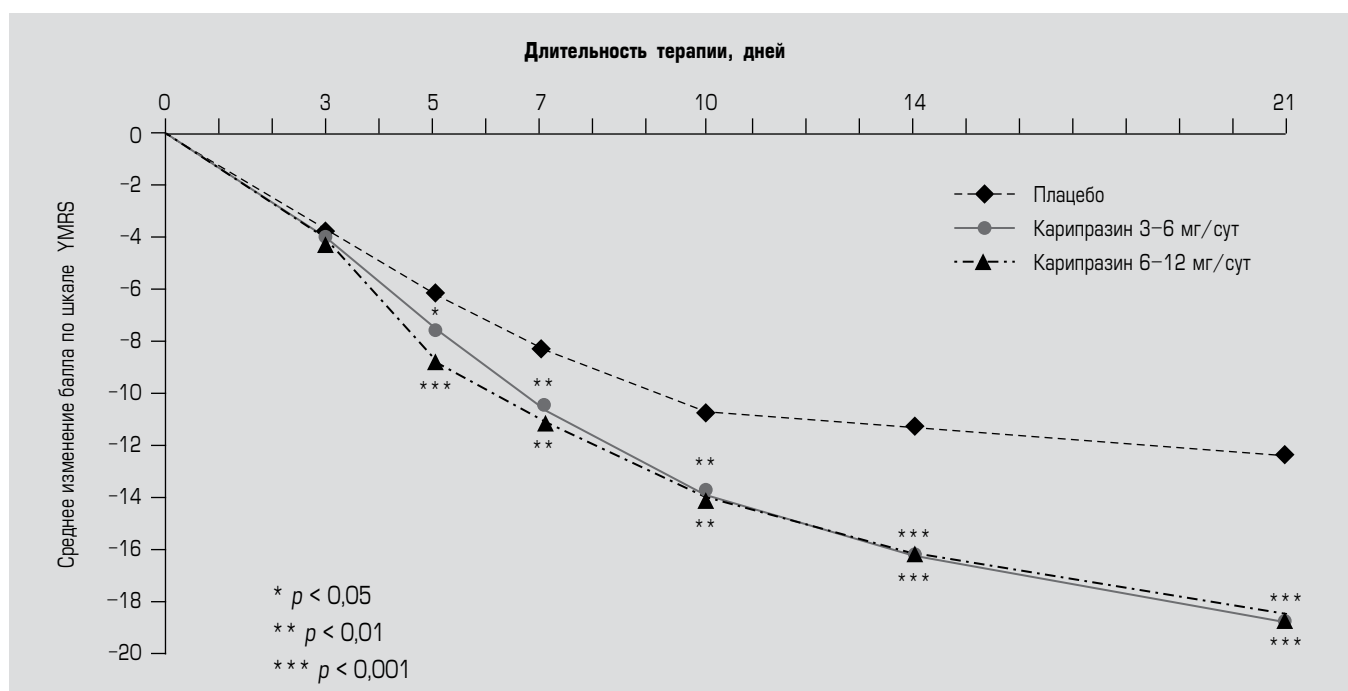
**Рисунок 2.** Эффективность карипразина при острой мании в рамках БАР I типа: оценка по шкале CGI-S. Адаптировано из Durgam et al. (2015)

головную боль, тошноту, диспепсию. Однако значительно чаще ( $p < 0,01$ ) по сравнению с пациентами плацебо-группы встречались лишь ЭПС (24,6 против 9,3 % с плацебо) и акатизия (18,6 против 5,9 % с плацебо). Отметим, что большинство (95 %) побочных эффектов, ассоциированных с ЭПС, имели легкую или умеренную степень тяжести и не приводили к вынужденной отмене приема препарата. В связи с выраженными побочными эффектами 12 пациентов в контрольной группе и 17 пациентов, получавших карипразин, не закончили полный курс терапии. Значимых различий метаболических показателей между двумя группами выявлено не было, за исключением уровня глюкозы натощак ( $p = 0,04$ ). Изменение интервала QTc было сопоставимым в обеих группах (+3,8 против +2,0 мс). В целом исследование подтвердило эффективность нового препарата в лечении маниакальных состояний в рамках БАР I типа, а также его хорошую переносимость и безопасность.

В третьей фазе клинических исследований препарата было проведено два двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, которые дополняют выводы предыдущего.

Calabrese et al. (2015) в своей работе изучали эффективность и безопасность применения карипразина в терапии маниакальных и смешанных эпизодов при БАР I типа [31]. 497 пациентов были рандомизированы на три группы: первая группа пациентов получала карипразин 3–6 мг/сут, вторая – карипразин 6–12 мг/сут, третья – плацебо. При этом дозу препарата наращивали постепенно: в первой группе стартовая доза составляла 1,5 мг/сут, последующие два дня – 3 мг/сут; начиная с третьего дня суточная доза препарата могла увеличиваться в зависимости от переносимости до 6 мг с шагом 1,5 мг. Во второй

группе, по аналогии с первой, дозировки препарата наращивали постепенно, начиная с 1,5 мг/сут; с третьего дня терапии доза могла быть увеличена с шагом 3 мг до 12 мг/сут. Эффективность терапии оценивали по изменению общего балла по шкалам YMRS и CGI-S к концу трехнедельного курса лечения. Дополнительными критериями эффективности терапии являлись частота достижения ремиссии (общий балл по YMRS  $\leq 12$ ) и частота терапевтического ответа (уменьшение общего балла по шкале YMRS  $\geq 50$  %). Было выявлено статистически значимое снижение общего балла как по шкале YMRS, так и по шкале CGI-S для обеих групп пациентов, получавших карипразин, по сравнению с пациентами плацебо-группы (рис. 3). В рамках post-hoc-анализа величина эффекта составила 0,62 при приеме карипразина 3–6 мг/сут и 0,60 в группе, получавшей карипразин 6–12 мг/сут. Частота достижения терапевтического ответа была значимо выше ( $p < 0,001$ ) в группах активной терапии (60,6 % для карипразина 3–6 мг/сут и 59,3 % для карипразина 6–12 мг/сут) по сравнению с плацебо-группой (37,5 %). Величина NNT (от англ. *number needed to treat* – число больных, которых необходимо лечить, чтобы достичь благоприятного клинического исхода по сравнению с контрольной группой) для достижения терапевтического ответа составила 5 (95 %, доверительный интервал (ДИ) 3–8) и 7 (95 %, ДИ 4–20) в группе, получавшей карипразин 3–6 мг/сут, и в группе, получавшей карипразин 6–12 мг/сут, соответственно. Карипразин хорошо переносился: частота значимых НЯ была низкой во всех трех группах (4 % в группе получавших низкие дозы карипразина, 0 % – у получавших высокие дозы карипразина; 2 % – в плацебо-группе). Однако частота НЯ, приводивших к выбыванию пациентов из исследования, была



**Рисунок 3.** Эффективность карипразина при маниакальных и смешанных состояниях в рамках БАР I типа: оценка по шкале YMRS. Адаптировано из Calabrese et al. (2015)

значимо выше ( $p < 0,001$ ) в группе больных, получавших высокие дозы карипразина (14,8 %), по сравнению с группами пациентов, принимавших низкие дозы карипразина (9 %) и плацебо (5 %). В целом наиболее частым побочным эффектом активной терапии была акатизия (17 % – у получавших низкие дозы карипразина и 22 % – у принимавших высокие дозы препарата).

В еще одном крупном РКИ ( $n = 312$ ) по применению карипразина при маниакальных и смешанных состояниях при БАР I типа были получены схожие результаты. Значимо чаще достигалась ремиссия ( $p = 0,0025$ ) и терапевтический ответ ( $p = 0,0097$ ) в группе с активной терапией по сравнению с плацебо-группой. Величина эффекта (*effect size*) составила 0,40–0,45 (в первом исследовании она была равна 0,57, во втором – 0,53–0,58) [30–32]. Это сопоставимо с данными для других АВП, используемых в терапии БАР, например, величина эффекта арипипразола составляет 0,26, рисперидона – 0,66 [33]. Побочными эффектами, которые наблюдались у больных в этом исследовании с частотой не менее 10 % и по меньшей мере вдвое большей, чем на плацебо, были акатизия (22,2 %), ЭПС (15,2 %), тремор (11,4 %), диспепсия (11,4 %) и рвота (10,1 %) [32].

## Применение карипразина при депрессивных фазах биполярного аффективного расстройства

По сравнению с терапией рекуррентной депрессии терапия БД имеет ряд особенностей. Препаратами первой линии терапии при БД являются нормотимики [34, 35]. В случае неэффективности терапии рекомендуется увеличивать дозу препарата, присоединять кветиапин или использовать комбинацию оланзапина и флуоксетина [36]. Применение антидепрессантов возможно лишь при отсутствии терапевтического эффекта первой линии терапии и на минимально короткий срок вследствие риска инверсии фазы [34, 37, 38]. В настоящее время не существует препарата, который позволял бы достичь всех необходимых для лечения БД целей – быстрого купирования депрессивной симптоматики с выходом в интермиссию, профилактики возникновения мании и депрессии, снижения суицидального риска с минимумом побочных эффектов [36]. Карипразин можно рассматривать как один из препаратов в терапии БД, обладающий рядом преимуществ по сравнению с другими АВП.

В одном из первых мультицентровых РКИ, включавшем 571 пациента, оценивали безопасность и эффективность карипразина в терапии депрессии при БАР I типа [39]. Пациенты методом рандомизации распределяли на четыре группы: плацебо, карипразин в дозах 0,75, 1,5 и 3 мг/сут. Эффективность оценивали через 6 недель по шкалам MADRS и GCI-S. При приеме карипразина в дозе 1,5 мг/сут отмечали значимое улучшение при оценке по шкале MADRS (рис. 4) через 6 недель лечения по сравнению с плацебо ( $p = 0,003$ ). В группе, получавшей карипразин 3 мг/сут, отмечали

большее снижение общего балла по шкале MADRS, однако оно не было статистически значимым по сравнению с контрольной группой после использования поправки на множественное сравнение ( $p = 0,112$ ). Применение самой низкой дозировки карипразина (0,75 мг/сут) не отличалось по эффективности от плацебо ( $p = 0,129$ ). Среди побочных эффектов карипразина наиболее часто (более чем в 10 % случаев) выявлялись акатизия и бессонница.

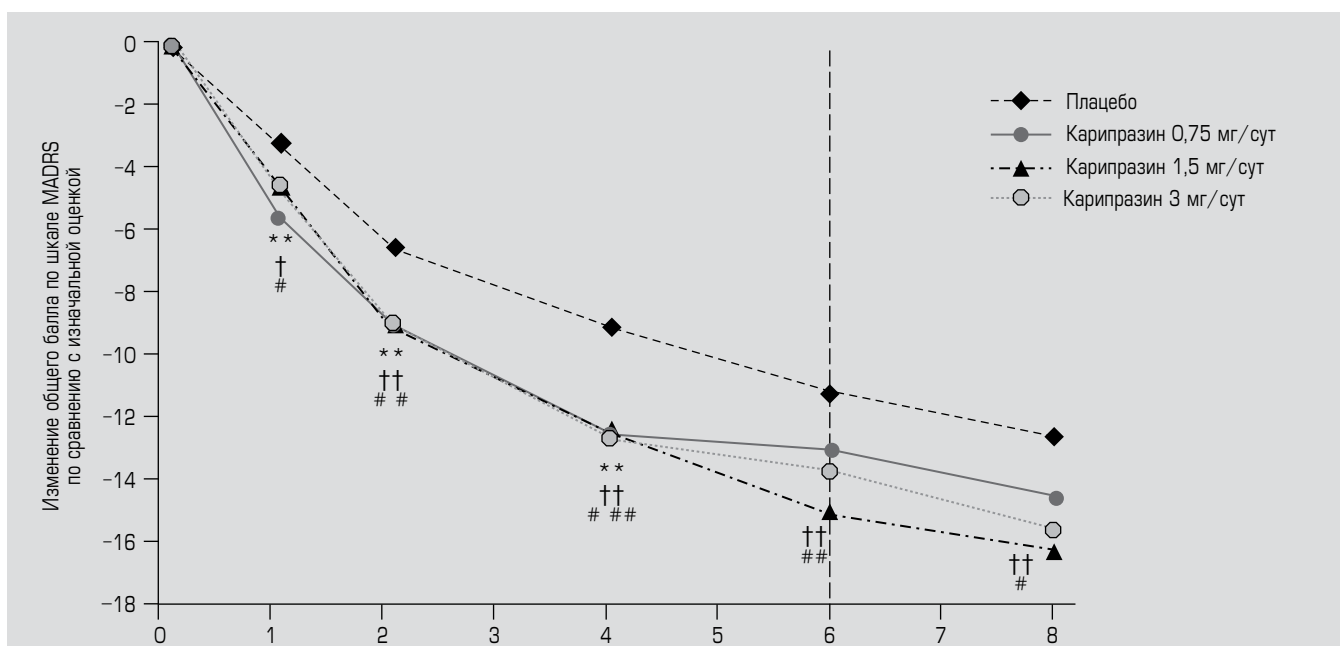
Одна из последних работ, проведенная в рамках третьей фазы клинических исследований при БАР карипразина, подтвердила его эффективность и хорошую переносимость при терапии БД [40]. В это исследование было включено 530 пациентов из 41 исследовательского центра в США и 31 – в Европе, страдающих депрессией в рамках БАР I типа. Участники исследования были рандомизированы в три группы: в первой пациенты получали карипразин 3 мг/сут, во второй – 1,5 мг/сут, в контрольной группе – плацебо. При оценке по шкале MADRS карипразин как в дозе 1,5 мг/сут, так и в дозе 3 мг/сут, приводил к значимому уменьшению симптомов депрессии (рис. 5). К концу шестинедельного курса терапии снижение общего балла по шкале MADRS у пациентов в группах с использованием карипразина в обеих дозировках ( $p = 0,0331$  для карипразина 1,5 мг/сут;  $p = 0,0103$  для карипразина 3 мг/сут) было значимо больше по сравнению с пациентами плацебо-группы. Наиболее частыми побочными эффектами, которые привели к прекращению лечения в группах, получавших карипразин, были акатизия и тошнота.

В недавнем систематическом обзоре четырех двойных слепых РКИ карипразина при БД было показано, что карипразин в дозах 1,5 и 3 мг/сут был значимо эффективнее плацебо с частотой достижения терапевтического ответа по шкале MADRS в 46,3 % случаев (плацебо – 35,9 %) и ремиссии – в 30,2 % (плацебо – 20,9 %) [41].

При сравнении карипразина с другими средствами, одобренными FDA для лечения БД, стоит отметить, что карипразин наряду с луразидоном обладает лучшей переносимостью, но несколько худшей эффективностью по сравнению с кветиапином и комбинацией оланзапина с флуоксетином; луразидон чаще вызывает инверсию фазы, чем карипразин. Значение NNT для достижения ремиссии составило 11 (95 %, ДИ 3–8) при сравнении с плацебо [41]. Это меньше, чем у других препаратов, зарегистрированных FDA для лечения БД (NNT = 7 для луразидона; NNT = 6 для кветиапина; NNT = 5 для комбинации флуоксетина с оланзапином). Однако преимуществом карипразина является лучшая переносимость – значимые побочные эффекты, которые приводили к прекращению приема препарата, возникали лишь у 6,7 % пациентов. Таким образом, карипразин можно рассматривать как один из препаратов выбора при лечении БД.

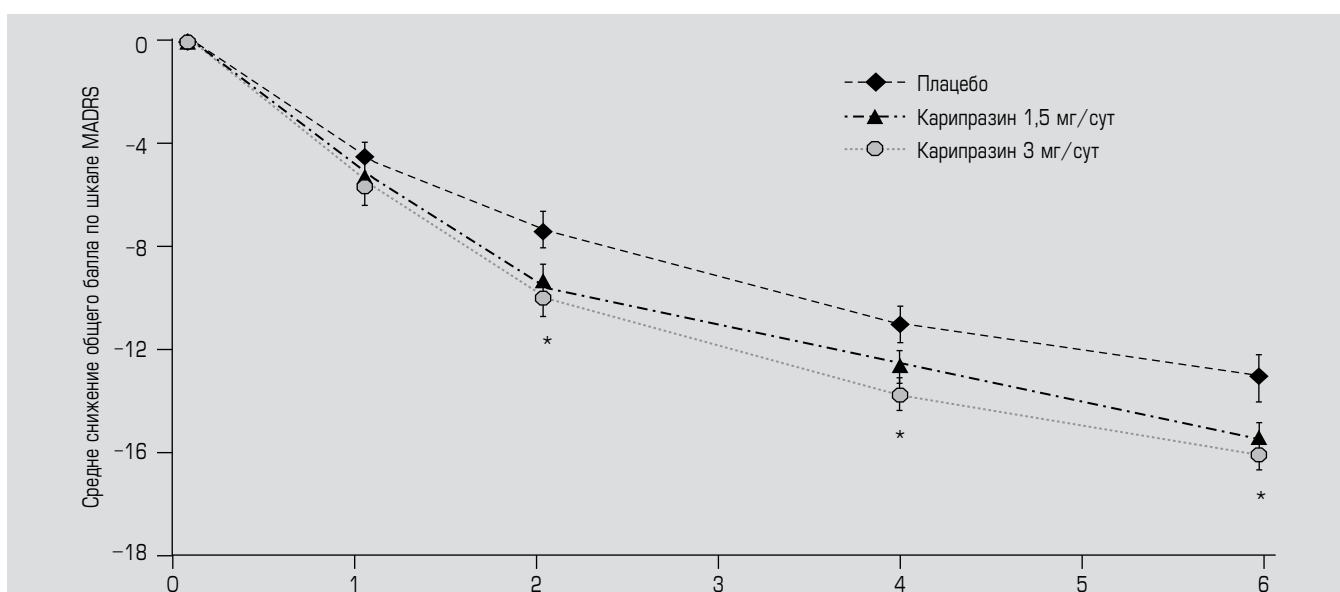
В недавнем двойном слепом РКИ оценивали эффективность, безопасность и переносимость карипразина в низких (0,25–0,75 мг/сут) и средних (1,5–3,0 мг/сут) дозировках при депрессии в рамках БАР I и II типов по сравнению с плацебо [42]. В исследовании приняли участие 233 пациента, основная оценка эффективности осуществлялась по шкале





**Рисунок 4.** Эффективность карипразина при биполярной депрессии: оценка по шкале MADRS. Адаптировано из Durgam et al. (2016)

**Примечание.** Для группы с терапией карипразином 0,75 мг/сут по сравнению с плацебо: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; для группы с терапией карипразином 1,5 мг/сут по сравнению с плацебо: †  $p < 0,05$ ; ††  $p < 0,01$ ; †††  $p < 0,001$ ; для группы с терапией карипразином 3 мг/сут по сравнению с плацебо: #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$ ; ###  $p < 0,001$ .



**Рисунок 5.** Эффективность карипразина при биполярной депрессии: оценка по шкале MADRS. Адаптировано из Earley et al. (2018)

**Примечание:** \*  $p < 0,01$  по сравнению с плацебо.

MADRS, вторичная оценка – по шкале CGI-S. После 8 недель терапии значимых различий между двумя основными с разными дозировкой и контрольной группами выявлено не было (табл. 1).

Частота побочных эффектов, возникающих при лечении, была сопоставима у обследуемых во всех группах, однако НЯ, приводящие к выбыванию пациентов из исследования, возникали значимо чаще ( $p < 0,01$ ) в группе с высокой дозой карипразина (9,3 %) по сравнению с плацебо-группой (2,6 %) и группой, получавшей низкие дозы препарата (4,0 %).

Результаты последнего исследования не согласуются с предыдущими работами, которые продемонстрировали эффективность карипразина в лечении БД [39, 40, 42, 43]. Возможно, это связано с тем, что пациентам контрольной группы, у которых не наблюдался терапевтический эффект, увеличивали дозировку плацебо. Таким образом, пациенты ожидали положительного эффекта от повышения дозы, что могло влиять на снижение общего балла по психометрическим шкалам. Эта гипотеза соотносится с данными из исследования Durgam et al. (2016),

**Таблица 1.** Оценка эффективности применения карипразина при депрессии в рамках БАР. Адаптировано из Yantham et al. (2020)

Параметр	Плацебо (n = 75)	Карипразин (n = 149)		Общее сравнение группы активной терапии с плацебо
		0,25–0,75 мг/сут (n = 75)	1,5–3,0 мг/сут (n = 74)	
<i>Снижение общего балла по шкале MADRS (основной параметр оценки эффективности)</i>				
Средний общий балл до начала терапии ± стандартное отклонение (SEM)	29,9 ± 0,6	30,2 ± 0,6	30,9 ± 0,5	–
Среднее изменение общего балла к концу терапии ± стандартное отклонение (SEM)	–16,6 ± 1,5	–16,8 ± 1,3	–16,1 ± 1,6	–
Среднее квадратичное отклонение (LSMD) по сравнению с плацебо	–	–0,7 [–4,6; 3,3]	0,0 [–4,1; 4,1]	–0,3 [–3,8; 3,2]
Значение p (сравнение групп активной терапии с плацебо)	–	0,7408	0,9961	0,8522
<i>Снижение общего балла по шкале CGI-I (вторичный параметр оценки эффективности)</i>				
Средний общий балла к концу терапии ± стандартное отклонение (SEM)	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,2	–
Среднее квадратичное отклонение (LSMD) по сравнению с плацебо	–	–0,1 [–0,6; 0,3]	–0,2 [–0,7; 0,3]	–
Значение p (сравнение групп активной терапии с плацебо)	–	0,5681	0,4539	–

в котором уровень терапевтического ответа в группе, получавшей карипразин, вышел на уровень плато через 4–6 недель с начала лечения, а эффективность плацебо продолжала расти [39]. Кроме того, на эффективность могли повлиять меньшая выборка пациентов по сравнению с предыдущими исследованиями, а также наличие группы с низкой дозой препарата (0,25–0,75 мг/сут), что еще сильнее уменьшало снижение общего балла по шкале MADRS в группе, получавшей активную терапию.

Earley et al. (2020) проанализировали суммарную безопасность и переносимость карипразина при БД в четырех РКИ [44]. Побочными эффектами, отмеченными пациентами в исследованиях применения карипразина при депрессии в рамках БАР с частотой не менее 5 % и минимум вдвое большей, чем в группе принимавших плацебо, были только акатизия (7 %) и тошнота (8 %). Что касается метаболических изменений, значимых различий между группой активной терапии и контрольной группой выявлено не было.

### **Применение карипразина при смешанных состояниях**

Смешанные состояния, которые включают в себя как депрессивные, так и маниакальные симптомы, трудно поддаются лечению. Депрессии со смешанной симптоматикой отличаются более тяжелым течением с частыми рецидивами, а также высоким суицидальным риском [45]. Использование антидепрессантов чаще всего малоэффективно и повышает риск развития инверсии фазы [37, 38]. В терапии подобных состояний часто используют АВП, поскольку, с одной стороны, многие из них обладают нормотимическим эффектом, с другой стороны – антидепрессивным – благодаря аффинитету к D<sub>3</sub>- и 5-HT<sub>1</sub>-рецепторам [6, 46–48].

McIntyre et al. (2019) провели анализ результатов нескольких исследований для оценки эффективности карипразина при БД, в том числе с сопутствующими

маниакальными симптомами [49]. Среди 1383 пациентов из трех РКИ у 808 (58,4 %) пациентов в структуре депрессивного эпизода были обнаружены маниакальные симптомы (не менее 4 баллов по шкале YMRS). У пациентов с сопутствующей маниакальной симптоматикой среднее снижение общего балла по шкале MADRS после курса лечения карипразином в дозах 1,5 и 3 мг/сут было значимо большим по сравнению с пациентами плацебо-группы (p = 0,0033 и 0,001 соответственно), при этом у пациентов без симптомов мании значимое улучшение состояния отмечалось только при приеме карипразина в дозе 1,5 мг/сут (p = 0,0008). Другими словами, низкие дозировки карипразина оказались более эффективными при БД, тогда как более высокие дозировки – при депрессивных эпизодах со смешанными чертами.

### **Метаанализы эффективности и переносимости карипразина при биполярном аффективном расстройстве**

В метаанализе, посвященном применению карипразина при БАР, подтверждены и дополнены результаты предшествующих работ [50]. В него вошли четыре РКИ по применению препарата при БД и три РКИ при мании в рамках БАР I типа. Краткое описание и основные результаты проведенных исследований приведены в табл. 2. Карипразин был значимо эффективнее плацебо у пациентов с маниакальными состояниями и смешанными эпизодами при БАР I типа. Анализ применения карипразина при БД показал, что низкие дозы (0,75 мг/сут) неэффективны, а наиболее оптимальной служит доза 1,5 мг/сут. Как при депрессии, так и при мании карипразин вызывает акатизию значительно чаще, чем плацебо, причем вероятность побочных эффектов увеличивается при повышении дозировки. При этом частота прекращения приема

**Таблица 2.** Сводная таблица исследований эффективности карипразина при БАП

Исследование	Диагноз	Дизайн	Оценочные шкалы	Суточная доза карипразина, мг/сут	Результаты
Sachs et al., 2015 [32]	Маниакальный или смешанный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	YMRS, CGI-S	<b>3-12</b>	↓ YMRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 3 недели
Calabrese et al., 2014 [31]	Маниакальный или смешанный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	YMRS, CGI-S	<b>3-6; 6-12</b>	↓ YMRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 3 недели
Durgam et al., 2015 [30]	Маниакальный или смешанный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	YMRS, CGI-S	<b>3-12</b>	↓ YMRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 3 недели
Durgam et al., 2016 [39]	Депрессивный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	MADRS, CGI-S	0,75; <b>1,5</b> ; 3	– ↓ MADRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 8 недель –
Earley et al., 2019 [40]	Депрессивный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	MADRS, CGI-S	<b>1,5; 3,0</b>	↓ MADRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 6 недель
Earley et al., 2019 (MD-53) [43]	Депрессивный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	MADRS, CGI-S	<b>1,5</b> ; 3,0	↓ MADRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 6 недель –
Yatham et al., 2020 (MD-52) [42]	Депрессивный эпизод, БАП I и БАП II	Двойное слепое РКИ	MADRS, CGI-S	0,25–0,75; 1,5–3,0	– – длительность терапии 8 недель

**Примечание:** Стрелка ↓ в столбце «Результаты» означает статистически значимые изменения по обозначенным психометрическим шкалам по сравнению с плацебо к окончанию курса лечения; полужирным выделены дозы препарата, при приеме которых показаны значимые улучшения по психометрическим шкалам. Адаптировано из Pinto et al., 2019 [50] и дополнено данными Yatham et al., 2020 [42].

карипразина вследствие возникновения НЯ примерно сопоставима с частотой прекращения приема плацебо, поэтому препарат следует считать достаточно безопасным и хорошо переносимым.

Данные метаанализа девяти РКИ подтверждают высокий уровень переносимости и безопасности карипразина у больных БАП [51]. Не было выявлено статистически значимой разницы между прекращением приема карипразина по причине НЯ по сравнению с приемом плацебо (RR 1,13; 95 % ДИ 0,77–1,66). При этом прекращение лечения вследствие возникновения ЭПС было значимо чаще при приеме карипразина по сравнению с приемом плацебо (RR 3,31; 95 % ДИ 1,06–10,32), однако в подавляющем большинстве случаев эти ЭПС успешно купировались корректорами (бета-блокаторами или бипериденом/тригексифенидилом) и не требовали отмены антипсихотика. На фоне приема карипразина не возникало кардиоваскулярных НЯ чаще, чем в группе, получавшей плацебо. Увеличение массы тела у пациентов, принимавших карипразин, было больше по сравнению с пациентами контрольной группы (RR 1,68; 95 % ДИ 1,12–2,52), но прибавка в массе составляла в среднем 0,61 кг.

## Заключение

Появление нового антипсихотика третьего поколения с особым фармакологическим профилем открывает новые возможности в терапии расстройств не только шизофренического, но и аффективного

спектра [9, 12, 20, 52]. Эффективность карипразина подтверждена в нескольких высококачественных исследованиях на больших выборках как в депрессивных, так и в маниакальных фазах при БАП I типа [39, 40, 42–44]. Следует учитывать, что при депрессиях целесообразно назначать более низкие дозировки (1,5–3,0 мг/сут), чем при маниах и смешанных состояниях (3–12 мг/сут), поскольку это влияет на эффективность и переносимость терапии [50]. Обращают на себя внимание данные последнего исследования по применению карипразина при БД, в котором подтвердили не только отсутствие эффективности очень низких дозировок (0,25–0,75 мг/сут), но и не выявили значимых различий между применением карипразина 1,5–3,0 мг/сут по сравнению с применением плацебо, что обозначило необходимость дальнейшего изучения вопроса об оптимальной дозе препарата. Еще одной отличительной особенностью терапии в зависимости от полярности фазы является длительность курса лечения, которая в случае маниакального эпизода составляет до трех недель, причем значимое улучшение состояния наблюдается уже в первые дни терапии; при депрессии эффект достигается гораздо позже – через несколько недель после начала лечения. Безопасность и переносимость карипразина подтверждены в ряде исследований, в том числе в одном систематическом обзоре с метаанализом [51]. Важным преимуществом карипразина по сравнению с другими АВП является низкий риск возникновения метаболических и кардиоваскулярных побочных эффектов [53].

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. Diagnostika i terapiya. – M: Medpress-inform, 2008. – 383 с.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Bipolyarnoe rasstroistvo. Psikiatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovsogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 379–439.
- Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogenez shizofrenii / per. s angl. pod red. S.N. Mosolova. – London: Taylor & Francis, 2004. – 167 с.
- Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. – 4nd ed. – Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2013. – P. 626.
- Delcourte S., Ashby C., Rovera R. et al. The novel atypical antipsychotic cariprazine demonstrates dopamine D2 receptor-dependent partial agonist actions on rat mesencephalic dopamine neuronal activity // CNS Neurosci Ther. – 2018. – Vol. 24, No. 12. – P. 1129–1139.
- 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 // Ther Adv Psychopharmacol. – 2020. – Vol. 10. – P. 1–11.
- Доровских И.В., Шайдеггер Ю.М., Павлова Т.А. и др. Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психотерапии // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – № 14. – С. 12–21.
- Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 1. – С. 63–69.
- Морозов П.В., Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения эндогенных психических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2014. – № 1. – С. 9–14.
- Реагила – официальная инструкция по применению, аналоги [Электронный ресурс]. – URL: [https://medi.ru/instrukciya/reagila\\_15794/](https://medi.ru/instrukciya/reagila_15794/) [дата обращения 25.11.2019].
- Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%ba%d0%b0%d1%80%d0%b8%d0%bf%d1%80%d0%b7%d0%b8%d0%bd&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> [дата обращения 25.11.2019].
- Kiss B., Némethy Z., Fazekas K. et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine // Drug Des Devel Ther. – 2019. – Vol. 13. – P. 3229–3248.
- Scarff J.R. Cariprazine for Schizophrenia and Bipolar Disorder // Innov Clin Neurosci. – 2016. – Vol. 13, No. 9–10. – P. 49–52.
- Azorin J.-M., Simon N. Dopamine Receptor Partial Agonists for the Treatment of Bipolar Disorder // Drugs. – 2019. – Vol. 79, No. 15. – P. 1657–1677.
- Гречко Т.Ю., Протопопова А.М., Чупринина Т.Н. Современные стратегии терапии шизофрении: информационные, этические, диагностические и терапевтические аспекты // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2019. – № 76. – С. 14–21.
- Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-retseptorov v mekhanizme deistviya sovremennykh antipsikhotikov // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroiv. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
- Girgis R.R., Slifstein M., D'Souza D. et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [11C]-(+)-PHNO // Psychopharmacology (Berl.). – 2016. – Vol. 233, No. 19. – P. 3503–3512.
- Zimnisky R., Chang G., Gyertyán I. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // Psychopharmacology (Berl.). – 2013. – Vol. 226, No. 1. – P. 91–100.
- Kiss B., Némethy Z., Fazekas K. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // J Pharmacol Exp P Ther. – 2010. – Vol. 333, No. 1. – P. 328–340.
- Шмуклер А.Б. Карипразин – антипсихотик с новыми уникальными потенциальными возможностями для лечения шизофрении и аффективных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – № 2. – С. 72–75.
- Nakajima S., Gerretsen P., Takeuchi H. et al. The potential role of dopamine D3 receptor neurotransmission in cognition // Eur Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 23, No. 8. – P. 799–813.
- Harrison-Read P.E. Antimanic potency of typical neuroleptic drugs and affinity for dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptors—a new analysis of data from the archives and implications for improved antimanic treatments // J Psychopharmacol (Oxford). – 2009. – Vol. 23, No. 8. – P. 899–907.
- Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine // Trends Pharmacol Sci. – 2007. – Vol. 28, No. 4. – P. 166–172.
- Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2009. – Vol. 49. – P. 327–347.
- Prickaerts J., Moechars D., Cryns K. et al. Transgenic Mice Overexpressing Glycogen Synthase Kinase 3β: A Putative Model of Hyperactivity and Mania // J Neurosci. – 2006. – Vol. 26, No. 35. – P. 9022–9029.
- Шафаренко А.А., Капиелетти С.Г., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость атипичных антипсихотиков при купировании маниакальных состояний в рамках шизоаффективного и биполярного расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 58–65.
- Mosolov S.N., Kuzavkova M.V., Belen'kaya D.V., Shafarenko A.A. Эффективность и безопасность применения атипичных антипсихотиков при лечении маниакальных состояний (обзор доказательных рандомизированных клинических исследований) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 95–102.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. Diagnostika i terapiya. – M: Medpress-inform, 2008. – 383 с.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Bipolyarnoe rasstroistvo. Psikiatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovsogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 379–439.
- Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogenez shizofrenii / per. s angl. pod red. S.N. Mosolova. – London: Taylor & Francis, 2004. – 167 с.
- Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. – 4nd ed. – Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2013. – P. 626.
- Delcourte S., Ashby C., Rovera R. et al. The novel atypical antipsychotic cariprazine demonstrates dopamine D2 receptor-dependent partial agonist actions on rat mesencephalic dopamine neuronal activity // CNS Neurosci Ther. – 2018. – Vol. 24, No. 12. – P. 1129–1139.
- 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 // Ther Adv Psychopharmacol. – 2020. – Vol. 10. – P. 1–11.
- Dorovskikh I.V., Shaidegger Yu.M., Pavlova T.A. i dr. Noveye strategii korrektsii nezhelelatel'nykh neuroendokrinnyykh yavleniy psikhofarmakoterapii // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2020. – № 14. – С. 12–21.
- Gorobets L.N., Mazo G.E. Gipерprolaktinemiya pri ispol'zovanii antipsikhotikov vtorogo pokoleniya: printsipy profilaktiki, diagnostiki i korrektsii // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2017. – № 1. – С. 63–69.
- Morozov P.V., Medvedev V.E. Kariprazin – novyi antipsikhotik dlya lecheniya endogennykh psikhicheskikh rasstroivst // Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2014. – № 1. – С. 9–14.
- Reagila – ofitsial'naya instruktsiya po primeneniyu, analogi [Elektronnyi resurs]. – URL: [https://medi.ru/instrukciya/reagila\\_15794/](https://medi.ru/instrukciya/reagila_15794/) [data obrashcheniya 25.11.2019].
- Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv [Elektronnyi resurs]. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%ba%d0%b0%d1%80%d0%b8%d0%bf%d1%80%d0%b7%d0%b8%d0%bd&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> [data obrashcheniya 25.11.2019].
- Kiss B., Némethy Z., Fazekas K. et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine // Drug Des Devel Ther. – 2019. – Vol. 13. – P. 3229–3248.
- Scarff J.R. Cariprazine for Schizophrenia and Bipolar Disorder // Innov Clin Neurosci. – 2016. – Vol. 13, No. 9–10. – P. 49–52.
- Azorin J.-M., Simon N. Dopamine Receptor Partial Agonists for the Treatment of Bipolar Disorder // Drugs. – 2019. – Vol. 79, No. 15. – P. 1657–1677.
- Grechko T.Yu., Protopyopova A.M., Chuprinina T.N. Sovremennyye strategii terapii shizofrenii: informatsionnyye, eticheskiye, diagnosticheskiye i terapevtycheskiye aspekty // Nauchno-meditsinskij vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. – 2019. – № 76. – С. 14–21.
- Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-retseptorov v mekhanizme deistviya sovremennykh antipsikhotikov // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroivst. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
- Girgis R.R., Slifstein M., D'Souza D. et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [11C]-(+)-PHNO // Psychopharmacology (Berl.). – 2016. – Vol. 233, No. 19. – P. 3503–3512.
- Zimnisky R., Chang G., Gyertyán I. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // Psychopharmacology (Berl.). – 2013. – Vol. 226, No. 1. – P. 91–100.
- Kiss B., Némethy Z., Fazekas K. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // J Pharmacol Exp P Ther. – 2010. – Vol. 333, No. 1. – P. 328–340.
- Shmukler A.B. Kariprazin – antipsikhotik s novymi unikal'nymi potentsial'nymi vozmozhnostyami dlya lecheniya shizofrenii i affektivnykh rasstroivst // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2014. – № 2. – С. 72–75.
- Nakajima S., Gerretsen P., Takeuchi H. et al. The potential role of dopamine D3 receptor neurotransmission in cognition // Eur Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 23, No. 8. – P. 799–813.
- Harrison-Read P.E. Antimanic potency of typical neuroleptic drugs and affinity for dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptors—a new analysis of data from the archives and implications for improved antimanic treatments // J Psychopharmacol (Oxford). – 2009. – Vol. 23, No. 8. – P. 899–907.
- Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine // Trends Pharmacol Sci. – 2007. – Vol. 28, No. 4. – P. 166–172.
- Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2009. – Vol. 49. – P. 327–347.
- Prickaerts J., Moechars D., Cryns K. et al. Transgenic Mice Overexpressing Glycogen Synthase Kinase 3β: A Putative Model of Hyperactivity and Mania // J Neurosci. – 2006. – Vol. 26, No. 35. – P. 9022–9029.
- Shafarenko A.A., Kapiletti S.G., Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' atipichnykh antipsikhotikov pri kupirovanii manikal'nykh sostoyanii v ramkakh shizoaffektivnogo i bipolar'nogo rasstroivst // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 58–65.
- Mosolov S.N., Kuzavkova M.V., Belen'kaya D.V., Shafarenko A.A. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya atipichnykh antipsikhotikov pri lechenii manikal'nykh sostoyanii (obzor dokazatel'nykh randomizirovannykh klinicheskikh issledovaniy) // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 95–102.

28. Шафаренко А.А., Мосолов С.Н. Современная терапия маниакальных и маниакально-бредовых состояний: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 554–585.
29. Шафаренко А.А., Мосолов С.Н. Применение кветиапина, оланзапина, рисперидона, ziprasidona при купировании острых маниакальных состояний // Матер. IV национального конгресса по социальной психиатрии. Всероссийская конференция «Повышение эффективности лечебно-реабилитационной помощи психически больным». – Москва, 12–14 декабря 2011 г. – С. 271.
30. Durgam S., Starace A., Li D. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17, No. 1. – P. 63–75.
31. Calabrese J.R., Keck P., Starace A. et al. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 76, No. 3. – P. 284–292.
32. Sachs G.S., Greenberg W., Starace A. et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled, Phase III trial // *Journal of Affective Disorders.* – 2015. – Vol. 174. – P. 296–302.
33. Yildiz A., Vieta E., Leucht S. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36, No. 2. – P. 375–389.
34. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – № 4. – С. 106–114.
35. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. Клиника и терапия биполярной депрессии. – М.: АМА-Пресс, 2009. – 46 с.
36. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 67–76.
37. Pacchiarotti I., Bond D., Baldessarini R. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170, No. 11. – P. 1249–1262.
38. Fornaro M., Anastasia A., Novello S. et al. Incidence, prevalence and clinical correlates of antidepressant-emergent mania in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 20, No. 3. – P. 195–227.
39. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173, No. 3. – P. 271–281.
40. Earley W., Burgess M., Rekeda L. et al. Cariprazine Treatment of Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study // *Am J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 176, No. 6. – P. 439–448.
41. Citrome L. Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? // *Int J Clin Pract.* – 2019. – Vol. 73, No. 10. – P. 109–119.
42. Yatham L.N., Vieta E., Earley W. Evaluation of cariprazine in the treatment of bipolar I and II depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 35, No. 3. – P. 147–156.
43. Earley W.R., Burgess M., Khan B. et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disorders.* – Vol. 22, No. 4. – P. 372–384.
44. Earley W.R., Burgess M., Rekeda L. et al. A pooled post hoc analysis evaluating the safety and tolerability of cariprazine in bipolar depression // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 263. – P. 386–395.
45. Betzler F., Stöver L., Sterzer P. et al. Mixed states in bipolar disorder – changes in DSM-5 and current treatment recommendations // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2017. – Vol. 21, No. 4. – P. 244–258.
46. Leggio G.M., Salomone S., Bucolo C. et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression // *Eur J Pharmacol.* – 2013. – Vol. 719, No. 1–3. – P. 25–33.
47. Celada P., Puig M., Amargós-Bosch M. et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression // *J Psychiatry Neurosci.* – 2004. – Vol. 29, No. 4. – P. 252–265.
48. Stahl S.M., Morrisette D., Faedda G. et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression // *CNS Spectrums.* Cambridge University Press. – 2017. – Vol. 22, No. 2. – P. 203–219.
49. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W. et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS Spectr.* – 2019. – P. 1–9.
50. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 22, No. 4. – P. 360–371.
51. Lao K.S.J., He Y., Wong I.C.K. et al. Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *CNS Drugs.* – 2016. – Vol. 30, No. 11. – P. 1043–1054.
52. Garay R.P., Zarate C.A., Charpeaud T. et al. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression // *Expert Rev Neurother.* – 2017. – Vol. 17, No. 6. – P. 593–609.
53. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладзыженский М.Я., Потопов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
28. Shafarenko A.A., Mosolov S.N. Sovremennaya terapiya maniakal'nykh i maniakal'no-bredovykh sostoyaniy: ot dokazatel'nykh nauchnykh issledovaniy k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova.* – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 554–585.
29. Shafarenko A.A., Mosolov S.N. Primenenie kvetiapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona pri kupirovaniy ostrykh maniakal'nykh sostoyaniy // *Mater. IV natsional'nogo kongressa po sotsial'noi psikhiiatrii. Vserossiiskaya konferentsiya «Povyshenie effektivnosti lechebno-reabilitatsionnoi pomoshchi psikhicheski bol'nym».* – Moskva, 12–14 dekabrya 2011 g. – S. 271.
30. Durgam S., Starace A., Li D. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17, No. 1. – P. 63–75.
31. Calabrese J.R., Keck P., Starace A. et al. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 76, No. 3. – P. 284–292.
32. Sachs G.S., Greenberg W., Starace A. et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled, Phase III trial // *Journal of Affective Disorders.* – 2015. – Vol. 174. – P. 296–302.
33. Yildiz A., Vieta E., Leucht S. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36, No. 2. – P. 375–389.
34. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniyu i profilaktike depressii pri bipolyarnom rasstroistve // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya.* – 2003. – № 4. – С. 106–114.
35. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Ushkalova A.V. Klinika i terapiya bipolyarnoi depressii. – M.: AMA-Press, 2009. – 46 s.
36. Ushkalova A.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennaya terapiya depressivnoi fazy pri bipolyarnom afektivnom rasstroistve // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – T. 112, № 11–2. – С. 67–76.
37. Pacchiarotti I., Bond D., Baldessarini R. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170, No. 11. – P. 1249–1262.
38. Fornaro M., Anastasia A., Novello S. et al. Incidence, prevalence and clinical correlates of antidepressant-emergent mania in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 20, No. 3. – P. 195–227.
39. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173, No. 3. – P. 271–281.
40. Earley W., Burgess M., Rekeda L. et al. Cariprazine Treatment of Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study // *Am J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 176, No. 6. – P. 439–448.
41. Citrome L. Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? // *Int J Clin Pract.* – 2019. – Vol. 73, No. 10. – P. 109–119.
42. Yatham L.N., Vieta E., Earley W. Evaluation of cariprazine in the treatment of bipolar I and II depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 35, No. 3. – P. 147–156.
43. Earley W.R., Burgess M., Khan B. et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disorders.* – Vol. 22, No. 4. – P. 372–384.
44. Earley W.R., Burgess M., Rekeda L. et al. A pooled post hoc analysis evaluating the safety and tolerability of cariprazine in bipolar depression // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 263. – P. 386–395.
45. Betzler F., Stöver L., Sterzer P. et al. Mixed states in bipolar disorder – changes in DSM-5 and current treatment recommendations // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2017. – Vol. 21, No. 4. – P. 244–258.
46. Leggio G.M., Salomone S., Bucolo C. et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression // *Eur J Pharmacol.* – 2013. – Vol. 719, No. 1–3. – P. 25–33.
47. Celada P., Puig M., Amargós-Bosch M. et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression // *J Psychiatry Neurosci.* – 2004. – Vol. 29, No. 4. – P. 252–265.
48. Stahl S.M., Morrisette D., Faedda G. et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression // *CNS Spectrums.* Cambridge University Press. – 2017. – Vol. 22, No. 2. – P. 203–219.
49. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W. et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS Spectr.* – 2019. – P. 1–9.
50. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 22, No. 4. – P. 360–371.
51. Lao K.S.J., He Y., Wong I.C.K. et al. Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *CNS Drugs.* – 2016. – Vol. 30, No. 11. – P. 1043–1054.
52. Garay R.P., Zarate C.A., Charpeaud T. et al. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression // *Expert Rev Neurother.* – 2017. – Vol. 17, No. 6. – P. 593–609.
53. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskii M.Ya., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye efekty sovremennoi antipsikhoticheskoi farmakoterapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya.* – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.



# Коммуникация на тему депрессии в Интернете – фактор психопатологии или ресурс для психотерапии?

Е.Д. Файнтух<sup>1</sup>, А.Б. Холмогорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Онлайн-сервис психологических услуг “YouTalk”, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», факультет консультативной и клинической психологии, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** Коммуникации на тему психических расстройств в Интернете становятся массовым явлением. У подростков и молодежи специфической чертой таких коммуникаций является использование интернет-мемов, посвященных теме депрессии и суицида.

**Цель исследования:** изучить связь интереса к интернет-мемам про депрессию и суицид с выраженностью симптомов депрессии у участников коммуникации на тему психических расстройств и обосновать необходимость использования интернет-коммуникаций для оказания психологической помощи подросткам и молодежи.

**Выборка:** Было опрошено 1130 респондентов в возрасте от 13 до 25 лет ( $M = 19,3 \pm 2,1$ ) с помощью гугл-формы, которую предлагалось заполнить участникам сообществ в социальной сети, посвященных интернет-мемам.

**Методики:** Шкала депрессии Бека, Торонтская шкала алекситимии TAS-20, Шкала копинг-стратегий COPE, а также два авторских опросника для выявления: 1) отношения респондентов к интернет-мемам про депрессию и суицид; 2) влияния интереса к интернет-мемам про депрессию и суицид на эмоциональное состояние опрошенных.

**Результаты:** Наиболее выраженный интерес к интернет-мемам про депрессию и суицид отмечается у респондентов с симптомами депрессии. Респонденты, проявившие интерес к интернет-мемам, демонстрируют также выраженные трудности идентификации и выражения чувств, при этом просмотр интернет-мемов про депрессию и суицид, согласно субъективной оценке респондентов, способствует некоторому улучшению настроения. Таким образом, просмотр интернет-мемов про депрессию и суицид подкрепляется и может превращаться в своеобразную стратегию совладания с тяжелыми чувствами. Эту стратегию следует рассматривать как непродуктивную, поскольку выраженность интереса к интернет-мемам про депрессию и суицид положительно коррелирует с такими деструктивными стратегиями, как избегание, и отрицательно с конструктивными копинг-стратегиями, направленными на решение проблем.

**Вывод:** Временное облегчение состояния при просмотре интернет-мемов про депрессию и суицид у подростков и молодежи с симптомами депрессии препятствует признанию и конструктивному решению проблем, в том числе обращению за профессиональной помощью нуждающихся в ней участников коммуникации на тему депрессии и суицида. Необходимо развивать программы оказания психологической помощи молодежи в состоянии эмоциональной дезадаптации с использованием интернет-ресурсов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** интернет-мемы, психотерапия онлайн, депрессия, социальные сети

**КОНТАКТ:** Файнтух Елизавета Дмитриевна, [hounsajh@gmail.com](mailto:hounsajh@gmail.com), ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4699-0516>  
Холмогорова Алла Борисовна, [kholmogorova@yandex.ru](mailto:kholmogorova@yandex.ru), ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5194-0199>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Файнтух Е.Д., Холмогорова А.Б. Коммуникация на тему депрессии в Интернете – фактор психопатологии или ресурс для психотерапии? // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 44–54. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.39.62.006

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Communication About Depression on the Internet – factor of Psychopathology or Resource for Psychotherapy?

E.D. Faintukh<sup>1</sup>, A. B. Kholmogorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Online psychological services service "YouTalk", Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow State University of Psychology and Education, Faculty of Counseling and Clinical Psychology, Moscow, Russia

## SUMMARY:

**Introduction:** Communication about mental disorders on the Internet is becoming widespread. Among adolescents and young people, a specific feature of such communications is the use of Internet memes dedicated to the topic of depression and suicide.

**Objective:** to study the relationship between interest in Internet memes about depression and suicide and the severity of depression symptoms in participants in communication about mental disorders and to substantiate the need to use Internet communications to provide psychological assistance to adolescents and young people.

**Sample:** 1,130 respondents aged 13 to 25 ( $M = 19.3 \pm 2.1$ ) were interviewed using a Google form, which was asked to fill out by members of communities on a social network dedicated to Internet memes.

**Methods:** Beck Depression Scale, TAS-20 Toronto Alexithymia Scale, COPE Coping Strategy Scale, as well as two author's questionnaires to identify: 1) respondents' attitudes towards Internet memes about depression and suicide; 2) the influence of interest in Internet memes about depression and suicide on the emotional state of the respondents.

**Results:** The most pronounced interest in Internet memes about depression and suicide was noted among respondents with symptoms of depression. Respondents with depression symptoms who showed interest in Internet memes also demonstrate pronounced difficulties in identifying and expressing feelings, while viewing Internet memes about depression and suicide, according to the subjective assessment of respondents, contributes to some improvement in mood. Thus, viewing Internet memes about depression and suicide is reinforced and can turn into a kind of strategy for coping with difficult feelings. This strategy should be viewed as unproductive, since the severity of interest in Internet memes about depression and suicide correlates positively with such destructive strategies as avoidance and ventilation of emotions and negatively with the most constructive problem-solving strategy.

**Conclusion:** Temporary relief of the condition when viewing Internet memes about depression and suicide in adolescents and young people with symptoms of depression prevents recognition and constructive solution of problems, including seeking professional help from participants in communication about depression and suicide who need it. It is necessary to develop programs for providing psychological assistance to young people in a state of emotional maladjustment using Internet resources.

**KEY WORDS:** internet communication, internet memes, online psychotherapy, depression, suicide, social media

**CONTACTS:** Faintukh Elizaveta Dmitrievna, hounsajin@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4699-0516>

Kholmogorova Alla Borisovna, kholmogorova@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5194-0199>

**CITATION:** Faintukh E.D., Kholmogorova A. B. Communication About Depression on the Internet – factor of Psychopathology or Resource for Psychotherapy? // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 1. – P. 44–54. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.39.62.006 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

## Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в современном мире депрессией страдают более 264 миллионов человек [1], а суицид является второй по распространенности причиной смерти людей в возрасте от 15 до 29 лет. При этом за последнее десятилетие отмечается значительный рост показателей депрессии у молодежи: по исследованиям разных стран, от 13 до 36 % школьников в возрасте от 7 до 17 лет демонстрируют симптомы депрессии или высказывают суицидальные мысли и намерения [2]. Важно отметить, что для эмоционального благополучия детей так же опасны культ продуктивности и перфекционистские стандарты, свойственные детям и подросткам из социально благополучных семей, как и низкий уровень жизни, включая бедность, алкоголизм родителей и низкий уровень заботы с их стороны [3]. Было показано, что около 75 % взрослых с психическими расстройствами имели выраженные признаки болезни уже в возрасте до 18 лет, причем даже в высокоразвитых странах лишь 25 % из них диагностируются и получают адекватную помощь [4]. При этом вошедшие в контакт с сервисами в системе охраны психического здоровья в период обучения значительно реже болеют психически во взрослом возрасте

по сравнению с теми, кто не получил соответствующей помощи [5].

Решая задачи помощи молодым людям, находящимся в состоянии эмоциональной дезадаптации, невозможно игнорировать те эпохальные изменения в характере человеческой коммуникации, которые произошли за последние годы в связи развитием информационных технологий. Исследователи отмечают неуклонную тенденцию к переносу основной доли коммуникации у молодого поколения в интернет-пространство [6]. Исключением не является и коммуникация на тему психических расстройств. Возможность мгновенного обмена информацией между незнакомыми людьми, находящимися на неограниченном расстоянии друг от друга, создает благоприятную среду для коммуникации на темы, стигматизированные и табуированные обществом. По данным исследования 2017 г., 32,5 % пациентов с психическими расстройствами использовали Интернет для получения информации о своем состоянии до обращения за профессиональной помощью, а 30 % обсуждали свое состояние в социальных сетях [7].

Активная коммуникация на тему психических расстройств в социальных сетях имеет как позитивные, так и негативные последствия. Так, отношения, возникающие между участниками групп, зачастую

позволяют людям с психическими расстройствами чувствовать понимание, поддержку, ощущение компетентности и полезности, однако даже в подобных сообществах пациент может столкнуться со стигматизацией или троллингом от третьих лиц [8]. А членство во множестве подобных сообществ может принимать форму фиксации на проблемах, не приводя к улучшению состояния.

Тема психических расстройств переживает «волны» популярности в российском сегменте Интернета, то оставаясь темой для обсуждения в специализированных сообществах, то становясь инфоповодом: романтизация депрессии во время популярности субкультуры «эмо», романтизация шизофрении и диссоциативного расстройства под влиянием медиакультуры, популяризация биполярного аффективного расстройства после песни «Биполярочка» от исполнителя Oxxxymiron [9–11]. На данный момент в социальных сетях, с одной стороны, много пишут о необходимости заботы о психическом здоровье и важности обращения за профессиональной помощью, а с другой – идет волна популярности так называемых интернет-мемов (мемов) про депрессию и суицид.

Мем – это изображение, устоявшаяся фраза или видео, служащее для передачи определенных смыслов и идей, как правило, остроумное или ироничное, спонтанно приобретающее популярность в Интернете. Интернет-мемы – это современный фольклор, характерный для культуры постмодерна [12].

Юмор мемов, как правило, своеобразен и фиксируется на негативных аспектах: психической боли и самоиронии вплоть до самоуничтожения. Однако его популярность можно объяснить направленностью на совместное, коллективное освобождение негативных эмоций, накапливающихся в людях. Мемы, затрагивающие серьезные темы (например, психические расстройства), часто становятся «вирусными», т. е. непредсказуемо и быстро приобретающими популярность в социальных сетях в результате распространения от одного пользователя к другому, особенно если они являются абсурдными или юмористическими. Секрет популярности таких мемов в том, что они обращаются к общему опыту участников коммуникации [13].

Мемы на тему депрессии – так называемые депрессивные мемы (рис. 1) – обычно описывают переживания или действия людей, страдающих от де-

прессии: их усталость, ощущение бессилия и другие тяжелые переживания [14]. Уже появились первые зарубежные исследования, направленные на поиск механизмов популярности депрессивных мемов. Согласно их данным, респонденты с симптомами депрессии, в сравнении с респондентами без таких симптомов, чаще оценивали депрессивные мемы как более смешные, близкие им и повышающие настроение, чем мемы недепрессивного содержания [15].

Однако феномен популярности депрессивных мемов имеет две крайности. С одной стороны, разделенный с другими опыт, как и любой груз, становится менее тяжелым, а с другой – может вести к эмоциональному заражению, суммированию и усилению переживаний у тех, кто находится в серьезном кризисе.

Коммуникации с помощью депрессивных мемов, понижающие значимость тяжелых переживаний и переводящие их в плоскость смешного, не заменяют профессиональной психиатрической и психологической помощи. Вместе с тем, коммуникация на данную тему в Интернете, в том числе с использованием мемов, может способствовать пониманию актуальности и важности вопросов психического здоровья, ведь именно Интернет позволил разговору о психических расстройствах выйти на новый уровень общественной значимости. Перед профессиональным сообществом психологов, психиатров и психотерапевтов встает новая задача: как использовать все возможности, которые дает интернет-среда, минимизируя риски и негативные последствия. Ведь закрывать глаза на новые способы коммуникации и обмена информации в молодежной среде и не использовать ресурсы Интернета для оказания помощи нуждающимся, число которых непрерывно растет, уже невозможно.

**Цель исследования** — изучить связь интереса к интернет-мемам про депрессию и суицид с выраженностью симптомов депрессии, суицидальной направленности и нарушений эмоциональной саморегуляции у пользователей социальных сетей подросткового и юношеского возрастов.

**Задачи:**

- 1) исследование связи между интересом к мемам про депрессию и суицид с выраженностью депрессивной симптоматики;
- 2) исследование связи между интересом к мемам про депрессию и суицид с особенностями эмоциональной саморегуляции (алекситимией и копинг-стратегиями);



Рисунок 1. Примеры депрессивных интернет-мемов

3) исследование последствий просмотра интернет-мемов про депрессию и суицид для эмоционального состояния пользователей.

**Методики исследования.** Для изучения характеристик респондентов, их отношения к интернет-мемам про депрессию и суицид, а также влияния просмотра этих мемов на настроение использовались следующие методики (все оценки были сделаны по шкале Ликерта от 1 до 5 баллов):

1) анкета с социодемографическими данными;  
2) авторский опросник, направленный на выявление отношения интернет-мемам про депрессию и суицид. Включает 25 интернет-мемов, оцениваемых респондентами по трем вопросам:

а) насколько вам нравится данный мем?  
б) насколько этот мем, на ваш взгляд, реалистичен (люди с депрессией думают/делают/чувствуют себя так же, как отражено в данном меме)?  
в) насколько этот мем отражает ваше состояние (мысли, чувства или действия) в последнее время?

Степень интереса к мемам про депрессию и суицид оценивалась на основании подсчета баллов при ответе на вопрос «насколько вам нравится данный мем?». Степень близости интернет-мемов рассчитывалась на основании подсчета баллов при ответе на вопрос «насколько этот мем отражает ваше состояние (мысли, чувства или действия) в последнее время?»;

3) авторский опросник, направленный на выявление влияния интернет-мемов про депрессию и суицид на эмоциональное состояние. Включает 22 интернет-мема, которые респондентам предлагается оценить по шкале Ликерта от 1 до 5 баллов по трем следующим параметрам:

а) юмористичность мема (от «очень смешной» до «совсем несмешной»);  
б) близость содержания мема для респондента (от «очень близкий» до «совершенно не близкий»);  
в) эмоциональная заряженность мема (от «позитивный» до «негативный»).

Субъективная оценка изменения настроения в результате просмотра мемов рассчитывалась на основании ответа на вопрос «как изменилось ваше настроение после просмотра мемов?» с использованием пятибалльной системы оценок: от «значительно ухудшилось» до «значительно улучшилось».

Для изучения выраженности симптомов депрессии, нарушений эмоциональной саморегуляции и способов совладания со стрессом у респондентов использовались:

1) Шкала депрессии Бека (адаптация Н.В. Тарабина, 2001);  
2) Торонтская алекситимическая шкала TAS-20 (адаптация Е.Г. Старостина, Г.Д. Тэйлор, Л.К. Квилти и др., 2010).  
3) Шкала копинг-стратегий COPE (COPE Inventory, С. Carver, М. Shreier, J. Weintraub, адаптация П.А. Иванов и Н.Г. Гаранян, 2010).

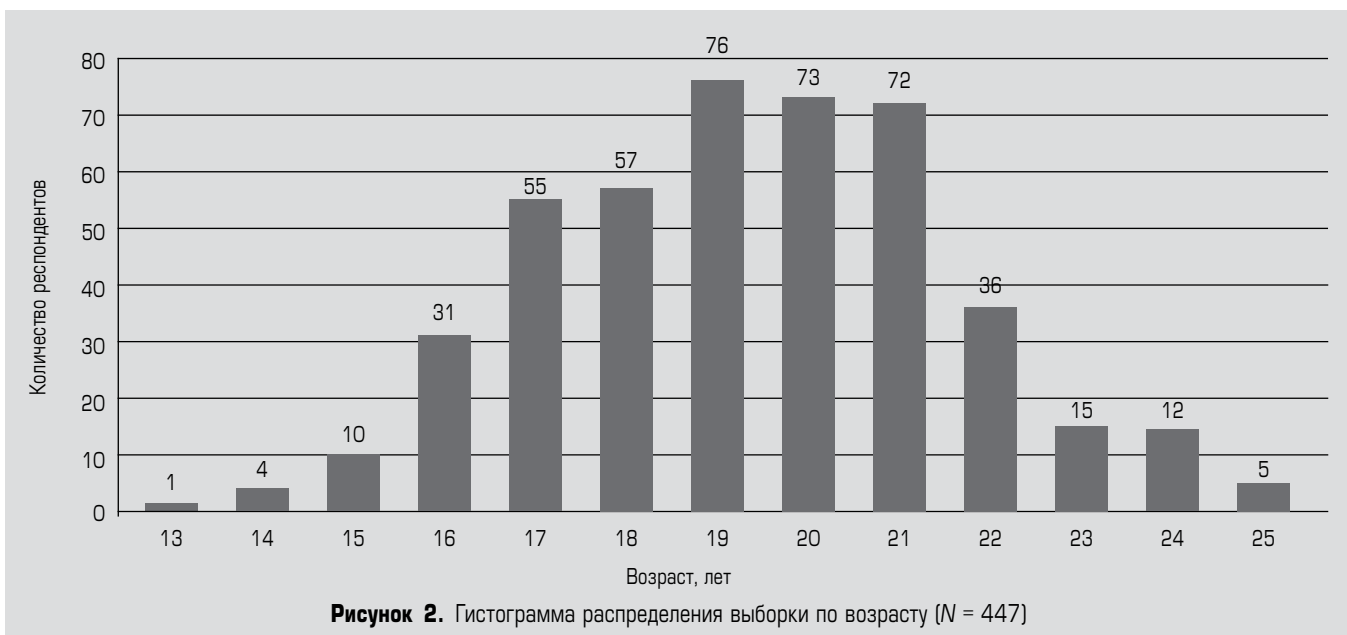
## Процедура исследования и характеристики выборки

Исследование проводилось в два этапа.

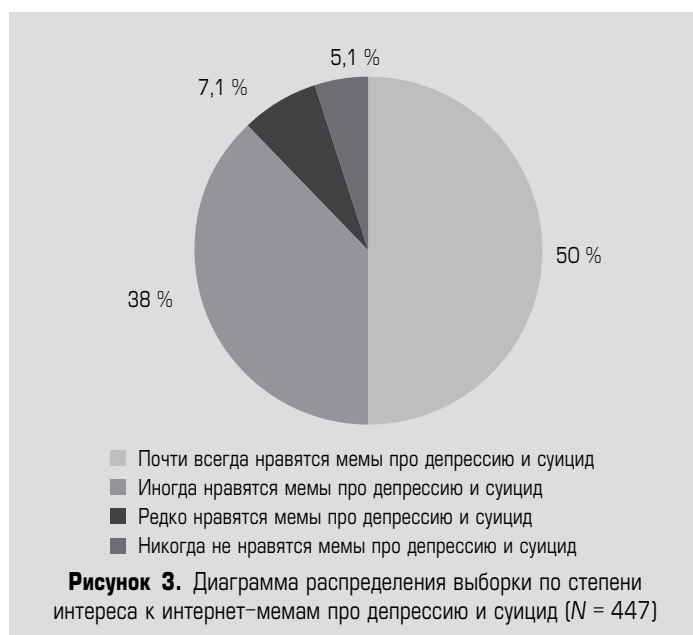
1. Интернет-опрос респондентов для выявления выраженности депрессивной симптоматики и особенностей эмоциональной регуляции у респондентов, интересующихся мемами про депрессию и суицид.

Выборку составили 447 респондентов в возрасте от 13 до 25 лет (средний возраст  $19,4 \pm 2,22$ ) (рис. 2):

- 42,4 % респондентов не имели симптомов депрессии, 17,1 % имели симптомы легкой степени тяжести, 19,3 % – симптомы умеренной степени тяжести, 21,3 % – тяжелой;
- 50,3 % отмечали, что им «почти всегда» нравятся мемы про депрессию и суицид, 37,5 % – «иногда», 7,1 % – «редко», 5,1 % – «никогда» (рис. 3);
- у 50,3 % респондентов имелись суицидальные мысли, 15,3 % – суицидальные намерения, среди них







7,3 % отмечали, что «убили бы себя, если бы представился случай».

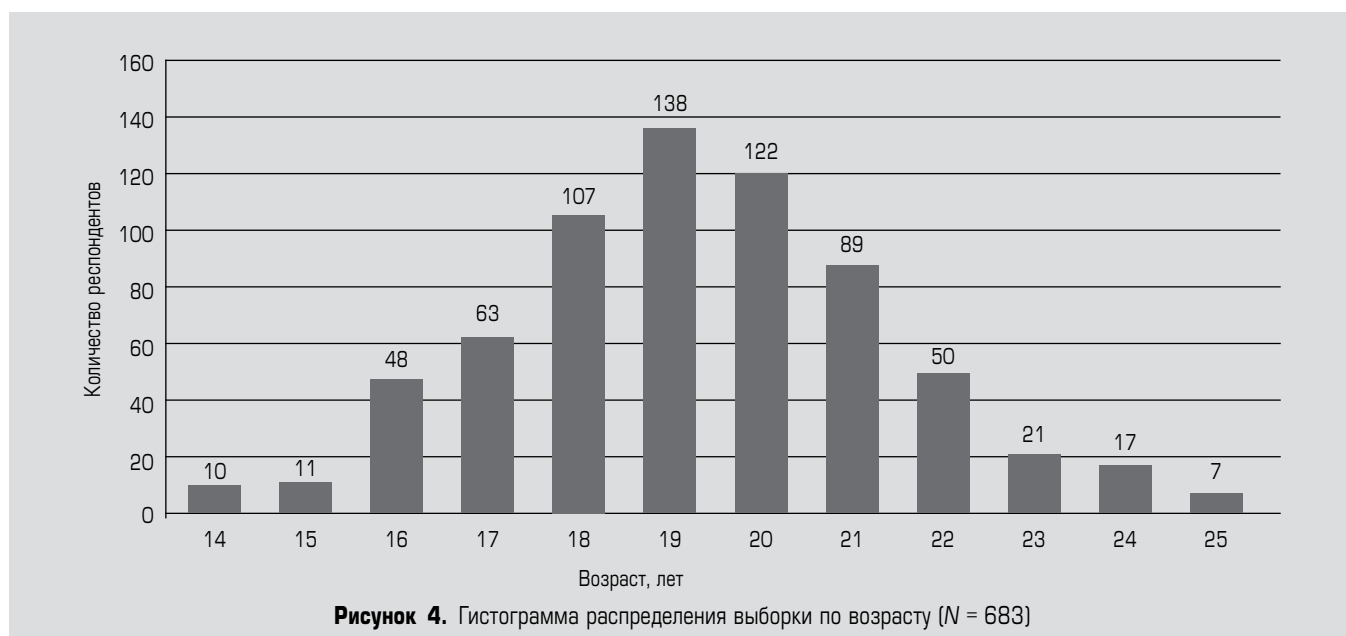
2. Интернет-опрос респондентов, использующих интернет-мемы про депрессию и суицид в повседневном общении, для выявления влияния данного контента на настроение.

Выборку составили 683 респондента в возрасте 14–25 лет, (средний возраст  $19,1 \pm 2,1$ ) (рис. 4):

- не имели симптомов депрессии 45,7 % респондентов, у 20,2 % – легкая степень, 19,2 % – умеренная степень и у 15,8 % респондентов – тяжелая степень выраженности симптомов депрессии;

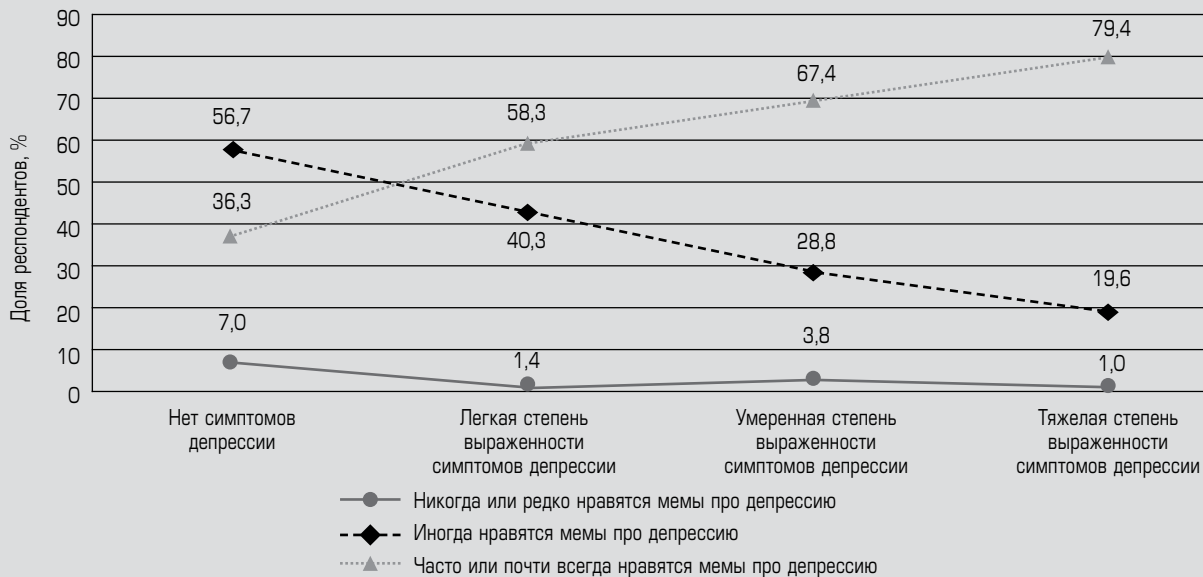
- 53,1 % респондентов отмечали, что им «часто» или «почти всегда» нравятся мемы про депрессию и суицид, 16,3 % не нравится подобный контент «почти всегда» или «редко» (рис. 5);

- у 57,4 % респондентов имелись суицидальные мысли, 11,6 % – суицидальные намерения, среди них 5,2 % респондентов отмечали, что «убили бы себя, если бы представился случай».



## Результаты первого этапа исследования

В результате исследования было обнаружено, что интернет-мемы про депрессию и суицид чаще оказываются привлекательными для респондентов с более выраженными симптомами депрессии (рис. 6). Степень интереса к мемам в данном графике оценивалась на основании ответа респондента на вопрос «нравятся ли вам обычно мемы про депрессию и суицид?» по шкале от «никогда» до «почти всегда» (от 0 до 5 баллов по шкале Ликерта). При этом показатель степени интереса к мемам про депрессию и суицид также коррелирует со всеми показателями алекситимии опросника TAS-20: «общий балл», «трудности идентификации чувств», «трудности описания чувств», «внешнеориентированное мышление» (табл. 1).



**Рисунок 6.** Доля респондентов с разной степенью выраженности симптомов депрессии, давших разные типы ответов на вопрос о привлекательности для них интернет-мемов

**Таблица 1.** Связь показателей степени выраженности симптомов депрессии (Шкала депрессии Бека), интереса к мемам про депрессию и суицид и близости подобного контента (данные авторского опросника) с показателями алекситимии (TAS-20) (N = 447)

Показатель	Степень выраженности симптомов депрессии	Интерес к мемам про депрессию и суицид	Близость мемов про депрессию и суицид
Алекситимия	0,592*	0,293*	0,503*
Трудности идентификации чувств	0,594*	0,279*	0,491*
Трудности описания чувств	0,453*	0,189*	0,363*
Внешнеориентированное мышление	0,311*	0,199*	0,311*

\* Корреляция значима на уровне 0,001 (двусторонняя).

На основании этого можно сделать вывод, что респонденты, интересующиеся мемами про депрессию и отмечающие схожесть своих переживаний с содержанием мемов, чувствуют смутный дискомфорт и общее негативное состояние, но не могут разобраться в своих чувствах и их причинах, не привыкли обращать на них внимание, а также затрудняются в их дифференцированном выражении. При этом наиболее сильные корреляции отмечаются для тех респондентов, которые не просто проявляют интерес к этим мемам (у них все корреляции с показателями алекситимии слабые), а ощущают их близость к своему состоянию (корреляции в этой группе достигают умеренной силы). Все это позволяет сделать вывод, что мемы про депрессию и суицид – это своеобразный инструмент самовыражения для тех, кому особенно трудно понимать и выражать свои эмоции, но кто при этом испытывает сильный, смутный и недифференцированный дискомфорт, вплоть до нежелания жить.

При анализе связи близости интернет-мемов и копинг-стратегий, т. е. способов совладания с стрессом, была обнаружена умеренная обратная связь между показателем близости мемов про депрессию и суицид и выраженностью таких конструктивных

способов совладания со стрессом, как «позитивное переопределение и личностный рост», «планирование совладания» и «активный копинг». Аналогичные корреляции с данными копингами имеются у показателей выраженности симптомов депрессии, что подтверждает наше предположение о том, что показатель близости интернет-мемов отражает субъективную оценку респондентом наличия и выраженности у него депрессивной симптоматики.

При анализе связи степени интереса к подобному контенту и показателями разных копинг-стратегий (табл. 2) была обнаружена слабая обратная связь с рядом продуктивных способов совладания со стрессом (позитивное переопределение и личностный рост, принятие, планирование совладания), а также и слабая прямая связь с рядом негативных деструктивных копинг-стратегий (отрицание, избегание, употребление психоактивных веществ). Также как и в случае показателей алекситимии, все указанные тенденции к недостаточному использованию продуктивных стратегий совладания со стрессом и склонность использовать деструктивные стратегии наиболее выражены в группе респондентов, указавших на близость мемов про депрессию и суицид. Все это указывает на дефицитарность способности

**Таблица 2.** Связь показателей копинг-стратегий со степенью выраженности симптомов депрессии, интересом к мемам и близостью мемов про депрессию и суицид (Шкала депрессии Бека, COPE) (N = 447)

Показатель	Степень выраженности симптомов депрессии	Интерес к мемам про депрессию и суицид	Близость мемов про депрессию и суицид
Позитивное переопределение и личностный рост	-0,478*	-0,128**	-0,369*
Психическое избегание	0,237*	0,092*	0,163*
Активный копинг	-0,429*	-0,156*	-0,349*
Отрицание	0,352*	0,165*	0,261*
Употребление психоактивных веществ	0,223*	0,193*	0,246*
Принятие	-0,243*	-0,138**	-0,211*
Планирование совладания	-0,354*	-0,169*	-0,300*

\* Корреляция значима на уровне 0,001 (двусторонняя).

к эмоциональной саморегуляции и необходимость ее развития у респондентов, проявляющих интерес к данному контенту, и особенно ощущающих близость интернет-мемов про депрессию и суицид.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что пользователи Интернета, высоко оценивающие близость мемов про депрессию и суицид, имеют значительные проблемы в совладании с различными стрессовыми ситуациями и нуждаются в развитии конструктивных копинг-стратегий.

## Результаты второго этапа исследования

Обработка результатов по всей выборке (всего 683 человека) показала, что половина респондентов (49,6 %) не отмечают изменения настроения в результате просмотра мемов и лишь менее 3 % отмечают значительные изменения настроения в результате

просмотра мемов (рис. 7). Данные позволяют говорить об отсутствии значимого неспецифического влияния просмотра интернет-мемов про депрессию и суицид на настроение в обследованной выборке в целом.

Однако при сравнении субъективной оценки ухудшения или улучшения настроения в группах с разной степенью выраженности депрессивной симптоматики можно отметить, что улучшение настроения чаще отмечали респонденты с симптомами депрессии, чем респонденты, не имеющие таких симптомов (рис. 8).

При анализе связи показателей интереса к интернет-мемам про депрессию и суицид и субъективной оценки изменения настроения в результате просмотра мемов (рис. 9) можно отметить, что чем более интересны респонденту мемы про депрессию и суицид, тем чаще он склонен отмечать улучшение настроения и реже ухудшение настроения после просмотра подобного контента.

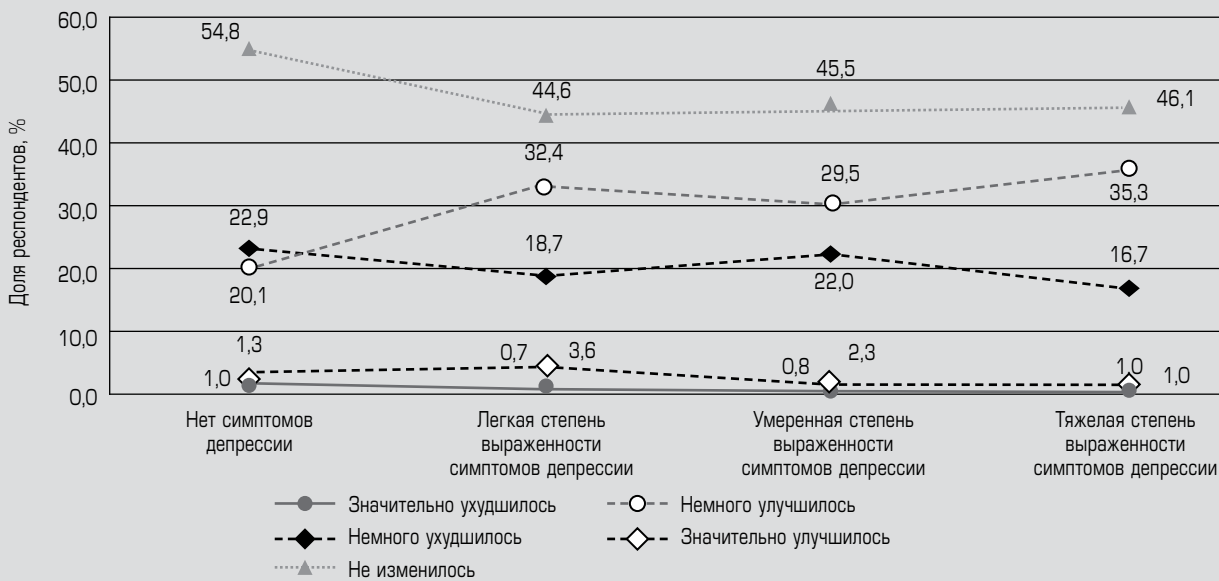
## Обсуждение

В обследованных выборках подростков и молодых людей, общающихся в сообществах, посвященных депрессивным мемам, высок процент респондентов с выраженными симптомами депрессии и суицидальной направленностью. Более 50,3 % обследованных подростков и молодежи оценивают мемы про депрессию и суицид как «почти всегда» интересные для них. По данным исследования обнаруживается высокая значимость интернет-мемов про депрессию и суицид для подростков и молодых людей с симптомами депрессии. Хотя интерес к мемам про депрессию и суицид не всегда связан с наличием депрессивной симптоматики, все же их привлекательность особенно высока для тех, у кого выражены симптомы депрессии. Интерес к данному контенту можно рассматривать как фактор риска и, соответственно, молодежь с выраженным интересом к этим интернет-мемам – как группу риска, нуждающуюся в психологической помощи.

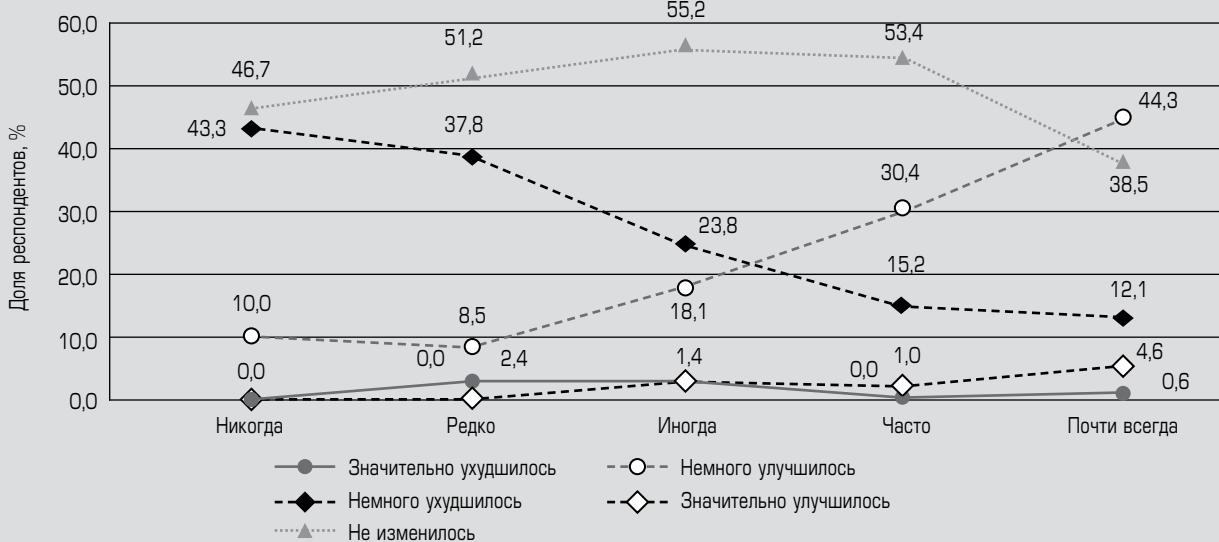
К сожалению, на данный момент эта проблема остается практически не изученной, однако



**Рисунок 7.** Диаграмма распределения выборки по субъективной оценке изменения настроения в результате просмотра мемов



**Рисунок 8.** Доля респондентов с разной степенью выраженности симптомов депрессии, давших разные типы ответов на вопрос об изменении настроения после просмотра интернет-мемов



**Рисунок 9.** Доля респондентов с разными типами ответов на вопрос об изменении настроения в результате просмотра мемов, давших разные типы ответов на вопрос о привлекательности для них интернет-мемов

в нескольких исследованиях 2020 г. показано, что респонденты с симптомами депрессии чаще оценивали депрессивные мемы как более смешные, близкие, повышающие настроение по сравнению с респондентами без симптомов депрессии, что соотносится с полученными нами результатами [15, 16].

По данным исследования можно говорить о том, что просмотр интернет-мемов сам по себе не несет однозначно негативного эффекта, однако для людей с симптомами депрессии наряду с отрицанием и избеганием может являться формой непродуктивной копинг-стратегии, которая позволяет в краткосрочной перспективе дистанцироваться от переживаний, однако при этом подкрепляет избе-

гающее поведение и мешает использованию продуктивных стратегий и своевременному обращению за помощью.

Кратковременное облегчение при просмотре мемов про депрессию и суицид молодыми людьми с депрессивной симптоматикой может закрепляться как поведенческая стратегия, сопровождающаяся ситуативным улучшением настроения, ощущением общности и поддержки со стороны людей, откликающихся на подобный контент. При этом избегание решения существующих проблем и отказ от обращения за профессиональной помощью могут приводить к хронификации симптомов депрессии.

Множество программ самопомощи, размещенных в Интернете, не тестировались на эффективность



подобного вмешательства [17]. Несмотря на высокий риск незавершения участниками подобных программ [18], сетевая когнитивно-бихевиоральная терапия и интернет-тренинги социальных навыков с использованием компьютерных программ показывают свою эффективность по сравнению с данными для контрольной группы респондентов, не проходящих лечения и ожидающих его [17, 19–22]. Подобные программы также предоставляют хорошую возможность для тех, кто не может воспользоваться другими формами лечения психических расстройств по финансовым, территориальным или иным причинам.

Помимо программ, составленных специалистами, к важным источникам помощи можно отнести огромное количество психообразовательного контента в социальных сетях, создаваемого активистами в области психического здоровья и людьми с психическими расстройствами в форме блогов, статей и мемов. Люди с психическими расстройствами и активисты делятся своим опытом, различными рекомендациями, информацией о психических расстройствах, а механизмы распространения информации в социальных сетях позволяют охватить большое количество пользователей, находящихся в группе риска. Вокруг подобных сообществ часто организуются группы взаимопомощи людей с психическими расстройствами, позволяющие им поделиться своими переживаниями, быть понятыми и получить социальную поддержку от других участников сообщества, что может положительно влиять на психологическое

состояние [23– 26]. Однако существует и опасность, исходящая от подобных сообществ, которая заключается в возможности распространения недостоверной и потенциально вредной для психического благополучия информации.

Онлайн-психотерапия делает более доступной качественную профессиональную помощь для людей из удаленных регионов с более низкой доступностью или худшим качеством психотерапевтической помощи. Важно отделить синхронные формы работы (по видеосвязи или синхронной переписке в мессенджерах), более похожие на классическую психотерапию, от асинхронных форматов переписки по электронной почте или в мессенджерах. Эффективность онлайн-психотерапии – предмет многих дискуссий в профессиональном сообществе, особенно при дефиците невербальных форм коммуникации между психотерапевтом и клиентом или их отсутствии. Однако результаты научных исследований на данный момент показывают, что онлайн-психотерапия по видеосвязи может приводить к результатам, сходным с очными формами [17], а асинхронные форматы демонстрируют значительную эффективность по сравнению с данными контрольной группы, не получавшей профессиональной помощи [27].

Пандемия COVID-19 значительно увеличила спрос на онлайн-формы психотерапии [28], обратив на них внимание даже тех специалистов, которые раньше избегали подобных форматов, и обострила необходимость использования Интернета для работы с людьми, имеющими психические расстройства.

Мемы про депрессию, как было показано в нашем исследовании, часто интересны людям с алекситимией, т. е. с трудностями понимания и выражения чувств. Обобщенное и упрощенное эмоциональное содержание мема позволяет им выразить переживания на недифференцированном уровне. Простая и вирусная форма мемов делает их хорошим инструментом для геймификации и усвоения клиентом продуктивных поведенческих паттернов, а также для популяризации обращения за профессиональной помощью (рис. 10).

## Выводы

1. Интернет-мемы про депрессию и суицид наиболее привлекательны для респондентов подросткового и юношеского возраста с депрессивной симптоматикой. Близость мемов про депрессию и суицид и интерес к ним положительно связаны с показателями алекситимии, т. е. для молодых людей с симптомами депрессии и трудностями понимания и выражения чувств такие интернет-мемы являются своеобразным инструментом самовыражения при сильном, смутном и недифференцированном дискомфорте, граничащим с нежеланием жить.

2. Просмотр интернет-мемов про депрессию и суицид является непродуктивной формой совладания с депрессивной симптоматикой, что доказывают отрицательные корреляции выраженности такого интереса с конструктивными стратегиями,



**Рисунок 10.** Пример мема, популяризирующего обращение за психотерапевтической помощью

направленными на решение проблем. Подростки и молодые люди с симптомами депрессии чаще отмечают некоторое улучшение настроения после просмотра мемов про депрессию и суицид, что может закрепляться в качестве неконструктивной копинг-стратегии и препятствовать обращению за профессиональной помощью.

3. В настоящее время отмечается большое разнообразие форм психологической помощи и психотерапии с использованием Интернета. Проведенное исследование доказывает, что активная коммуни-

кация в Интернете и предпочтение интернет-мемов про депрессию и суицид являются факторами риска и свойственны в первую очередь подросткам и молодежи с выраженными симптомами депрессии, склонным при этом к непродуктивным копинг-стратегиям. Такие респонденты могут стать целевой аудиторией для оказания психологической помощи посредством интернет-ресурсов с использованием в том числе такого инструмента, как интернет-мемы, поддерживающие конструктивные стратегии совладания с депрессией.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Депрессия / ВОЗ. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression> (дата обращения 27.02.2021).
2. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Цацулин Т.О. Динамика показателей перфекционизма и симптомов эмоционального неблагополучия в российской студенческой популяции за последние десять лет: когортное исследование // Культурно-историческая психология. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 41–50.
3. Холмогорова А.Б. Психическое здоровье детей, подростков и молодежи в современном информационном обществе // Сб. матер. науч. конф. «Психическое здоровье человека XXI века» (Москва, 5–7 октября 2018 г.) / Союз охраны психического здоровья. – М.: Издат. дом «Городец», 2018. – С. 327–329.
4. Fazel M., Hoagwood K., Stephan Sh., Ford T. Mental health interventions in schools in high-income countries // *The Lancet Psychiatry*. – 2014. – Vol. 1, Iss. 5. – P. 319. – Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036614703128> (accessed March 19, 2017).
5. Neufeld Sh.A.S., Dunn V.J., Jones P.B., Croudace T.J., Goodyer I.M. Reduction in adolescent depression after contact with mental health services: A longitudinal cohort study in the UK // *The Lancet Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4, Iss. 2. – P. 120–127. – Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036617300020> (accessed March 19, 2017).
6. Холмогорова А.Б., Авакян Т.В., Клименкова Е.Н., Мalyukova Д.А. Общение в интернете и социальная тревожность у подростков из разных социальных групп // Консультативная психология и психотерапия. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 102–129.
7. Birnbaum M., Rizvi A., Correll Ch., Kane J. The role of social media and the Internet in pathways to care for adolescents and young adults with psychotic disorders and non-psychotic mood disorders // *Early Interv Psychiatry*. – 2017. – Vol. 11 (4). – P. 290–295.
8. Dyson M.P., Hartling L., Shulhan J., Chisholm A., Milne A., Sundar P., Scott Sh.D., Newton A.S. A systematic review of social media use to discuss and view deliberate self-harm acts // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11 (5). – e0155813.
9. Bolton J. Mental illness and the media // *Psychiat Bull*. – 2000. – Vol. 24 (9). – P. 345–346.
10. Dietrich S., Beck M., Bujantugs B. The relationship between public causal beliefs and social distance toward mentally ill people // *Aust N Z J Psychiat*. – 2004. – Vol. 38 (5). – P. 348–354.
11. Edney D.R. Mass media and mental illness: A literature review. – Ontario: Canadian Mental Health Association, 2004.
12. Савицкая Т.Е. Интернет-мемы как феномен массовой культуры // Культура в современном мире. – URL: <http://infoculture.rsl.ru> (дата обращения 01.12.2020).
13. How digital natives use memes to cope with mental struggle // Konrad Krawczyk. – Available at: <https://krawc.medium.com/how-digital-natives-use-memes-to-cope-with-mental-struggle-22c71063d6ff> (accessed February, 27, 2021).
14. Kfrerer M.L. An analysis of the relationship between humor styles and depression // Electronic Thesis and Dissertation Repository. – 2018.
15. Akram U., Drabble J., Cau G., Hershaw F., Rajenthiran A., Lowe M., Trommelen C., Ellis J.G. Exploratory study on the role of emotion regulation in perceived valence, humour, and beneficial use of depressive internet memes in depression // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 899.
16. Akram U., Ellis J., Cau G., Hershaw F., Rajenthiran A., Lowe M., Trommelen C., Drabble J. Eye tracking and attentional bias for depressive internet memes in depression // *Exp Brain Res*. – 2021. – Vol. 239 (2). – P. 575–581.
17. Bielinski L.L., Berger T. Internet Interventions for Mental Health: Current State of Research, Lessons Learned and Future Directions // Консультативная психология и психотерапия. – 2020. – Т. 28, № 3. – С. 65–83.
18. Carlbring P., Andersson G., Cuijpers P. Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis // *Cognitive Behaviour Therapy*. – 2018. – Vol. 47 (1). – P. 1–18.
1. Depressiya / VOZ. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression> (data obrashcheniya 27.02.2021).
2. Kholmogorova A.B., Garanyan N.G., Tsatsulin T.O. Dinamika pokazatelei perfektsionizma i simptomov emotsional'nogo neblagopoluchiya v rossiiskoi studencheskoi populyatsii za poslednie desyat' let: kogortnoe issledovanie // *Kul'turno-istoricheskaya psikhologiya*. – 2019. – T. 15, № 3. – S. 41–50.
3. Kholmogorova A.B. Psikhicheskoe zdorov'e detei, podrostkov i molodezhi v sovremennom informatsionnom obshchestve // *Sb. mater. nauch. konf. «Psikhicheskoe zdorov'e cheloveka XXI veka»* [Moskva, 5–7 oktyabrya 2018 g.] / Soyuz okhrany psikhicheskogo zdorov'ya. – M.: Izdat. dom «Gorodets», 2018. – S. 327–329.
4. Fazel M., Hoagwood K., Stephan Sh., Ford T. Mental health interventions in schools in high-income countries // *The Lancet Psychiatry*. – 2014. – Vol. 1, Iss. 5. – P. 319. – Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036614703128> (accessed March 19, 2017).
5. Neufeld Sh.A.S., Dunn V.J., Jones P.B., Croudace T.J., Goodyer I.M. Reduction in adolescent depression after contact with mental health services: A longitudinal cohort study in the UK // *The Lancet Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4, Iss. 2. – P. 120–127. – Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036617300020> (accessed March 19, 2017).
6. Kholmogorova A.B., Avakyan T.V., Klimentkova E.N., Malyukova D.A. Obshchenie v internete i sotsial'naya trevozhnost' u podrostkov iz raznykh sotsial'nykh grupp // *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. – 2015. – T. 23, № 4. – S. 102–129.
7. Birnbaum M., Rizvi A., Correll Ch., Kane J. The role of social media and the Internet in pathways to care for adolescents and young adults with psychotic disorders and non-psychotic mood disorders // *Early Interv Psychiatry*. – 2017. – Vol. 11 (4). – P. 290–295.
8. Dyson M.P., Hartling L., Shulhan J., Chisholm A., Milne A., Sundar P., Scott Sh.D., Newton A.S. A systematic review of social media use to discuss and view deliberate self-harm acts // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11 (5). – e0155813.
9. Bolton J. Mental illness and the media // *Psychiat Bull*. – 2000. – Vol. 24 (9). – P. 345–346.
10. Dietrich S., Beck M., Bujantugs B. The relationship between public causal beliefs and social distance toward mentally ill people // *Aust N Z J Psychiat*. – 2004. – Vol. 38 (5). – P. 348–354.
11. Edney D.R. Mass media and mental illness: A literature review. – Ontario: Canadian Mental Health Association, 2004.
12. Savitskaya T.E. Internet-memy kak fenomen massovoi kul'tury // *Kul'tura v sovremennom mire*. – URL: <http://infoculture.rsl.ru> (data obrashcheniya 01.12.2020).
13. How digital natives use memes to cope with mental struggle // Konrad Krawczyk. – Available at: <https://krawc.medium.com/how-digital-natives-use-memes-to-cope-with-mental-struggle-22c71063d6ff> (accessed February, 27, 2021).
14. Kfrerer M.L. An analysis of the relationship between humor styles and depression // *Electronic Thesis and Dissertation Repository*. – 2018.
15. Akram U., Drabble J., Cau G., Hershaw F., Rajenthiran A., Lowe M., Trommelen C., Ellis J.G. Exploratory study on the role of emotion regulation in perceived valence, humour, and beneficial use of depressive internet memes in depression // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 899.
16. Akram U., Ellis J., Cau G., Hershaw F., Rajenthiran A., Lowe M., Trommelen C., Drabble J. Eye tracking and attentional bias for depressive internet memes in depression // *Exp Brain Res*. – 2021. – Vol. 239 (2). – P. 575–581.
17. Bielinski L.L., Berger T. Internet Interventions for Mental Health: Current State of Research, Lessons Learned and Future Directions // *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. – 2020. – T. 28, № 3. – S. 65–83.
18. Carlbring P., Andersson G., Cuijpers P. Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis // *Cognitive Behaviour Therapy*. – 2018. – Vol. 47 (1). – P. 1–18.

19. Karyotaki E, Riper H, Twisk J. Efficacy of self-guided internet-based cognitive behavioral therapy in the treatment of depressive symptoms: a metaanalysis of individual participant data // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 74 (4). – P. 351–359.
20. Webb C.A., Rosso I.M., Rauch S.L. Internet-based cognitive-behavioral therapy for depression: Current progress and future directions // *Harvard Review of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 25 (3). – P. 114–122.
21. Gratzer D., Faiza Kh.-Kh. Internet-delivered cognitive behavioural therapy in the treatment of psychiatric illness // *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = journal de l'Association Medicale Canadienne*. – 2016. – Vol. 188 (4). – P. 263–272.
22. Москачева М.А., Холмогорова А.Б. IT-тренинги – новая тенденция в практике помощи больным с психическими расстройствами // *Современная зарубежная психология*. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 97–105.
23. Pennebaker J.W. Writing about emotional experiences as a therapeutic process // *Psychological Science*. – 1997. – Vol. 8 (3). – P. 162–166.
24. Pennebaker J.W., Mayne T.J., Francis M.E. Linguistic predictors of adaptive bereavement // *Journal of Personality and Social Psychology*. – 1997. – Vol. 72 (4). – P. 863–871.
25. Tanis M., Joinson A. (ed.), McKenna K., Postmes T., Reips U.D. Online social support groups. – New York, Oxford: The Oxford Handbook of Internet Psychology, 2007. – P. 139–153.
26. Weinberg N., Schmale J., Uken J., Wessel K. Computer-mediated support groups // *Social Work With Groups*. – 1995. – Vol. 17. – P. 43–54.
27. Vermark K., Lenndin J., Bjärehed J. Internet administered guided self-help versus individualized e-mail therapy: A randomized trial of two versions of CBT for major depression // *Behaviour Research and Therapy*. – 2010. – Vol. 48 (5). – P. 368–376.
28. Dores A.R., Geraldo A., Carvalho I.P., Barbosa F. The use of new digital information and communication technologies in psychological counseling during the COVID-19 pandemic // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17 (20). – DOI: 10.3390/ijerph17207663
29. Christensen H., Griffiths K.M., Farrer L. Adherence in internet interventions for anxiety and depression // *Journal of Medical Internet Research*. – 2009. – Vol. 11. – DOI: 10.2196/jmir.1194
19. Karyotaki E, Riper H, Twisk J. Efficacy of self-guided internet-based cognitive behavioral therapy in the treatment of depressive symptoms: a metaanalysis of individual participant data // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 74 (4). – P. 351–359.
20. Webb C.A., Rosso I.M., Rauch S.L. Internet-based cognitive-behavioral therapy for depression: Current progress and future directions // *Harvard Review of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 25 (3). – P. 114–122.
21. Gratzer D., Faiza Kh.-Kh. Internet-delivered cognitive behavioural therapy in the treatment of psychiatric illness // *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = journal de l'Association Medicale Canadienne*. – 2016. – Vol. 188 (4). – P. 263–272.
22. Москачева М.А., Холмогорова А.Б. IT-тренинги – новая тенденция в практике помощи больным с психическими расстройствами // *Современная зарубежная психология*. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 97–105.
23. Pennebaker J.W. Writing about emotional experiences as a therapeutic process // *Psychological Science*. – 1997. – Vol. 8 (3). – P. 162–166.
24. Pennebaker J.W., Mayne T.J., Francis M.E. Linguistic predictors of adaptive bereavement // *Journal of Personality and Social Psychology*. – 1997. – Vol. 72 (4). – P. 863–871.
25. Tanis M., Joinson A. (ed.), McKenna K., Postmes T., Reips U.D. Online social support groups. – New York, Oxford: The Oxford Handbook of Internet Psychology, 2007. – P. 139–153.
26. Weinberg N., Schmale J., Uken J., Wessel K. Computer-mediated support groups // *Social Work With Groups*. – 1995. – Vol. 17. – P. 43–54.
27. Vermark K., Lenndin J., Bjärehed J. Internet administered guided self-help versus individualized e-mail therapy: A randomized trial of two versions of CBT for major depression // *Behaviour Research and Therapy*. – 2010. – Vol. 48 (5). – P. 368–376.
28. Dores A.R., Geraldo A., Carvalho I.P., Barbosa F. The use of new digital information and communication technologies in psychological counseling during the COVID-19 pandemic // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17 (20). – DOI: 10.3390/ijerph17207663
29. Christensen H., Griffiths K.M., Farrer L. Adherence in internet interventions for anxiety and depression // *Journal of Medical Internet Research*. – 2009. – Vol. 11. – DOI: 10.2196/jmir.1194

# Памяти профессора Акискал

20 января 2021 г. мировая клиническая психиатрия понесла тяжелую утрату: в возрасте 77 лет скончался выдающийся американский психиатр армянского происхождения Акоп Сурен Акискал (Нагор S. Akiskal). Профессор Акискал получил медицинскую степень в Американском университете Бейрута в 1969 г., а затем проходил обучение по специальности «Психиатрия» в США в университетах Теннесси, Мемфис, и Висконсин, Мэдисон. В 1972–1990 гг. он работал профессором психиатрии и фармакологии в Университете Теннесси, а в 1990–1994 гг. – старшим научным советником директора Национального института психического здоровья (Бетезда, штат Мэриленд). В последующем Акискал стал профессором психиатрии и директором Международного центра расстройств настроения в Калифорнийском университете в Сан-Диего.

Уже в 1977–1978 гг. были опубликованы его новаторские фундаментальные работы в области изучения расстройств настроения, посвященные определению места циклотимического расстройства и «невротической депрессии» в ряду других нозологий, показавшие, что циклотимия и хроническая легкая депрессия являются субаффективными/подпороговыми проявлениями развернутого биполярного расстройства и униполярной депрессии. Впервые был выдвинут тезис о том, что легкая выраженность психопатологической симптоматики не определяет автоматически диагноза «невроз» или «расстройство личности», имеющие психосоциальную этиологию и требующие психотерапевтической коррекции. Профессор Акискал одним из первых описал спектры биполярного и униполярного расстройств настроения, представляющие генетический, биологический и фармакологический континуум от легких до тяжелых клинических проявлений.

В начале 1980-х годов в Университете Теннесси профессор Акискал создал клинику для пациентов с расстройствами настроения, получившую мировую известность благодаря собственной системе клинической подготовки врачей и проведения исследований, а также организации высокоэффективной службы амбулаторной помощи пациентам.

В работах профессора Акискал впервые было показано снижение смертности от суицидов среди пациентов с биполярным расстройством, длительно получающих литий с профилактической целью, и сделан вывод о том, что ключевым элементом в профилактике суицидов является лечение лежащих в их основе психических расстройств. Последующие работы, посвященные депрессиям с чертами смешанности, доказали существование континуума (спектра) различных клинических вариантов биполярного расстройства и определили изменения классификации этого заболевания в современных системах диагностики. Такая концепция расширяет территорию расстройств биполярного спектра до 50 % всех расстройств настроения, вопреки существующим представлениям о том, что распространенность рекуррентной депрессии и дистимии составляет не менее



80 % в ряду этих заболеваний. Помимо униполярной мании и циклотимии Акискал впервые предложил относить к расстройствам биполярного спектра и другие варианты расстройств, например, протекающие преимущественно депрессивными фазами с единичными гипоманиакальными эпизодами в анамнезе (биполярное аффективное расстройство второго типа) или с циклическими смешанными эпизодами (например, «гипертимными депрессиями»); депрессии с циклотимными колебаниями настроения в ремиссии; депрессии, развивающиеся на фоне противоположного по полярности гипертимного или циклотимного темпераментов; депрессии с наследственностью, отягощенной биполярным расстройством у ближайших родственников; депрессии с инверсией фазы (гипоманией), индуцированной применением антидепрессантов, и некоторые другие клинические варианты. Он также был одним из первых ученых, поднявших вопрос о том, что монотерапия антидепрессантами (без препаратов нормотимического действия) депрессивных состояний в рамках биполярного расстройства или у больных депрессией с невыявленной биполярностью может провоцировать быстротемпературное течение, способствовать развитию терапевтической резистентности и увеличивать суицидальный риск.

В последние годы Акоп Акискал, будучи заслуженным и почетным профессором Калифорнийского университета (Сан-Диего), занимался изучением и выделением различных вариантов аффективного темперамента и их влияния на формирование, течение и чувствительность к терапии аффективных расстройств. Разработанный им Самоопросник оценки темперамента Мемфис, Париж, Пиза и Сан-Диего (TEMPS-A) был переведен более чем на 15 языков. Многочисленные работы, посвященные художественной и социальной креативности, не только расширяют подходы врачебной деятельности от индивидуального до общественного уровня и связывают между собой биологическую психиатрию и социальную психологию, но также повышают престиж психиатрии и способствуют дестигматизации психиатрических пациентов.





Слева направо: Х. Акискал, С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова, Э.Э. Цукарзи

Профессор Акискал активно занимался преподавательской деятельностью и неоднократно удостоивался премии «Учитель года» Калифорнийского университета. Являясь главным редактором журнала «Аффективные расстройства» (*Journal of Affective Disorders*), а также членом редакционных коллегий ряда других ведущих американских и международных научных изданий, профессор внес большой вклад в создание и стимулирование новых научных направлений и способствовал разработке новых методов терапии аффективных и тревожных расстройств. Он был удостоен всех самых престижных наград в области психиатрии. За свои новаторские работы и широкую международную деятельность профессор Акискал получил несколько премий и наград, в том числе золотую медаль за пионерские исследования (Общество биологической психиатрии), немецкую премию Анны Моники за изучение депрессии, премию NARSAD за исследование аффективных расстройств, премию Жана Делея 2002 г. за международные совместные исследования (Всемирная психиатрическая ассоциация), а также французскую премию Жюлья Байярже и итальянскую премию Aretaeus за исследования в области расстройств настроения, в том числе аффективных темпераментов и различных клинических проявлений расстройств монополярного и биполярного спектров. Несколько десятков исследователей разных стран мира поддержали и продолжили его оригинальные исследования.

Несомненно, что в последние несколько десятилетий профессор Акискал был одним из нескольких ведущих психиатров в мире. Он считал, что «психиатрия – это искусство, основанное на научной методологии». Он был блестящим художником, отличным методистом, но прежде всего очень хорошим клиницистом и, как он иногда называл себя, «биполярным». Именно с его именем связано резкое повышение научного интереса к спектру биполярных расстройств, расширение их диагностических границ

и «взрыв» их популяционной диагностики в США. Не все американские и европейские психиатры были согласны с его расширительной диагностической трактовкой, некоторые называли Акискала «биполярным экспансионистом», но необходимо признать, что его труды оставили яркий след в истории психиатрии.

Нельзя не сказать, что нам повезло быть лично знакомыми с профессором Акискалом, участвовать в неформальных дискуссиях и вести с ним научную переписку. После знакомства в 1994 г. в Вашингтоне мы встречались с ним много раз на различных научных конференциях и академических форумах. В отличие от многих других американских психиатров, Акискал был классическим тонким клиницистом, и в этом отношении он был близок к нашей отечественной школе психиатрии. В личных беседах он нередко критиковал американскую психиатрию за формалистический, редуционистский подход к диагностике психических заболеваний и часто сетовал на деградацию классического клинического (феноменологического) подхода. Он высоко оценивал нашу отечественную психиатрическую школу, хорошо был знаком с трудами Корсакова, Бехтерева, Ганнушкина, Аствацатурова, Гиляровского, Снежневского, Зурабашвили, Меграбяна, нередко цитировал этих авторов и неоднократно предлагал переводить и публиковать в США их клинические работы, искренне считая, что они могут произвести фурор в американском психиатрическом сообществе. Его открытость, доброжелательность, энциклопедичность знаний, неиссякаемый оптимизм, внимательность и уважительное общение с коллегами из России всегда удивляли и могут служить примером высоких академических традиций, научного профессионализма и простой человечности.

Светлая память о профессоре Акискале навсегда сохранится в наших сердцах!

*С.Н. Мосолов,  
Е.Г. Костюкова*