

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 3/2019

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)

Барденштейн Л.М. (Москва)

Bardenstein L.M. (Moscow)

Горобец Л.Н. (Москва)

Gorobets L.N. (Moscow)

Гофман А.Г. (Москва)

Gofman A.G. (Moscow)

Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)

Zvartau E.E. (St. Peterburg)

Иванов М.В. (Санкт-Петербург)

Ivanov M.V. (St. Peterburg)

Казаковцев Б.А. (Москва)

Kazakovtsev B.A. (Moscow)

Карпов А.С. (Москва)

Karpov A.S. (Moscow)

Кибитов А.О. (Москва)

Kibitov A.O. (Moscow)

Краснов В.Н. (Москва)

Krasnov V.N. (Moscow)

Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)

Krupitsky E.M. (St. Peterburg)

Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)

Mazo G.E. (St. Peterburg)

Малин Д.И. (Москва)

Malin D.I. (Moscow)

Недува А.А. (Израиль)

Neduva A.A. (Israel)

Незнамов Г.Г. (Москва)

Neznamov G.G. (Moscow)

Незнамов Н.Г. (Санкт-Петербург)

Neznamov N.G. (St. Peterburg)

Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)

Petrova N.N. (St. Peterburg)

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)

Шмуклер А.Б. (Москва)

Shmukler A.B. (Moscow)

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.

ISSN 2306-4137

Адрес для корреспонденции:

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

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень изданий
для публикации материалов диссертаций индексируется в электронной
поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования, <http://www.elibrary.ru>) и представлен на сайте
Российского общества психиатров (<http://www.psychiatr.ru>)

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного разрешения редакции.

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 5 000 экз. Заказ № 800

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Нейронные сети состояния покоя
при депрессиях и перспективы применения
персонифицированной ТМС

*Антонович Б.А., Майорова Л.А., Цукарзи Э.Э.,
Мосолов С.Н.* **2**

Оценка приверженности антипсихотической
терапии у пациентов с первым эпизодом
шизофрении

Петрова Н.Н., Цыренова К.А. **12**

Фармакогенетические аспекты эффективности
терапии клозапином при фармакорезистентной
шизофрении

*Кравцов В.В., Филиппов И.А., Шнайдер Н.А.,
Незнамов Н.Г., Насырова Р.Ф.* **18**

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Опыт применения палиперидона пальмитата
в терапии первого эпизода шизофрении
(клинический случай)

*Бакунович Н.М., Антохин Е.Ю., Палаева Р.И.,
Крюкова Е.М., Паляева С.В.* **29**

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Эквивалентные дозировки антипсихотических
препаратов

Филлиеева О.В., Мосолов С.Н. **36**

Нейронные сети состояния покоя при депрессиях и перспективы применения персонифицированной транскраниальной магнитной стимуляции

Б.А. Антонович¹, Л.А. Майорова², Э.Э. Цукарзи¹, С.Н. Мосолов¹

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

² ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности» Российской академии наук, Москва, Россия; ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Ограниченная эффективность стандартной методики транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в лечении расстройств депрессивного спектра, индивидуальные различия, с одной стороны, в клинических проявлениях депрессии, с другой – в работе нейросетей, диктуют необходимость персонифицированного подхода. Данный обзор посвящен исследованиям функциональной связности мозга при депрессии. В статье представлено описание трех основных нейросетей и отмечены обнаруженные в ряде исследований особенности их работы и взаимодействия при депрессии. Также приведены данные исследований об эндофенотипах депрессии, посвященных нахождению корреляций между клиническими проявлениями депрессивных расстройств и особенностями работы нейронных сетей. Представлены результаты исследований, в которых описано воздействие ТМС на данные нейросети, показаны исследовательские варианты персонификации терапии. На основе обзора сделаны выводы о перспективах персонификации, предложены несколько новых методик ТМС с использованием нейронавигации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, функциональная связность, нейрональная сеть, транскраниальная магнитная стимуляция, нейронавигация

КОНТАКТ: profmosolov@mail.ru (Мосолов С.Н.) <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

Депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств. По оценке Всемирной организации здравоохранения, от нее страдает более 300 миллионов человек всех возрастных групп. Депрессия является основной причиной инвалидности в мире и вносит значительный вклад в глобальное бремя болезней [1].

При рекуррентной депрессии наблюдаются не только стойко сниженное настроение, ангедония, выраженная утомляемость, но также дезадаптивные стили мышления и специфические нарушения интеграции информации (депрессивные руминации; «теория беспомощности»; депрессогенные атрибутивные стили и др.) [2–4]. Когнитивная уязвимость, предрасполагающая к развитию депрессии, была выделена во множестве исследований [5–7]. Модель когнитивной уязвимости (*cognitive vulnerability*) подразумевает тенденцию образовывать негативную интерпретацию происходящих в жизни событий с пессимистичной картиной своего будущего и снижением самооценки. Согласно этой модели, выделяют два режима обработки информации: ассоциативный (пассивный) режим, который характеризуется быстрой, простой обработкой на основе хорошо усвоенных человеком ассоциаций, и рефлексивный (активный) режим, при котором происходит медленная, трудоемкая обработка информации, протекающая осознанно и намеренно. Когнитивная уязвимость возникает как следствие преобладания ассоциативного (пассивного) режима над рефлексивным (активным) [8, 9]. Методы нейровизуализации, прежде всего функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), все чаще используются для исследования факторов когнитивной уязвимости [10–13].

Целью данного обзора является анализ работы функциональных нейрональных сетей при депрессии, а также выявление возможных способов оптимизации транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) для достижения наибольшего терапевтического эффекта по сравнению с эффектом применения стандартной методики.

Функциональный коннектом при депрессиях

Известно, что характеристики функциональных связей мозга изменяются при многих неврологических и психических расстройствах [14]. Развитие нейровизуализационных технологий, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и фМРТ, позволило лучше понять особенности работы функциональных нейросетей при депрессиях.

Функциональная нейрональная сеть представляет собой систему нейронов, объединенных общей функцией. В рамках тройной сетевой модели (*triple network model*) выделяют три основные функциональные нейросети:

1) сеть пассивного режима работы мозга, или сеть по умолчанию (*default mode network, DMN*). Данная сеть включает в себя медиальную префронтальную кору, поясную извилину, нижнюю теменную кору и среднюю височную долю. Она активна в состоянии, когда человек не занят выполнением какой-либо задачи, связанной с внешним миром (при бездействии, отдыхе, когда человек «погружен в себя», участвует в обработке внутренне направленной информации), и обычно деактивируется при наличии внешнего раздражителя;

2) сеть управляющих функций, или центральная исполнительная сеть (*central executive network, CEN*). Она включает в себя дорсолатеральную префронтальную кору, заднюю теменную кору; отвечает за когнитивные функции, активна во время выполнения внешне ориентированных задач и участвует в осознанном регулировании эмоциональных реакций;

3) сеть салиентности, или салиенная сеть (*salience network, SN*). Анатомически локализуется в передней островковой коре, передней поясной извилине, а также включает в себя две подкорковые структуры – миндалину и черную субстанцию. Эта нейросеть задействована как в активном, так и в пассивном режиме; участвуя в обработке информации, она является своеобразным «переключателем» между двумя вышеописанными нейросетями.

Wang X. et al. (2016) в своем обзоре описывают факторы когнитивной уязвимости при рекуррентной депрессии и соответствующие им нейронные механизмы во внутренних функциональных сетях (*intrinsic networks*) [15]. У пациентов с депрессией отмечалась повышенная активность сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) в состоянии покоя. Кроме того, были выявлены три основных вида aberrantных сетевых взаимодействий, которые расценивались как факторы, инициирующие развитие и поддержание симптомов депрессии, каждый из которых имеет свой собственный когнитивный механизм (см. рисунок):

а) доминирование СПРРМ над сетью управляющих функций, что приводит к истощению когнитивного ресурса, так как это не позволяет эффективно включаться центральной исполнительной сети (сети управляющих функций);

б) дезорганизация в работе сети салиентности, которая является «переключателем» между СПРРМ и сетью управляющих функций при переходе из состояния отдыха к выполнению задачи – при депрессии происходит нарушение переключения сетей, даже несмотря на то, что зачастую эта сеть компенсаторно начинает работать активнее;

в) неспособность эффективно активировать сеть управляющих функций при когнитивной нагрузке – пассивный режим работы мозга преобладает при депрессии, а салиенная сеть не может эффективно переключать работу нейросетей, как это должно происходить в норме.

Постоянная гиперактивность СПРРМ в состоянии покоя и наличие выраженных руминаций являются основными признаками когнитивной уязвимости при депрессии, но повышение активности СПРРМ также может встречаться у здоровых лиц. Однако в норме это состояние, как правило, временное, и дезактивация сети при переходе из состояния отдыха (покоя) к целенаправленной деятельности происходит своевременно. Другими словами, в норме дисбаланс в состоянии покоя в нейрональных сетях развивается обычно на непродолжительный период, таким образом, когнитивная уязвимость и снижение настроения не развиваются [16]. В одном из исследований, посвященных изучению функциональной коннективности СПРРМ при депрессии, было продемонстрировано увеличение ее активности у пациентов с депрессией по сравнению с представителями группы контроля [17]. Ряд последующих исследований показал, что активность данной сети при депрессии повышена как в состоянии покоя, так и при внешнеориентированном мышлении [18–20]. При этом при достижении состояния ремиссии после курса психофармакотерапии активность СПРРМ уменьшалась [21–24].

У пациентов с депрессией постоянно отмечается как отсутствие подавления СПРРМ, так и снижение производительности во время выполнения когнитивных задач. Это указывает на то, что доминирование СПРРМ сохраняется. Подобная гиперактивность данной сети мешает последующей обработке информации, переключению внимания и выполнению когнитивных операций. В исследовании Johnson et al. [25] были представлены доказательства того, что у пациентов с депрессией происходит меньшая дезактивация СПРРМ по сравнению с представителями груп-

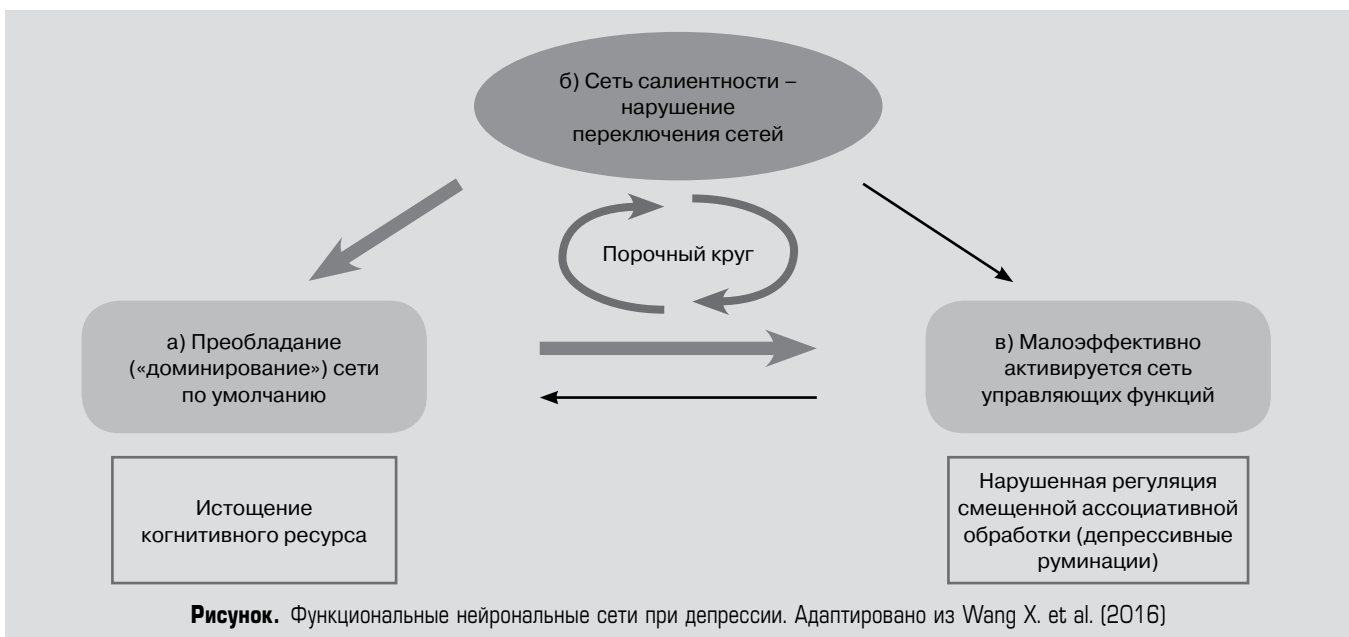


Рисунок. Функциональные нейрональные сети при депрессии. Адаптировано из Wang X. et al. (2016)

пы здоровых лиц во время внешнеориентированной когнитивной обработки – эффект, который имеет положительную корреляцию с руминацией. Роль руминаций в патогенезе депрессивных расстройств описана во множестве отечественных и зарубежных исследований [26–30]. Исследование Grimm et al. посвящено изучению уровня активности СПРРМ по данным фМРТ у пациентов с депрессией во время выполнения заданий с провокацией различных эмоций: было отмечено повышение активности в нескольких участках СПРРМ – в передней поясной коре (*anterior cingulate cortex, ACC*), *вентромедиальной префронтальной коре (VMPFC)* и задней поясной коре (*PCC*) [31]. Повышение активности в этих регионах СПРРМ прямо коррелировало с тяжестью депрессии. В ряде исследований было показано, что гиперактивация СПРРМ приводит к ухудшению выполнения заданий, связанных с рабочей памятью [32–34].

На основании вышеупомянутых нейровизуализационных исследований можно утверждать, что повышенная активность СПРРМ как в состоянии покоя, так и во время выполнения определенных задач играет важную роль в патогенезе расстройств депрессивного спектра. Последнее утверждение является центральным в первом сценарии формирования когнитивной уязвимости (см. рисунок): обработка информации в результате мыслительных операций может не брать верх над отрицательно смещенной ассоциативной обработкой, в результате чего формируется когнитивная уязвимость. Большая часть когнитивных ресурсов направлена на патологически повышенную активацию работы СПРРМ. Этот факт был подтвержден в исследовании Rude et al. с использованием ряда поведенческих задач у лиц, находящихся в состоянии депрессии или ремиссии [35]. В частности, несмотря на то что у пациентов, находящихся в ремиссии, не было отрицательного смещения ассоциативной обработки на исходном уровне, в состоянии покоя, чрезмерная активность СПРРМ в условиях когнитивной нагрузки была предиктором будущих депрессивных симптомов. Кроме того, поведенческие [36] и электрофизиологические [37] данные подтверждают идею о том, что пациенты, страдающие депрессией, занимаются усиленной внутренней обработкой информации (например, фокусируются на негативных автоматических мыслях или размышлениях), используя ресурсы мозга, которые в противном случае были бы использованы более продуктивно для решения когнитивных задач и адекватной реакции на внешние стимулы. Nixon et al. (2014) в своем исследовании сообщили о первых прямых свидетельствах постоянной чрезмерной активности СПРРМ во время выполнения внешнеориентированных заданий у пациентов с депрессией в стадии ремиссии [38]. Это позволяет предположить, что повышенная активность СПРРМ при выполнении внешнеориентированных задач может привести к смещению внимания и когнитивным расстройствам, что, в свою очередь, повышает вероятность развития депрессии. Таким образом, доминирование СПРРМ может играть ключевую роль в истощении когнитивных ресурсов и последующем развитии депрессии.

В другом сценарии этой модели, которая включает нарушение активации сети управляющих функций (СУФ), предполагается, что когнитивная уязвимость при депрессии усиливается, когда в процессе размышлений не происходит корректной переоценки выходных данных ассоциативной обработки. Другими словами, когда человек пытается регулировать эмоции, заново оценить ситуацию посредством мыслительной обработки информации, он терпит неудачу; ассоциативное предубеждение сохраняется или даже усиливается. Вероятно, это происходит в результате того, что в идеаторных процессах, связанных с регуляцией эмоций, участвуют два фактора когнитивной уязвимости: рефлексивное мышление [39] и депрессогенные атрибутивные стили (в отношении личности, причин и последствий негативных событий) [3]. Когда уязвимые лица сталкиваются с негативными событиями, оба эти фактора непроизвольно побуждают их к использованию стратегий регуляции эмоций, которые должны быть направленными против усиления негативных эмоций, возникающих в результате уточнения значения неприятных событий. Однако сбой в регуляции эмоций приведет человека к еще более негативным выводам, депрессивным размышлениям и снижению настроения.

Нарушения регуляции эмоций характерны для пациентов с депрессией. Различные механизмы регуляции эмоций (автоматическая / сознательная, отвлечение внимания / переоценка) связаны с различными нейрональными механизмами, однако обе стратегии реализуются через сеть управляющих функций (особенно в узле, находящемся в дорсолатеральной префронтальной коре) для эффективного ответа на внешние раздражители [40, 41]. Многочисленные исследования показывают, что отклоняющаяся от нормы сознательная регуляция эмоций при депрессии связана с гипоактивностью в узлах СУФ [42–44]. В других исследованиях также было обнаружено, что пациенты с депрессией демонстрируют значительно сниженную активность центральной исполнительной сети в дорсолатеральной префронтальной коре, но повышенную активацию в сети по умолчанию, когда выполняют сложную задачу переоценки негативных эмоций [45, 46]. В результате проведения исследования, включавшего 12 пациентов, страдающих депрессией, Dillon et al. сообщили, что активность в области дорсолатеральной префронтальной коры обратно коррелирует с тяжестью депрессии [47]. В исследовании с использованием негативных стимулов было показано, что обширная компенсаторная активация медиальной префронтальной коры может являться предиктором последующего депрессивного рецидива в течение 18-месячного периода наблюдения [48]. Авторы данной работы связывают активацию медиальной префронтальной коры у лиц, находящихся в ремиссии, с недостаточно эффективной работой префронтальной коры в попытках рационализировать негативные эмоции. В еще двух работах об исследованиях пациентов, находящихся в ремиссии, сообщалось о сходном снижении активности префронтальной коры во время получения негативного опыта, что было связано с наличием руминаций и, возможно, нарушало

адаптивную переоценку негативного опыта [49, 50]. Таким образом, имеются данные, согласно которым во время когнитивной переработки негативных событий образование уязвимости связано не только с гиперактивностью в системе СПРРМ, но также и со снижением активации в СУФ.

В зарубежной литературе широко освещена гипотеза об антикорреляции нейрональных сетей. Под ней подразумевается фундаментальное свойство крупных нейросетей находиться в реципрокных взаимоотношениях, иными словами, между ними выявляется обратно пропорциональная связь в зависимости от той функции, которую выполняет головной мозг в определенный промежуток времени [51]. Недавняя работа об антикорреляции СПРРМ – СУФ предоставляет потенциальные доказательства этого механизма. Считается, что оптимальное взаимодействие между СПРРМ и СУФ отражает эффективную внутреннюю организацию мозга [52, 53]. Во время обработки внешних направленных стимулов деактивация СПРРМ и усиление активности в СУФ происходят одновременно для обеспечения надлежащего ответа [54, 55]. В то же время в период перехода из состояния покоя к выполнению задач у пациентов, страдающих депрессией, а также у лиц с повышенным риском развития депрессии наблюдается аномальное доминирование СПРРМ, которое истощает когнитивные ресурсы [51]. Это явление может возникнуть двумя путями. Во-первых, преувеличенная спонтанная активность СПРРМ может сохраняться после перехода из состояния покоя, тем самым мешая переключению внимания от руминаций и сокращая набор ресурсов когнитивной обработки информации [56, 57]. Во-вторых, сохранение прежней активности СПРРМ ассоциируется с отсутствием подавления СПРРМ, из-за чего сохраняется руминативное мышление при выполнении внешне ориентированных задач [58]. Используя новый количественный метод для вычисления степени, в которой уровень активности сети по умолчанию повышен по сравнению с центральной исполнительской сетью, Hamilton et al. [59] показали, что повышенная активность СПРРМ была связана с более высоким уровнем тягостных размышлений (*brooding*), дезадаптивных депрессивных руминаций и более низким уровнем высокоадаптивных типов мышления и рефлексии (*reflection*) при депрессии. Кроме того, Davey et al. [60] обнаружили, что коннективность в медиальной префронтальной коре при депрессиях увеличена в состоянии покоя, что коррелирует со снижением активности СУФ. Таким образом, ослабленная антикорреляция СПРРМ – СУФ, обусловленная аномально повышенной активностью СПРРМ при переходе из состояния покоя к выполнению задачи, может вызвать истощение когнитивных ресурсов, что в последующем приводит к когнитивной уязвимости и депрессии.

Сеть салиентности принимает непосредственное участие в переключении [61, 62] функциональных сетей (СПРРМ и СУФ). Это подтверждает исследование, в котором описано влияние одиночного импульса ТМС на зону активации сети салиентности: в результате данного воздействия повышалась

активность как салиентной сети, так и сети управляющих функций. В мета-анализе, посвященном функциональным нейровизуализационным данным при депрессии, была продемонстрирована повышенная активность в миндалине, островковой доле (узлы сети салиентности) и сниженная активность в дорсолатеральной префронтальной коре (узлы СУФ) при воздействии негативных эмоциональных стимулов. Исследователи предположили, что при депрессии негативная информация может вызывать повышенный нейрональный ответ в сети салиентности, однако это не оказывает достаточно влияния на центральную исполнительскую сеть, как должно быть в норме.

Таким образом, описанные выше исследования демонстрируют, что неспособность эффективно активировать СУФ и снижение обратно пропорционального влияния на СПРРМ способствуют неудачной произвольной регуляции негативных эмоций, тем самым позволяя негативным когнитивным и аффективным реакциям сохраняться, приводя к развитию депрессии. В одном из последних нейровизуализационных исследований Dong et al. [63] рассматривают нарушение работы функциональных сетей как потенциальный биомаркер депрессии. Они отмечают гипоактивность СУФ в левой дорсолатеральной префронтальной коре, увеличение функциональной связности между сетью салиентности и сетью управляющих функций справа, а также снижение функциональной коннективности между передними узлами СПРРМ и СУФ справа при депрессии.

Перспективы персонализированной ТМС на основе нейровизуализационных данных о работе нейрональных сетей

ТМС представляет собой один из методов терапии, активно применяющихся при различных неврологических и психических заболеваниях [64–70]. ТМС является зарегистрированным во многих странах методом лечения депрессии, в том числе резистентной, и может применяться уже после первого неэффективного курса терапии [71]. Эффективность ТМС оценивалась в большом числе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ); имеются данные нескольких мета-анализов, касающихся применения ТМС при депрессиях [64, 71, 72]. В одном из первых крупных мультицентровых РКИ была продемонстрирована безопасность и эффективность ТМС в лечении резистентной депрессии [74]. В мета-анализе по резистентным депрессиям Berlim et al. показана статистически значимая разница при использовании стандартной методики ТМС – 29,3% респондеров по сравнению с псевдоТМС – 10,4% респондеров [75]. Тем не менее эффективность стандартной методики ТМС в лечении депрессивных расстройств ограничена. Уровень ремиссий составляет, по различным данным, от 18 до 27% [71, 75]. Одной из возможных

причин ограниченного клинического ответа на терапию может являться недостаточно оптимизированный таргетинг – выбор точки для стимуляции [76]. Стандартный метод определения положения катушки для проведения ТМС (5 см рострально от точки максимального моторного ответа *abductor pollicis brevis*) может являться недостаточно точным ввиду индивидуальных особенностей пациента. С помощью структурной МРТ было продемонстрировано, что использование стандартной методики часто приводило к значительному расхождению положения катушки по сравнению с действительным положением дорсолатеральной префронтальной коры. Использование структурной МРТ для позиционирования катушки над дорсолатеральной префронтальной корой при проведении ТМС приводило к уровню ремиссии до 30% [77].

Использование методов нейровизуализации позволяет перейти от анатомического позиционирования к таргетингу на основе функциональной визуализации. В этом случае зоны активации, обнаруженные при фМРТ, могут совмещаться со структурной МРТ и с помощью навигационной системы использоваться при проведении ТМС. В исследовании Sack et al. [78] продемонстрировано значимое увеличение эффективности ТМС в модуляции корковой функции, когда применялась нейронавигация с использованием МРТ.

В недавнем исследовании, объединяющем ТМС и фМРТ, Chen et al. сообщили о прямых доказательствах причинно-следственной регуляторной связи, прежде всего от СУФ к СПРРМ [79]. В частности, однократная возбуждающая стимуляция узла СУФ (высокочастотная, 10 Гц) в задней средней лобной извилине индуцировала обратно пропорциональную связь между СПРРМ и СУФ, тогда как ингибирующая (низкочастотная, 1 Гц) циклическая ТМС в том же месте стимуляции вызывала растормаживание активности СПРРМ на медиальной префронтальной коре. В двух других исследованиях ТМС было представлено еще одно доказательство того, что циклическая ТМС в области дорсолатеральной префронтальной коры может модулировать взаимодействия между СПРРМ и СУФ путем нормализации гиперконнективности СПРРМ, связанной с депрессией [80, 81]. На основе данных фМРТ по мере усиления антикорреляции между двумя сетями клиническая эффективность ТМС увеличивалась. Более того, в одном из последних исследований, касающихся роли СУФ при депрессии, сделан вывод о том, что нарушение структурной целостности центральной исполнительной сети (а именно нарушение во взаимодействии передних узлов сети, находящихся преимущественно в дорсолатеральной префронтальной коре, и задних узлов, анатомически расположенных в задней теменной коре) связано с терапевтическим эффектом ТМС при лечении резистентной депрессии [82].

В еще одном из последних исследований, посвященных влиянию низкочастотной и высокочастотной ТМС на функциональные сети мозга, предлагалось рассматривать три гипотезы относительно нейронавигации [83]:

1) навигационная ТМС позволяет воздействовать на индивидуально выбранные целевые регионы на основе активности нейронных сетей;

2) навигационная ТМС, применяемая на область дорсолатеральной префронтальной коры в зависимости от частоты стимуляции может иметь различный эффект на функциональную коннективность как внутри определенной сети, так и на межсетевом уровне;

3) навигационная ТМС оказывает частотно-зависимый длительный эффект на функциональный коннектом по данным фМРТ.

В этом исследовании были отобраны здоровые лица, не страдающие неврологическими и психическими заболеваниями. Перед первым сеансом ТМС была проведена фМРТ для определения координат стимуляции. Была построена карта на основе анализа независимых компонентов (*ICA – independent component analysis*) с наиболее высокой корреляцией с дорсолатеральной префронтальной корой и сетью салиентности. Первая процедура ТМС была низкочастотной (1 Гц). После процедуры проводилась повторная фМРТ для оценки изменений активности нейронных сетей. Корреляционный анализ показал статистически значимые различия в передних компонентах сети по умолчанию (внутрисетевые), а также между сетью салиентности и СУФ, сетью салиентности и задними компонентами СПРРМ, СУФ и задними компонентами СПРРМ, однако изменений во взаимодействии передних компонентов СПРРМ и других сетей не отмечалось. Вторая процедура ТМС была высокочастотной (10 Гц). По результатам последующей фМРТ было выявлено статистически значимое увеличение активности сети салиентности, СУФ, задних компонентов СПРРМ и уменьшение активности передних компонентов СПРРМ. Корреляционный анализ после высокочастотной ТМС выявил статистически значимые изменения корреляции между салиентной сетью и СУФ, сетью салиентности и передними компонентами СПРРМ, сетью салиентности и задними компонентами СПРРМ, СУФ и передними компонентами СПРРМ, СУФ и задними компонентами СПРРМ. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что стимуляция наиболее доступного для ТМС узла СУФ в ДЛПФК не только увеличивает функциональную коннективность внутри СУФ, но также вызывает явные изменения коннективности в сети салиентности и СПРРМ. Кроме того, при сравнении трех представляющих интерес сетей отмечается увеличение активности сети салиентности и СУФ, однако сеть СПРРМ становится менее активной. В обоих сеансах стимуляции активность салиентной сети и СУФ сильно коррелируют друг с другом, что также было продемонстрировано в предыдущих исследованиях [84, 85].

Перспективным представляется изучение эндотипов депрессии на основе данных фМРТ. Исследование Drysdale et al. (2016) является одной из первых работ на большой выборке пациентов (в анализ были включены более 1000 пациентов), которая позволила выявить корреляции между симптомами и изменениями функциональной коннективности;

в нем было выделено четыре основных биотипа депрессии, два из которых могут являться прогностическим биомаркером эффективности ТМС на дорсомедиальную префронтальную кору (область активности СПРРМ) [86]. Терапевтический ответ на ТМС у пациентов, имеющих первый и третий биотипы, составил 82,5 и 61% соответственно, в то время как у лиц со вторым и четвертым биотипами – 25 и 29,6%. Также были найдены корреляции между симптоматикой и биотипами: тревога была наиболее выражена и пациентов с первым и четвертым биотипами, в то время как психомоторная заторможенность, анергия, утомляемость чаще встречались у лиц с первым и вторым биотипами, а ангедония – при третьем и четвертом биотипах [86]. Вместе с тем данные, полученные в других исследованиях, оказались неоднозначными [87]. Тем не менее выявление эндотипов депрессии, реагирующих на терапию ТМС, с помощью фМРТ покоя является перспективным для дальнейшего изучения направлением.

Исходя из обзора исследований, посвященных изучению функциональных связей крупнейших нейрональных сетей при депрессии, представляется перспективным применение персонифицированной ТМС. Предметом специальных исследований могут быть:

1) стимуляция зон повышенной активности сети по умолчанию. Показано, что высокочастотная ТМС приводит к нормализации ее аномально повышенной при депрессии функциональной связности [15, 63, 81];

2) воздействие на участки сети управляющих функций. Активность данной сети понижена при депрессии [42–44], также отмечается нарушение активации данной сети при переходе от состояния покоя к выполнению задачи [45–47];

3) воздействие на те области, которые одновременно приближены как к сети по умолчанию, так и к центральной исполнительной сети (анатомически – наиболее близкие к медиальной и дорсолатеральной префронтальной коре). Воздействие ТМС распространяется на несколько сантиметров от непосредственной точки приложения катушки [88], таким образом, можно воздействовать одновременно на обе нейрональные сети, что согласуется с данными о повышении нейропластичности в результате ТМС [89–91]. Подобный способ нейронавигации, вероятнее всего, может позволить увеличить обратно пропорциональную взаимосвязь между этими сетями, которая снижена при депрессии, за счет воздействия ТМС одновременно как на СПРРМ, так и на СУФ [45–48].

Заключение

Таким образом, на основе обзора фундаментальных исследований функциональной связности при расстройствах депрессивного спектра были выделены основные наиболее часто встречающиеся aberrantные сетевые взаимодействия: повышение активности СПРРМ по сравнению со средними показателями как в состоянии покоя, так и при выполнении внешне ориентированных задач, снижение активности СУФ в активном состоянии, нарушение реципрокных отношений между СПРРМ и СУФ, вследствие чего могут формироваться когнитивная уязвимость и депрессия. ТМС оказывает влияние на функциональную связность в зависимости от локализации и режима воздействия, что открывает перед исследователями перспективы повышения эффективности терапии как в результате индивидуального таргетинга на основе данных фМРТ о работе нейросетей, так и благодаря выбору подходящего режима стимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Депрессия [Электронный ресурс]. – URL: [h=ttps://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/depression](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/depression) (дата обращения 14.02.2019).
2. Beck A.T. Cognitive therapy. A 30-year retrospective // *A Psychol.* – 1991. – Vol. 46, No. 4. – P. 368–375.
3. Abramson L.Y., Metalsky G.I., Alloy L.B. Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression // *Psychol Rev.* – 1989. – Vol. 96, No. 2. – P. 358–372.
4. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes // *J Abnorm Psychol.* – 1991. – Vol. 100, No. 4. – P. 569–582.
5. Carver C.S., Johnson S.L., Joormann J. Major depressive disorder and impulsive reactivity to emotion: toward a dual-process view of depression // *Br J Clin Psychol.* – 2013. – Vol. 52, No. 3. – P. 285–299.
6. Phillips W.J., Hine D.W. Exploring the factor structure of implicit and explicit cognitions associated with depression // *Assessment.* – 2013. – Vol. 20, No. 4. – P. 474–483.
7. Elgersma H.J., Glashouwer K.A., Bockting C.L.H. et al. Hidden scars in depression? Implicit and explicit self-associations following recurrent depressive episodes // *J Abnorm Psychol.* – 2013. – Vol. 122, No. 4. – P. 951–960.
8. Haefel G.J., Abramson L.Y., Brazy P.C. et al. Explicit and implicit cognition: a preliminary test of a dual-process theory of cognitive vulnerability to depression // *Behav Res Ther.* – 2007. – Vol. 45, No. 6. – P. 1155–1167.
9. Beevers C.G. Cognitive vulnerability to depression: a dual process model // *Clin Psychol Rev.* – 2005. – Vol. 25, No. 7. – P. 975–1002.
10. Cole M.W., Bassett D.S., Power J.D. et al. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain // *Neuron.* – 2014. – Vol. 83, No. 1. – P. 238–251.
11. Hutchison R.M., Womelsdorf T., Allen E.A. et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations // *NeuroImage.* – 2013. – Vol. 80. – P. 360–378.
12. Northoff G., Qin P., Nakao T. Rest-stimulus interaction in the brain: a review // *Trends Neurosci.* – 2010. – Vol. 33, No. 6. – P. 277–284.

REFERENCES

1. Depressiya [E'lektronnyj resurs]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/depression> (data obrashheniya 14.02.2019).
2. Beck A.T. Cognitive therapy. A 30-year retrospective // *A Psychol.* – 1991. – Vol. 46, No. 4. – P. 368–375.
3. Abramson L.Y., Metalsky G.I., Alloy L.B. Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression // *Psychol Rev.* – 1989. – Vol. 96, No. 2. – P. 358–372.
4. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes // *J Abnorm Psychol.* – 1991. – Vol. 100, No. 4. – P. 569–582.
5. Carver C.S., Johnson S.L., Joormann J. Major depressive disorder and impulsive reactivity to emotion: toward a dual-process view of depression // *Br J Clin Psychol.* – 2013. – Vol. 52, No. 3. – P. 285–299.
6. Phillips W.J., Hine D.W. Exploring the factor structure of implicit and explicit cognitions associated with depression // *Assessment.* – 2013. – Vol. 20, No. 4. – P. 474–483.
7. Elgersma H.J., Glashouwer K.A., Bockting C.L.H. et al. Hidden scars in depression? Implicit and explicit self-associations following recurrent depressive episodes // *J Abnorm Psychol.* – 2013. – Vol. 122, No. 4. – P. 951–960.
8. Haefel G.J., Abramson L.Y., Brazy P.C. et al. Explicit and implicit cognition: a preliminary test of a dual-process theory of cognitive vulnerability to depression // *Behav Res Ther.* – 2007. – Vol. 45, No. 6. – P. 1155–1167.
9. Beevers C.G. Cognitive vulnerability to depression: a dual process model // *Clin Psychol Rev.* – 2005. – Vol. 25, No. 7. – P. 975–1002.
10. Cole M.W., Bassett D.S., Power J.D. et al. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain // *Neuron.* – 2014. – Vol. 83, No. 1. – P. 238–251.
11. Hutchison R.M., Womelsdorf T., Allen E.A. et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations // *NeuroImage.* – 2013. – Vol. 80. – P. 360–378.
12. Northoff G., Qin P., Nakao T. Rest-stimulus interaction in the brain: a review // *Trends Neurosci.* – 2010. – Vol. 33, No. 6. – P. 277–284.

13. Wang L., Hermens D.F., Hickie I.B. et al. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 142, No. 1–3. – P. 6–12.
14. Лебедева Н.Н., Майорова Л.А., Самотаева И.С. Функциональный коннектом: сети покоя (resting state networks) при некоторых неврологических и психиатрических состояниях // *Успехи физиологических наук.* – 2017. – №. 3. – С. 29–44.
15. Wang X., Öngür D., Auerbach R.P. et al. Cognitive vulnerability to major depression: view from the intrinsic network and cross-network interactions // *Harv Rev Psychiatry.* – 2016. – Vol. 24, No. 3. – P. 188–201.
16. Andrews-Hanna J.R. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation // *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 18, No. 3. – P. 251–270.
17. Greicius M.D., Flores B.H., Menon V. et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus // *Biol Psychiatry.* – 2007. – Vol. 62, No. 5. – P. 429–437.
18. Belleau E.L., Taubitz L.E., Larson C.L. Imbalance of default mode and regulatory networks during externally focused processing in depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2015. – Vol. 10, No. 5. – P. 744–751.
19. Gaffrey M.S., Luby J.L., Botteron K. et al. Default mode network connectivity in children with a history of preschool onset depression // *J Child Psychol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 53, No. 9. – P. 964–972.
20. Ho T.C., Connolly C.G., Henje Blom E. et al. Emotion-dependent functional connectivity of the default mode network in adolescent depression // *Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 78, No. 9. – P. 635–646.
21. Wang L., Xia M., Li K. et al. The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder // *Hum Brain Mapp.* – 2015. – Vol. 36, No. 2. – P. 768–778.
22. Spies M., Kraus C., Geissberger N. et al. Default mode network deactivation during emotion processing predicts early antidepressant response // *Transl Psychiatry.* – 2017. – Vol. 7, No. 1. – e1008.
23. Arnone D., Wise T., Walker C. et al. The effects of serotonin modulation on medial prefrontal connectivity strength and stability: A pharmacological fMRI study with citalopram // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 84, Pt. A. – P. 152–159.
24. Shen Y., Yao J., Jiang X. et al. Sub-hubs of baseline functional brain networks are related to early improvement following two-week pharmacological therapy for major depressive disorder // *Hum Brain Mapp.* – 2015. – Vol. 36, No. 8. – P. 2915–2927.
25. Johnson M.K., Nolen-Hoeksema S., Mitchell K.J. et al. Medial cortex activity, self-reflection and depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2009. – Vol. 4, No. 4. – P. 313–327.
26. Крылов В.И. Психопатологические особенности и диагностическое значение феномена руминаций // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2015. – №. 5–6. – С. 9–12.
27. Мельников М.Е., Безматерных Д.Д., Шубина О.С. и др. Визуализация активности головного мозга при депрессии с помощью функциональной магнитнорезонансной томографии: методики и результаты // *Успехи физиологических наук.* – 2017. – №. 2. – С. 43–71.
28. Пуговкина О.Д. Глобализация автобиографической памяти – когнитивный фактор риска возникновения и хронификации депрессивных расстройств // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – №. 4. – С. 30–35.
29. Schwert C., Aschenbrenner S., Weisbrod M. et al. Cognitive impairments in unipolar depression: The impact of rumination // *Psychopathology.* – 2017. – Vol. 50, No. 5. – P. 347–354.
30. Kertz S.J., Petersen D.R., Stevens K.T. Cognitive and attentional vulnerability to depression in youth: A review // *Clin Psychol Rev.* – 2019. – Vol. 71. – P. 63–77.
31. Grimm S., Boesiger P., Beck J. et al. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects // *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 34, No. 4. – P. 932–943.
32. Kaiser R.H., Andrews-Hanna J.R., Spielberg J.M. et al. Distracted and down: neural mechanisms of affective interference in subclinical depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2015. – Vol. 10, No. 5. – P. 654–663.
33. Vasic N., Walter H., Sambataro F. et al. Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39, No. 6. – P. 977–987.
34. Ho T.C., Yang G., Wu J. et al. Functional connectivity of negative emotional processing in adolescent depression // *J Affect Disord.* – 2014. – Vol. 155. – P. 65–74.
35. Rude S.S., Wenzlaff R.M., Gibbs B. et al. Negative processing biases predict subsequent depressive symptoms // *Cogn Emot.* – 2002. – Vol. 16, No. 3. – P. 423–440.
36. Joormann J., Gotlib I.H. Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material // *J Abnorm Psychol.* – 2008. – Vol. 117, No. 1. – P. 182–192.
37. Holmes A.J., Pizzagalli D.A. Spatiotemporal dynamics of error processing dysfunctions in major depressive disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65, No. 2. – P. 179–188.
38. Nixon N.L., Liddle P.F., Nixon E. et al. Biological vulnerability to depression: linked structural and functional brain network findings // *Br J Psychiatry J Ment Sci.* – 2014. – Vol. 204. – P. 283–289.
39. Wang L., Hermens D.F., Hickie I.B. et al. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 142, No. 1–3. – P. 6–12.
40. Lebedeva N.N., Majorova L.A., Samotaeva I.S. Funkcional'ny'j konnektom: seti pokoya (resting state networks) pri nekotoryx x neurologicheskix i psixiatricheskix sostoyaniyax // *Uspexi fiziologicheskix nauk.* – 2017. – No. 3. – S. 29–44.
41. Wang X., Öngür D., Auerbach R.P. et al. Cognitive vulnerability to major depression: view from the intrinsic network and cross-network interactions // *Harv Rev Psychiatry.* – 2016. – Vol. 24, No. 3. – P. 188–201.
42. Andrews-Hanna J.R. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation // *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 18, No. 3. – P. 251–270.
43. Greicius M.D., Flores B.H., Menon V. et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus // *Biol Psychiatry.* – 2007. – Vol. 62, No. 5. – P. 429–437.
44. Belleau E.L., Taubitz L.E., Larson C.L. Imbalance of default mode and regulatory networks during externally focused processing in depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2015. – Vol. 10, No. 5. – P. 744–751.
45. Gaffrey M.S., Luby J.L., Botteron K. et al. Default mode network connectivity in children with a history of preschool onset depression // *J Child Psychol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 53, No. 9. – P. 964–972.
46. Ho T.C., Connolly C.G., Henje Blom E. et al. Emotion-dependent functional connectivity of the default mode network in adolescent depression // *Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 78, No. 9. – P. 635–646.
47. Wang L., Xia M., Li K. et al. The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder // *Hum Brain Mapp.* – 2015. – Vol. 36, No. 2. – P. 768–778.
48. Spies M., Kraus C., Geissberger N. et al. Default mode network deactivation during emotion processing predicts early antidepressant response // *Transl Psychiatry.* – 2017. – Vol. 7, No. 1. – e1008.
49. Arnone D., Wise T., Walker C. et al. The effects of serotonin modulation on medial prefrontal connectivity strength and stability: A pharmacological fMRI study with citalopram // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 84, Pt. A. – P. 152–159.
50. Shen Y., Yao J., Jiang X. et al. Sub-hubs of baseline functional brain networks are related to early improvement following two-week pharmacological therapy for major depressive disorder // *Hum Brain Mapp.* – 2015. – Vol. 36, No. 8. – P. 2915–2927.
51. Johnson M.K., Nolen-Hoeksema S., Mitchell K.J. et al. Medial cortex activity, self-reflection and depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2009. – Vol. 4, No. 4. – P. 313–327.
52. Kry'lov V.I. Psixopatologicheskije osobennosti i diagnosticheskoe znachenie fenomena ruminacii // *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya.* – 2015. – No. 5–6. – S. 9–12.
53. Mel'nikov M.E., Bezmaterny'x D.D., Shubina O.S. i dr. Vizualizaciy aktivnosti golovnog mozga pri depressii s pomoshh'yu funkcional'noj magnitnorezonansnoj tomografii: metodiki i rezul'taty' // *Uspexi fiziologicheskix nauk.* – 2017. – No. 2. – S. 43–71.
54. Pugovkina O.D. Globalizaciy avtobiograficheskoy pamyati – kognitivny'j faktor riska vzniknoveniya i xronifikacii depressivny'x rasstrojstv // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv.* – 2017. – No. 4. – S. 30–35.
55. Schwert C., Aschenbrenner S., Weisbrod M. et al. Cognitive impairments in unipolar depression: The impact of rumination // *Psychopathology.* – 2017. – Vol. 50, No. 5. – P. 347–354.
56. Kertz S.J., Petersen D.R., Stevens K.T. Cognitive and attentional vulnerability to depression in youth: A review // *Clin Psychol Rev.* – 2019. – Vol. 71. – P. 63–77.
57. Grimm S., Boesiger P., Beck J. et al. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects // *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 34, No. 4. – P. 932–943.
58. Kaiser R.H., Andrews-Hanna J.R., Spielberg J.M. et al. Distracted and down: neural mechanisms of affective interference in subclinical depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2015. – Vol. 10, No. 5. – P. 654–663.
59. Vasic N., Walter H., Sambataro F. et al. Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39, No. 6. – P. 977–987.
60. Ho T.C., Yang G., Wu J. et al. Functional connectivity of negative emotional processing in adolescent depression // *J Affect Disord.* – 2014. – Vol. 155. – P. 65–74.
61. Rude S.S., Wenzlaff R.M., Gibbs B. et al. Negative processing biases predict subsequent depressive symptoms // *Cogn Emot.* – 2002. – Vol. 16, No. 3. – P. 423–440.
62. Joormann J., Gotlib I.H. Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material // *J Abnorm Psychol.* – 2008. – Vol. 117, No. 1. – P. 182–192.
63. Holmes A.J., Pizzagalli D.A. Spatiotemporal dynamics of error processing dysfunctions in major depressive disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65, No. 2. – P. 179–188.
64. Nixon N.L., Liddle P.F., Nixon E. et al. Biological vulnerability to depression: linked structural and functional brain network findings // *Br J Psychiatry J Ment Sci.* – 2014. – Vol. 204. – P. 283–289.

39. Bush null, Luu null, Posner null. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex // *Trends Cogn Sci.* – 2000. – Vol. 4, No. 6. – P. 215–222.
40. Ma Y. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis // *Mol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 20, No. 3. – P. 311–319.
41. Kanske P., Heissler J., Schönfelder S. et al. How to regulate emotion? Neural networks for reappraisal and distraction // *Cereb Cortex.* – 2011. – Vol. 21, No. 6. – P. 1379–1388.
42. Rive M.M., van Rooijen G., Veltman D.J. et al. Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2013. – Vol. 37, No. 10, Pt. 2. – P. 2529–2553.
43. Ochsner K.N., Silvers J.A., Buhle J.T. Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion // *Ann NY Acad Sci.* – 2012. – Vol. 1251. – P. E1–24.
44. Smoski M.J., Keng S.-L., Schiller C.E. et al. Neural mechanisms of cognitive reappraisal in remitted major depressive disorder // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151, No. 1. – P. 171–177.
45. Erk S., Mikschl A., Stier S. et al. Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression // *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* – 2010. – Vol. 30, No. 47. – P. 15726–15734.
46. Johnstone T., van Reekum C.M., Urry H.L. et al. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression // *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, No. 33. – P. 8877–8884.
47. Dillon D.G., Pizzagalli D.A. Evidence of successful modulation of brain activation and subjective experience during reappraisal of negative emotion in unmedicated depression // *Psychiatry Res.* – 2013. – Vol. 212, No. 2. – P. 99–107.
48. Farb N.A.S., Anderson A.K., Bloch R.T. et al. Mood-linked responses in medial prefrontal cortex predict relapse in patients with recurrent unipolar depression // *Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 70, No. 4. – P. 366–372.
49. Schiller C.E., Minkel J., Smoski M.J. et al. Remitted major depression is characterized by reduced prefrontal cortex reactivity to reward loss // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151, No. 2. – P. 756–762.
50. Nixon N.L., Liddle P.F., Worwood G. et al. Prefrontal cortex function in remitted major depressive disorder // *Psychol Med.* – 2013. – Vol. 43, No. 6. – P. 1219–1230.
51. Anticevic A., Cole M.W., Murray J.D. et al. The role of default network deactivation in cognition and disease // *Trends Cogn Sci.* – 2012. – Vol. 16, No. 12. – P. 584–592.
52. Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005. – Vol. 102, No. 27. – P. 9673–9678.
53. Chai X.J., Ofen N., Gabrieli J.D.E. et al. Selective development of anticorrelated networks in the intrinsic functional organization of the human brain // *J Cogn Neurosci.* – 2014. – Vol. 26, No. 3. – P. 501–513.
54. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F. et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control // *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, No. 9. – P. 2349–2356.
55. Greicius M.D., Srivastava G., Reiss A.L., et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2004. – Vol. 101, No. 13. – P. 4637–4642.
56. Connolly C.G., Wu J., Ho T.C., et al. Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents // *Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, No. 12. – P. 898–907.
57. Disner S.G., Beevers C.G., Haigh E.A.P., et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression // *Nat Rev Neurosci.* – 2011. – Vol. 12, No. 8. – P. 467–477.
58. Johnson M.K., Nolen-Hoeksema S., Mitchell K.J., et al. Medial cortex activity, self-reflection and depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2009. – Vol. 4, No. 4. – P. 313–327.
59. Hamilton J.P., Furman D.J., Chang C. et al. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination // *Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 70, No. 4. – P. 327–333.
60. Davey C.G., Yücel M., Allen N.B. et al. Task-related deactivation and functional connectivity of the subgenual cingulate cortex in major depressive disorder // *Front Psychiatry.* – 2012. – Vol. 3. – P. 14.
61. Sridharan D., Levitin D.J., Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. – Vol. 105, No. 34. – P. 12569–12574.
62. Goulden N., Khusnulina A., Davis N.J., et al. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM // *NeuroImage.* – 2014. – Vol. 99. – P. 180–190.
63. Dong D., Ming Q., Zhong X., et al. State-independent alterations of intrinsic brain network in current and remitted depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2019. – Vol. 89. – P. 475–480.
64. Berlim M.T., Van den Eynde F., Daskalakis Z.J. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, No. 2. – P. e122–129.
39. Bush null, Luu null, Posner null. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex // *Trends Cogn Sci.* – 2000. – Vol. 4, No. 6. – P. 215–222.
40. Ma Y. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis // *Mol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 20, No. 3. – P. 311–319.
41. Kanske P., Heissler J., Schönfelder S. et al. How to regulate emotion? Neural networks for reappraisal and distraction // *Cereb Cortex.* – 2011. – Vol. 21, No. 6. – P. 1379–1388.
42. Rive M.M., van Rooijen G., Veltman D.J. et al. Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2013. – Vol. 37, No. 10, Pt. 2. – P. 2529–2553.
43. Ochsner K.N., Silvers J.A., Buhle J.T. Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion // *Ann NY Acad Sci.* – 2012. – Vol. 1251. – P. E1–24.
44. Smoski M.J., Keng S.-L., Schiller C.E. et al. Neural mechanisms of cognitive reappraisal in remitted major depressive disorder // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151, No. 1. – P. 171–177.
45. Erk S., Mikschl A., Stier S. et al. Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression // *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* – 2010. – Vol. 30, No. 47. – P. 15726–15734.
46. Johnstone T., van Reekum C.M., Urry H.L. et al. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression // *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, No. 33. – P. 8877–8884.
47. Dillon D.G., Pizzagalli D.A. Evidence of successful modulation of brain activation and subjective experience during reappraisal of negative emotion in unmedicated depression // *Psychiatry Res.* – 2013. – Vol. 212, No. 2. – P. 99–107.
48. Farb N.A.S., Anderson A.K., Bloch R.T. et al. Mood-linked responses in medial prefrontal cortex predict relapse in patients with recurrent unipolar depression // *Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 70, No. 4. – P. 366–372.
49. Schiller C.E., Minkel J., Smoski M.J. et al. Remitted major depression is characterized by reduced prefrontal cortex reactivity to reward loss // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151, No. 2. – P. 756–762.
50. Nixon N.L., Liddle P.F., Worwood G. et al. Prefrontal cortex function in remitted major depressive disorder // *Psychol Med.* – 2013. – Vol. 43, No. 6. – P. 1219–1230.
51. Anticevic A., Cole M.W., Murray J.D. et al. The role of default network deactivation in cognition and disease // *Trends Cogn Sci.* – 2012. – Vol. 16, No. 12. – P. 584–592.
52. Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005. – Vol. 102, No. 27. – P. 9673–9678.
53. Chai X.J., Ofen N., Gabrieli J.D.E. et al. Selective development of anticorrelated networks in the intrinsic functional organization of the human brain // *J Cogn Neurosci.* – 2014. – Vol. 26, No. 3. – P. 501–513.
54. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F. et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control // *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, No. 9. – P. 2349–2356.
55. Greicius M.D., Srivastava G., Reiss A.L., et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2004. – Vol. 101, No. 13. – P. 4637–4642.
56. Connolly C.G., Wu J., Ho T.C., et al. Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents // *Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, No. 12. – P. 898–907.
57. Disner S.G., Beevers C.G., Haigh E.A.P., et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression // *Nat Rev Neurosci.* – 2011. – Vol. 12, No. 8. – P. 467–477.
58. Johnson M.K., Nolen-Hoeksema S., Mitchell K.J., et al. Medial cortex activity, self-reflection and depression // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2009. – Vol. 4, No. 4. – P. 313–327.
59. Hamilton J.P., Furman D.J., Chang C. et al. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination // *Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 70, No. 4. – P. 327–333.
60. Davey C.G., Yücel M., Allen N.B. et al. Task-related deactivation and functional connectivity of the subgenual cingulate cortex in major depressive disorder // *Front Psychiatry.* – 2012. – Vol. 3. – P. 14.
61. Sridharan D., Levitin D.J., Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. – Vol. 105, No. 34. – P. 12569–12574.
62. Goulden N., Khusnulina A., Davis N.J., et al. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM // *NeuroImage.* – 2014. – Vol. 99. – P. 180–190.
63. Dong D., Ming Q., Zhong X., et al. State-independent alterations of intrinsic brain network in current and remitted depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2019. – Vol. 89. – P. 475–480.
64. Berlim M.T., Van den Eynde F., Daskalakis Z.J. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, No. 2. – P. e122–129.

65. Dunner D.L., Aaronson S.T., Sackeim H.A., et al. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period // *J Clin Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75, No. 12. – P. 1394–1401.
66. Потапов И.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при резистентном вербальном галлюцинозе // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2014. – № 1. – С. 23–33.
67. Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в терапии обсессивно-компульсивного расстройства // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2008. – № 1. – С. 42–46.
68. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Депрессии при шизофрении: оценка когнитивных функций в динамике при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2013. – № 1. – С. 5–11.
69. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции при депрессиях у больных шизофренией // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2010. – № 2. – С. 14–18.
70. Манасевич А.Г., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Расстройства сна как возможный биологический маркер депрессии и эффективности ее терапии посредством транскраниальной магнитной стимуляции // *Современная терапия психических расстройств*. – 2018. – № 2. – С. 2–13.
71. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при затажных, терапевтически резистентных депрессиях // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2008. – № 2. – С. 73–79.
72. Schutter D.J.L.G. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder // *Psychol Med*. – 2010. – Vol. 40, No. 11. – P. 1789–1795.
73. Slotema C.W., Blom J.D., van Lutterveld R. et al. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations // *Biol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76, No. 2. – P. 101–110.
74. O'Reardon J.P., Solvason H.B., Janicak P.G. et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial // *Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62, No. 11. – P. 1208–1216.
75. Berlim M.T., van den Eynde F., Tovar-Perdomo S., et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // *Psychol Med*. – 2014. – Vol. 44, No. 2. – P. 225–239.
76. Downar J., Daskalakis Z.J. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence // *Brain Stimulat*. – 2013. – Vol. 6, No. 3. – P. 231–240.
77. Fitzgerald P.B., Hoy K., McQueen S. et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression // *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 34, No. 5. – P. 1255–1262.
78. Sack A.T., Cohen Kadosh R., Schuhmann T. et al. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods // *J Cogn Neurosci*. – 2009. – Vol. 21, No. 2. – P. 207–221.
79. Chen A.C., Oathes D.J., Chang C. et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2013. – Vol. 110, No. 49. – P. 19944–19949.
80. Fox M.D., Buckner R.L., White M.P. et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate // *Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 72, No. 7. – P. 595–603.
81. Liston C., Chen A.C., Zebley B.D. et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression // *Biol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76, No. 7. – P. 517–526.
82. Ge R., Downar J., Blumberger D.M. et al. Structural network integrity of the central executive network is associated with the therapeutic effect of rTMS in treatment resistant depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2019. – Vol. 92. – P. 217–225.
83. Sollmann N., Zhang H., Castrillón G. et al. Intra- and inter-network effects of navigated transcranial magnetic stimulation using low- and high-frequency pulse application to the dorso-lateral prefrontal cortex – a combined rTMS-fMRI approach // *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. – 2019. – Vol. 12, No. 2. – P. 467.
84. Chand G.B., Wu J., Hajjar I., et al. Interactions of the Salience Network and Its Subsystems with the Default-Mode and the Central-Executive Networks in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment // *Brain Connect*. – 2017. – Vol. 7, No. 7. – P. 401–412.
85. Sridharan D., Levitin D.J., Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105, No. 34. – P. 12569–12574.
86. Dinga R., Schmaal L., Penninx B.W.J.H. et al. Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of Drysdale et al. (2017) // *Neuro Image Clin*. – 2019. – Vol. 22. – P. 1–11.
87. Drysdale A.T., Grosenick L., Downar J. et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression // *Nat Med*. – 2017. – Vol. 23, No. 1. – P. 28–38.
65. Dunner D.L., Aaronson S.T., Sackeim H.A., et al. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period // *J Clin Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75, No. 12. – P. 1394–1401.
66. Potapov I.V., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Primenenie transkranial'noj magnitnoj stimulyacii pri rezistentnom verbal'nom gallyucinoze // *Obzrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V.M. Bextereva*. – 2014. – № 1. – S. 23–33.
67. Kapiletti S.G., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Transkranial'naya magnitnaya stimulyaciya v terapii obsessivno-kompul'sivnogo rasstrojstva // *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. – 2008. – № 1. – S. 42–46.
68. Maslenikov N.V., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Depressii pri shizofrenii: ozenka kognitivny'x funkcij v dinamike pri lechenii transkranial'noj magnitnoj stimulyacii // *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. – 2013. – № 1. – S. 5–11.
69. Maslenikov N.V., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. E'fektivnost' transkranial'noj magnitnoj stimulyacii pri depressiyax u bol'ny'x shizofreniej // *Obzrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V.M. Bextereva*. – 2010. – № 2. – S. 14–18.
70. Manasevich A.G., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Rasstrojstva sna kak vozmozhny' biologicheskij marker depressii i e'fektivnosti ee terapii posredstvom transkranial'noj magnitnoj stimulyacii // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv*. – 2018. – № 2. – S. 2–13.
71. Il'in S.A., Czukarzi E. E., Mosolov S.N. Sravnitel'naya e'fektivnost' i perenosimost' ciklicheskoy transkranial'noj magnitnoj stimulyacii i elektrosudorozhnoj terapii pri zatazhny'x, terapevticheski rezistentny'x depressiyax // *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. – 2008. – № 2. – S. 73–79.
72. Schutter D.J.L.G. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder // *Psychol Med*. – 2010. – Vol. 40, No. 11. – P. 1789–1795.
73. Slotema C.W., Blom J.D., van Lutterveld R. et al. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations // *Biol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76, No. 2. – P. 101–110.
74. O'Reardon J.P., Solvason H.B., Janicak P.G. et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial // *Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62, No. 11. – P. 1208–1216.
75. Berlim M.T., van den Eynde F., Tovar-Perdomo S., et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // *Psychol Med*. – 2014. – Vol. 44, No. 2. – P. 225–239.
76. Downar J., Daskalakis Z.J. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence // *Brain Stimulat*. – 2013. – Vol. 6, No. 3. – P. 231–240.
77. Fitzgerald P.B., Hoy K., McQueen S. et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression // *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 34, No. 5. – P. 1255–1262.
78. Sack A.T., Cohen Kadosh R., Schuhmann T. et al. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods // *J Cogn Neurosci*. – 2009. – Vol. 21, No. 2. – P. 207–221.
79. Chen A.C., Oathes D.J., Chang C. et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2013. – Vol. 110, No. 49. – P. 19944–19949.
80. Fox M.D., Buckner R.L., White M.P. et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate // *Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 72, No. 7. – P. 595–603.
81. Liston C., Chen A.C., Zebley B.D. et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression // *Biol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76, No. 7. – P. 517–526.
82. Ge R., Downar J., Blumberger D.M. et al. Structural network integrity of the central executive network is associated with the therapeutic effect of rTMS in treatment resistant depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2019. – Vol. 92. – P. 217–225.
83. Sollmann N., Zhang H., Castrillón G. et al. Intra- and inter-network effects of navigated transcranial magnetic stimulation using low- and high-frequency pulse application to the dorso-lateral prefrontal cortex – a combined rTMS-fMRI approach // *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. – 2019. – Vol. 12, No. 2. – P. 467.
84. Chand G.B., Wu J., Hajjar I., et al. Interactions of the Salience Network and Its Subsystems with the Default-Mode and the Central-Executive Networks in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment // *Brain Connect*. – 2017. – Vol. 7, No. 7. – P. 401–412.
85. Sridharan D., Levitin D.J., Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105, No. 34. – P. 12569–12574.
86. Dinga R., Schmaal L., Penninx B.W.J.H. et al. Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of Drysdale et al. (2017) // *Neuro Image Clin*. – 2019. – Vol. 22. – P. 1–11.
87. Drysdale A.T., Grosenick L., Downar J. et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression // *Nat Med*. – 2017. – Vol. 23, No. 1. – P. 28–38.

88. Sliwinska M.W., Vitello S., Devlin J.T. Transcranial magnetic stimulation for investigating causal brain-behavioral relationships and their time course // *J Vis Exp JoVE*. – 2014. No. 89. – e51735.
89. Schilberg L., Schuhmann T., Sack A.T. Interindividual variability and intraindividual reliability of intermittent theta burst stimulation-induced neuroplasticity mechanisms in the healthy brain // *J Cogn Neurosci*. – 2017. – Vol. 29, No. 6. – P. 1022–1032.
90. Cantone M., Bramanti A., Lanza G. et al. Cortical Plasticity in Depression // *ASN Neuro*. – 2017. – Vol. 9, No. 3. – P. 1–15.
91. Huang Y.-J., Lane H.-Y., Lin C.-H. New treatment strategies of depression: Based on mechanisms related to neuroplasticity // *Neural Plast*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–11.
88. Sliwinska M.W., Vitello S., Devlin J.T. Transcranial magnetic stimulation for investigating causal brain-behavioral relationships and their time course // *J Vis Exp JoVE*. – 2014. No. 89. – e51735.
89. Schilberg L., Schuhmann T., Sack A.T. Interindividual variability and intraindividual reliability of intermittent theta burst stimulation-induced neuroplasticity mechanisms in the healthy brain // *J Cogn Neurosci*. – 2017. – Vol. 29, No. 6. – P. 1022–1032.
90. Cantone M., Bramanti A., Lanza G. et al. Cortical Plasticity in Depression // *ASN Neuro*. – 2017. – Vol. 9, No. 3. – P. 1–15.
91. Huang Y.-J., Lane H.-Y., Lin C.-H. New treatment strategies of depression: Based on mechanisms related to neuroplasticity // *Neural Plast*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–11.

Resting State Networks in Depression and Perspectives for Personalized Transcranial Magnetic Stimulation

B.A. Antonovich¹, L.A. Mayorova², E.E. Tsukarz¹, S.N. Mosolov¹

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

² Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Speech Pathology and Neurorehabilitation Center, Moscow, Russia

SUMMARY:

The limited effectiveness of the standard TMS technique in the treatment of depressive spectrum disorders, individual differences, on the one hand, in the clinical manifestations of depression, and on the other, in the work of brain networks, dictate the need for a personalized approach. This review focuses on functional brain connectivity in depression. The article presents a description of the three intrinsic brain networks, as well as features of their work and interaction found in depression in a number of studies. Research data on endophenotypes of depression are also presented as one attempt to find correlations between the clinical manifestations of depressive disorders and the peculiarities of the work of brain networks. Presents research data that describes the effect of TMS on these neural networks, as well as research options for the personalification of therapy. Based on the review, conclusions were made about the prospects for personalization, several new TMS techniques using neuronavigation were proposed.

KEY WORDS: depression, functional connectivity, neural / brain networks, transcranial magnetic stimulation, neuronavigation

CONTACT: profmosolov@mail.ru

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

Н.Н. Петрова, К.А. Цыренова

Кафедра психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ.

Первый эпизод шизофрении характеризуется специфическими особенностями реагирования больных на терапию и проблемами приверженности лечению. В задачи настоящего исследования входила оценка приверженности терапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении на этапе ремиссии в зависимости от характера антипсихотической терапии.

Материал и методы. На этапе ремиссии было обследовано 50 пациентов (26 женщин и 24 мужчины) в возрасте $26,31 \pm 5,50$ года с диагнозом F20.0 «Параноидная шизофрения», эпизодический тип течения с нарастающим дефектом. Обследованные пациенты были распределены по двум группам в зависимости от характера антипсихотической терапии: первая – 22 пациента получали терапию антипсихотиками первого поколения (АПП), и вторая – 28 пациентов – терапию антипсихотиками второго поколения (АВП). Применялись валидизированная русскоязычная версия шкалы PANSS, шкала оценки побочных явлений проводимой терапии (УКУ), шкала оценки комплаентности (DAI), шкала социального и личностного функционирования (PSP). Критериями включения пациентов в исследование были длительность заболевания не более 5 лет, количество психотических эпизодов не более трех, состояние ремиссии.

Результаты. У пациентов, получавших АПП, заметно чаще наблюдался целый ряд побочных эффектов, как психических, так и неврологических и вегетативных. Выраженность побочных эффектов у пациентов, получающих АПП, была больше по сравнению с пациентами, получавшими АВП, как в целом ($6,23 \pm 1,5$ и $2,01 \pm 1,5$ балла, $p < 0,05$), так и в отношении психических эффектов ($3,43 \pm 0,7$ и $1,11 \pm 0,7$ балла, $p < 0,05$). У больных, получавших АПП, были больше выражены нарушения концентрации внимания ($0,81 \pm 0,1$ и $0,31 \pm 0,1$ балла, $p < 0,05$) и утомляемость ($0,72 \pm 0,1$ и $0,1 \pm 0,1$ балла, $p < 0,05$), экстрапирамидная симптоматика (ЭПС) ($p < 0,05$), а также запоры ($0,5 \pm 0,1$ и $0,1 \pm 0,1$ балла, $p < 0,05$). Пациенты, получавшие АВП, отличались тенденцией к большей выраженности прибавки веса ($0,4 \pm 0,1$ и $0,2 \pm 0,1$ балла соответственно). Выраженность побочных эффектов антипсихотической терапии коррелирует с уровнем комплаенса пациентов ($r = -0,53$; $p < 0,05$). Уровень комплаенса был выше у пациентов, получавших АВП.

Заключение. Настоящее однократное поперечное натуралистическое исследование показало, что переносимость антипсихотической терапии была заметно выше у пациентов с первым эпизодом шизофрении, получавших АВП, за исключением повышения массы тела. Пациенты, принимавшие АВП, отличались более высоким уровнем комплаенса по сравнению с пациентами, проходившими лечение АПП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, первый эпизод, комплаенс, антипсихотики первого и второго поколения.

КОНТАКТ: 07petrova_nn@mail.ru

Введение

Актуальность исследований первого психотического эпизода шизофрении обусловлена тем, что первые пять лет течения заболевания сопровождаются серьезными биологическими, психологическими и социальными изменениями, и именно в этот период патологические процессы поддаются наибольшей коррекции [1]. Это критический период в отношении клинических и социальных последствий болезни, что указывает на его значимость для долгосрочного прогноза. Считается, что рано начатое лечение оказывает нейропротективное действие и даже может приостановить прогрессирование болезни, причем положительно влияют как фармакологическая, так и психосоциальная терапия [2].

Основной целью оказания помощи пациентам с первым эпизодом является профилактика рецидивов и восстановление социально-трудовых функций. Частота обострений после первого приступа в течение первого года относительно низкая, однако она возрастает до 53,7% и до 74–81,9% на втором и пятом годах заболевания соответственно [3, 4]. Нередко этому способствуют недостаточная приверженность пациентов поддерживающей терапии пероральными препаратами [5, 6], что увеличивает риск обострений пятикратно [3]. Самостоятельно

отменяют терапию от 26% [7] до 44% пациентов [8] с первым эпизодом шизофрении. В течение первого года терапии 39% больных не соблюдают предписанный режим приема препаратов, а 20% принимают препараты нерегулярно [9].

Имеются различные данные о причинах отказа психически больных от предложенной терапии, среди которых можно отметить нарушения когнитивных процессов, изменения личности, снижение критичности, невозможность распознавать признаки психического заболевания [10]. Отмечается взаимосвязь преморбидных особенностей личности и комплаенса. Примерно половина пациентов нарушают режим приема лекарств уже во время пребывания в психиатрическом стационаре, и около 2/3 – снижают рекомендованные дозировки, принимают препараты беспорядочно или совсем прекращают прием лекарств [11].

Актуальность проблемы комплаенса в психиатрии обусловлена несколькими причинами. Нарушение соблюдения терапевтического режима во многом обуславливает высокие показатели регоспитализаций больных в психиатрические стационары, увеличение длительности госпитализации и рост первичной инвалидизации, что приводит к увеличению финансовых затрат на лечение [12]. Нарушение режима приема лекарств приводит к тяжелым последствиям, затрагивающим течение

и прогноз заболевания. Две трети случаев обострения происходят в результате полного или частичного несоблюдения режима терапии. Кроме того, у пациентов, прекращающих прием препаратов, чаще наблюдается асоциальное и суицидальное поведение. К социальным последствиям недостаточной комплаентности больных относят производственные и семейные проблемы, снижение качества жизни, а также увеличение затрат на лечение [5].

Среди наиболее значимых причин низкой комплаентности называют побочные эффекты психофармакотерапии, длительность лечения и сложность схемы приема препаратов, субъективное улучшение самочувствия, отсутствие критики к своему состоянию, недостаточность информации о заболевании и назначенном лечении. Предполагают, что для поддержания комплаенса важны не только объективный факт наличия нежелательных явлений при приеме препаратов, но и субъективная переносимость побочных эффектов [13]. Общей целью исследований, направленных на изучение пациентов с первым эпизодом шизофрении, является улучшение качества жизни больных путем совершенствования методов терапии [14].

В задачи настоящего исследования входила оценка приверженности терапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении в ремиссии.

Материал и методы

В рамках натуралистического исследования случайным образом были отобраны 50 пациентов дневного стационара (26 женщин и 24 мужчины) в возрасте $26,31 \pm 5,50$ года с диагнозом F20.0 «Параноидная шизофрения», эпизодический тип течения с нарастающим дефектом. Средний возраст начала заболевания составил $24,8 \pm 4,5$ года, давность заболевания – $21,5 \pm 15,2$ месяцев.

Критериями включения пациентов в исследование были длительность заболевания не более 5 лет, количество психотических эпизодов не более трех, ремиссионное состояние, возраст – моложе 50 лет. Критериями исключения явились органическое поражение головного мозга, злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ).

Пациенты давали информированное согласие на обследование.

Обследованные пациенты были разделены на две группы в зависимости от вида антипсихотической терапии, характеристика которых представлена в табл. 1. Пациенты первой группы получали антипсихотики первого поколения (АПП): галоперидол (18,2%), трифлуоперазин (22,7%), зуклопентиксол (18,2%), зуклопентиксол (ДВ) (13,6%), левомепромазин (13,6%), перфеназин (13,6%), пациенты второй группы – антипсихотики второго поколения (АВП) (клозапин (10,7%), сертиндол (4,5%), оланзапин (14%), рисперидон (42,8%), арипипразол (14%), сульпирид (10,7%). Больные не получали корректоры побочных эффектов нейролептической терапии.

Для психометрической оценки состояния больных применялись валидизированная русскоязычная версия шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) [15],

стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении [16], шкала оценки побочных явлений проводимой терапии (UKU) [17], шкала оценки комплаентности (DAI) [18], шкала социального и повседневного функционирования (PSP) [19].

На момент обследования общий показатель PANSS составил 49,6 балла в первой и 43,0 балла во второй группе пациентов. Состояние всех больных соответствовало симптоматической ремиссии по стандартизированным клинико-функциональным критериям (бред, необычное содержание мыслей – меньше 5 баллов; галлюцинации, уплотненный аффект, социальная отгороженность, нарушение спонтанности и плавности речи, эмоциональная отгороженность, снижение критичности и осознания заболевания – меньше 4 баллов; концептуальная дезорганизация, манерность, депрессии – меньше 3 баллов; наличие достаточно высокого балла по шкале социального и личностного функционирования (PSP) – свыше 61 балла). Поскольку продолжительность стабильного состояния больных была менее 6 месяцев на момент обследования, можно констатировать этап стабилизации ремиссии [15]. Характеристика психического состояния обследованных больных по PANSS представлена в табл. 2.

Статистическая обработка первичных данных осуществлялась с применением SPSS Statistics (IBM Inc., США). Статистические методы включали критерии Шапиро – Уилка, Левена, Манна – Уитни, Стьюдента и χ -квадрат. Описание полученного материала проводили с помощью характеристик положения (мер центральной тенденции) и характеристик рассеяния. В качестве характеристики положения и рассеяния для количественных данных использовали среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), для данных, относящихся к порядковой шкале, – медиану и 25–75 перцентили (Mdn (Q_1 ; Q_3)). Дискретные показатели описывали абсолютным значением и долей целого n (%). Для количественных данных проверяли гипотезы равенства остатков нормальному распределению и равенству дисперсии в подгруппах по критериям Шапиро – Франсиса и Ливиня соответственно. Если гипотезы не отклонялись, рассчитывали линейную

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Характеристика	Пациенты первой группы, получающие АПП ($n = 22$)	Пациенты второй группы, получающие АВП ($n = 28$)
Женщины	14	12
Мужчины	8	16
Средний возраст ($M \pm SD$), лет	$26,3 \pm 5,5$	$26,0 \pm 4,2$
Средний возраст начала заболевания ($M \pm SD$), лет	$24,8 \pm 4,5$	$21,5 \pm 15,2$
Длительность заболевания ($M \pm SD$), месяцев	$15,0 \pm 12,7$	$27,1 \pm 14,3$
Наличие инвалидности, %	39,8	47,3

Таблица 2. Результаты обследования больных групп сравнения по PANSS

Показатель PANSS	Пациенты, получавшие АПП, $M \pm m$, баллы	Пациенты, получавшие АВП, $M \pm m$, баллы
P1. Бредовые идеи	0,7 ± 0,9	0,7 ± 0,6
P2. Структурные нарушения мышления	2,8 ± 0,1	2,4 ± 0,3
P3. Галлюцинаторное поведение	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,5
P4. Возбудимость	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,5
P5. Бред величия	3,0 ± 0,9	2,9 ± 0,5
P6. Подозрительность / бред преследования	1,3 ± 0,9	1,0 ± 0,2
P7. Враждебность (агрессивность)	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,7
H1. Притупленный аффект	0,5 ± 0,7	0,4 ± 0,7
H2. Эмоциональный уход	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,3
H3. Бедность эмоциональных связей	0,1 ± 0,77	0,1 ± 0,6
H4. Пассивный/апатичный социальный уход в себя	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,1
H5. Нарушение абстрактного мышления	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,3
H6. Недостаток спонтанности и свободного течения разговора (бедность мышления)	0,1 ± 0,7	0,1 ± 0,3
H7. Стереотипное (ригидное) мышление	0,2 ± 0,8	0,1 ± 0,4
O1. Соматическая озабоченность (ипохондричность)	1,5 ± 0,7	1,2 ± 0,5
O2. Тревожное состояние (тревожность)	2,2 ± 0,3	1,9 ± 0,2
O3. Идеи виновности	3,3 ± 0,7	2,3 ± 0,6
O4. Напряженное состояние (внешнее проявление тревоги)	2,5 ± 0,9	2,1 ± 0,3
O5. Манерность и вычурность	1,9 ± 0,7	1,1 ± 0,9
O6. Депрессия	2,8 ± 0,07	2,1 ± 0,0
O7. Моторная задержка (замедление двигательной активности)	2,5 ± 0,7	2,1 ± 0,4
O8. Отказ от сотрудничества / взаимодействия (негативизм)	0,0 ± 0,7	0,0 ± 0,5
O9. Необычное содержание мыслей (нелепые идеи)	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,4
O10. Дезориентация (помрачение сознания)	2,3 ± 0,1	2,1 ± 0,6
O11. Дефицит внимания	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,5
O12. Отсутствие здравого смысла и способности к реальной оценке (отсутствие критики)	0,8 ± 0,5	0,8 ± 0,2
O13. Нарушение воли	2,9 ± 0,1	2,5 ± 0,9
O14. Слабый контроль за импульсами (инстинктами)	1,9 ± 0,77	1,8 ± 0,8
O15. Озабоченность (аутизм)	1,9 ± 0,8	1,8 ± 0,7
O16. Активный уход из социальной жизни (социальные фобии и страхи)	3,1 ± 0,8	3,1 ± 0,7

модель дисперсионного анализа для случая двух групп. При невыполнении требований дисперсионного анализа для количественных показателей и для остальных изучаемых параметров использовали логистическую регрессию с проверкой нулевой гипотезы равенства коэффициентов регрессии нулю. Нулевая гипотеза отклонялась при вероятности ошибки первого рода менее 0,05.

Результаты исследования

У пациентов, получавших традиционные нейролептики, заметно чаще наблюдались разнообразные побочные эффекты (психические, неврологические и вегетативные). При этом пациенты второй группы чаще обнаруживали прибавку в весе (23 и 46% случаев соответственно). Под фармакогенным увеличением веса понимали побочный эффект препарата в виде повышения массы тела более чем на 5% в период его применения (табл. 3).

Выраженность побочных эффектов у пациентов, получавших АПП, была больше по сравнению с пациентами, получавшими АВП, как в целом, так и прежде всего в отношении психических эффектов (табл. 4).

Психические побочные эффекты были достоверно более выражены в первой группе по сравнению со второй. У больных, получавших АПП, были больше выражены нарушения концентрации внимания ($0,8 \pm 0,1$ и $0,3 \pm 0,1$ балла, $p < 0,05$) и утомляемость ($0,7 \pm 0,1$ и $0,1 \pm 0,1$ балла, $p < 0,05$). Среди вегетативных побочных эффектов у пациентов, получавших АПП, были более выражены запоры ($p < 0,05$), в то время как выраженность тахикардии и ортостатической гипотензии в группах сравнения достоверно не различалась. Экстрапирамидный синдром был более выражен у пациентов, получавших АПП ($p < 0,05$). Пациенты, получавшие АВП, отличались тенденцией к большей выраженности прибавки веса ($0,2 \pm 0,1$ и $0,4 \pm 0,1$ балла соответственно).

В ходе исследования было установлено, что чем больше выраженность побочных эффектов проводимой терапии, тем ниже уровень комплаенса пациентов ($r = -0,53$; $p < 0,05$). Уровень комплаенса, оцененный с помощью DAI, был выше у пациентов, получавших АВП (табл. 5).

По данным DAI, пациенты, получавшие АВП, отмечали положительный эффект проводимой терапии в 85,1% случаев, тогда как пациенты, получающие АПП, – только в 47%. Среди пациентов, получавших традиционные нейролептики, 52,9% больных «чувствовали контроль лекарств над своим мозгом», тогда как лишь 18,9% пациентов, получающих атипичные антипсихотики, отметили аналогичный эффект. Необходимым для предупреждения возможных рецидивов прием лекарств считали 70,5% пациентов первой и 96,4% пациентов второй группы. Были выявлены значимые положительные корреляции между следующими показателями комплаенса по DAI и побочными эффектами по UKU: а) «после приема лекарств я чувствую себя слабым, вялым» и «нарушения концентрации внимания» ($r = 0,312$; $p < 0,05$); б) «я принимаю лекарства, только когда чувствую себя больным» и «ригидность» ($r = 0,29$; $p < 0,05$); в) «мне не нравится, что работа моего мозга и тела контролируются приемом лекарств» и «астения / вялость / повышенная утомляемость» ($r = 0,952$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что на уровень комплаенса у больных шизофренией с первым эпизодом в большей степени влияют явления гиперседации и неврологические побочные эффекты.

Обсуждение результатов

Эффективность лечения шизофрении в значительной степени зависит от переносимости антипсихотической терапии, которая может снижать ее эффективность из-за ограничения возможности проведения адекватного лечения или отказа больных от приема препаратов. Комплаенс отражает сложное взаимодействие ряда факторов, конфигурация которых меняется

Таблица 3. Частота побочных эффектов у пациентов с первым эпизодом шизофрении

Побочные эффекты по UKU	Пациенты, получавшие АПП, %	Пациенты, получавшие АВП, %
Астения / вялость / повышенная утомляемость	59	21
Мышечная ригидность	59	11
Тремор	18	3
Нарушения концентрации внимания	53	28
Эмоциональная индифферентность	23	14
Нарушения памяти	47	25
Головные боли	18	11
Учащенное сердцебиение / тахикардия	35	11
Прибавка в весе	23	46

Таблица 4. Характеристика выраженности побочных эффектов по шкале UKU

Побочные эффекты (UKU)	M ± m, баллы	
	Пациенты, получавшие АПП (n = 22)	Пациенты, получавшие АВП (n = 28)
Все побочные эффекты	6,2 ± 1,5	2,0 ± 1,5*
Психические	3,4 ± 0,7	1,1 ± 0,7*
Неврологические	1,5 ± 0,3	0,3 ± 0,3
Вегетативные	0,9 ± 0,3	0,3 ± 0,3
Другие	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2

* $p < 0,05$.

Таблица 5. Уровень комплаенса у пациентов, получавших АПП и АВП

Показатели DAI	M ± m, баллы	
	Пациенты, получавшие АПП	Пациенты, получавшие АВП
Для меня положительный эффект лекарства превышает его нежелательные явления	0,4 ± 0,1	1,2 ± 0,1*
После приема лекарств я чувствую себя странно	0,7 ± 0,1	0,3 ± 0,1*
Желание принимать лекарства является моим свободным выбором	0,8 ± 0,1	1,4 ± 0,1
После приема лекарств я чувствую себя более отдохнувшим	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,1
После приема лекарств я чувствую себя слабым, вялым	0,8 ± 0,1	0,4 ± 0,1*
Я принимаю лекарства, только когда чувствую себя больным	0,6 ± 0,1	0,3 ± 0,1
Я чувствую себя более или менее нормально после приема лекарств	0,7 ± 0,1	1,0 ± 0,1
Мне не нравится, что работа моего мозга и тела контролируются приемом лекарств	0,6 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Мои мысли остаются ясными после приема лекарств	0,3 ± 0,1	0,9 ± 0,1*
Прием лекарств необходим для меня для предупреждения возможных рецидивов	0,5 ± 0,1	1,2 ± 0,1*
Суммарный балл	5,6 ± 1,0	7,4 ± 1,0

* $p < 0,05$.

в динамике заболевания и на отдаленных этапах может существенно отличаться от начальной [20]. Основные группы факторов, определяющих уровень комплаенса, – это факторы, связанные с фармакотерапией, пациентом, его отношениями с врачом и внешним окружением. Переносимость препарата принято считать главным параметром, связанным с медикаментозной терапией [12]. Комплаенс снижают такие побочные эффекты нейролептиков, как ЭПС, нейролептическая дисфория, акатизия, сексуальная дисфункция и увеличение массы тела [21]. До настоящего времени отсутствует единое мнение о качестве комплаенса у больных, принимающих различные нейролептики [22].

Данное однократное поперечное натуралистическое исследование показало, что переносимость антипсихотической терапии была заметно выше у пациентов с первым эпизодом шизофрении, получавших АВП. По частоте побочных эффектов пациенты, получавшие АВП, отличались от больных, получавших традиционные нейролептики, в худшую сторону только по показателю повышения массы тела. Полученные данные согласуются с мнением ряда исследователей о динамике веса пациентов с первыми психотическими состояниями: прибавка веса чаще развивается при использовании АВП по сравнению с традиционными нейролептиками [23]. Значительная частота прибавки веса у пациентов с первым эпизодом на фоне терапии АВП (46%) свидетельствует в пользу актуальности профилактики набора веса как обязательного компонента программы раннего вмешательства при психозах. Независимо от наличия и характера побочных эффектов и вида антипсихотической терапии большинство пациентов (около 80%) считали, что «чувствуют себя нормально после приема лекарств». Тем не менее наличие побочных эффектов, преимущественно седации (в большей степени) ($r = 0,65$; $p < 0,01$) и ЭПС ($r = 0,35$; $p < 0,05$), ухудшало приверженность терапии. Субъективный дистресс, связанный с увеличением массы тела, – надежный предиктор некомплаенса. Среди больных с прибавкой веса вследствие приема нейролептиков частота нарушения режима терапии вдвое выше.

Неврологические, эндокринные и антихолинергические побочные эффекты являются частыми причинами прекращения приема психотропных препаратов. В то же время связь некомплаенса с побочными эффектами неоднозначна. Так, на этапе

стабилизации состояния выраженные экстрапирамидные побочные эффекты могут сопровождаться хорошим комплаенсом. Ранжируя негативные побочные действия препаратов, больные на первое место ставят экстрапирамидные двигательные симптомы, считая их важными ограничителями качества жизни. На втором месте – гиперседация, на третьем – увеличение массы тела [24, 25]. По нашим данным, для пациентов с первым эпизодом значимым фактором некомплаентности служат когнитивные нарушения, обусловленные гиперседацией ($r = 0,31$; $p < 0,05$). С учетом значительной частоты и выраженности нейрокогнитивного дефицита у больных с первым эпизодом шизофрении, особенно на фоне терапии АПП [26], полученные результаты свидетельствуют в пользу преимуществ АВП в терапии этих пациентов.

В целом пациенты, принимавшие АВП, отличались лучшей переносимостью антипсихотической терапии, что согласуется с ранее полученными нами данными [27]. Это сопровождается более высоким уровнем приверженности терапии по сравнению с пациентами, проходившими лечение традиционными нейролептиками, что соответствует современным данным.

К ограничениям данного исследования можно прежде всего отнести все недостатки, свойственные натуралистическим исследованиям: отсутствие рандомизации и независимой оценки, отсутствие монотерапии и неоднородность применяемых препаратов как среди АПП, так и среди АВП, обладающих разнообразными побочными эффектами. Небольшой объем выборки не позволяет экстраполировать полученные данные на всю популяцию больных шизофренией с первым эпизодом. Кроме того, комплаенс – многофакторное явление, и в данном исследовании не все факторы были включены в анализ, в частности, семейное окружение. Представляет интерес более дифференцированная оценка антипсихотической терапии у пациентов с разным уровнем комплаенса и проведение долгосрочного исследования с повторными измерениями параметров у пациентов на этапе хронического течения заболевания.

В целом исследование подтверждает точку зрения, что побочные эффекты терапии – значимый фактор комплаентности больных шизофренией, а терапия АВП, которая сегодня рекомендована пациентам с первым психотическим эпизодом, может способствовать повышению приверженности лечению.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К. Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5-летнего катамнеза // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 2. – С. 15–25.
2. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
3. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // Arch Gen Psychiatr. – 1999. – Vol. 56. – P. 241–247.
4. T.S.S.R. Group. The Scottish first episode schizophrenia study VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings // Brit J Psychiatr. – 1992. – Vol. 161. – P. 508–520.
5. Thieda P., Beard S., Richter A., Kane J. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia // Psychiatr Serv. – 2003. – Vol. 54, No. 4. – P. 508–516.
6. Weiden P.J., Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia // Schizophr Bull. – 1995. – Vol. 21, No. 3. – P. 419–429.
1. Zajceva Yu.S., Korsakova N.K. Dinamika nejkognitivnogo deficita u pacientov s razlichnoj stepen'yu progressivnosti shizofrenii pri pervy'x pristupax i v techenie 5-letnego katamneza // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2008. – № 2. – S. 15–25.
2. Mosolov S.N., Czukarzi E' E'., Kapiletti S.G. Antipsixoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchny'x danny'x k klinicheskim rekomendacijam // Biologicheskie metody terapii psixicheskix rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskij praktike. – M.: Social'no-politicheskaya my'sl', 2012. – S. 11–61.
3. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // Arch Gen Psychiatr. – 1999. – Vol. 56. – P. 241–247.
4. T.S.S.R. Group. The Scottish first episode schizophrenia study VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings // Brit J Psychiatr. – 1992. – Vol. 161. – P. 508–520.
5. Thieda P., Beard S., Richter A., Kane J. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia // Psychiatr Serv. – 2003. – Vol. 54, No. 4. – P. 508–516.
6. Weiden P.J., Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia // Schizophr Bull. – 1995. – Vol. 21, No. 3. – P. 419–429.

7. Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder // *Schizophr Res.* – 2002. – Vol. 57, No. 2–3. – P. 209–219.
8. Verdoux H., Lengronne J., Liraud F. et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first admitted subjects // *Acta Psychiatr Scand.* – 2000. – Vol. 102, No. 3. – P. 203–210.
9. Coldham E.L., Addington J., Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis // *Acta Psychiatr Belg.* – 2011. – Vol. 111, No. 1. – P. 286–290.
10. Аведисова А.С. От некомплайенса к отказу от психофармакотерапии // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2005. – № 6. – С. 316–324.
11. Лутова Н.Б. Комплайенс в психиатрии и подходы к его улучшению // *Российский психиатрический журнал.* – 2012. – № 2. – С. 20–25.
12. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплайенса в клинической психиатрии // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 213–214.
13. Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood P. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1867–1878.
14. Гурович И.Я., Шмуkler А.В. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь). – М.: Медпрактика, 2010. – 543 с.
15. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
16. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Цукарзи Э.Е. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: методич. указания. – М.: ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, 2017. – 73 с.
17. Lindstrom E., Lewander T., Malm U., Malt U.F., Lublin H., Ahlfors U.G. Patient rated versus clinician rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat) // *Nord J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 44. – P. 5–69.
18. Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: Reliability and discriminative validity // *Psychol Med.* – 1983. – Vol. 13. – P. 177–183.
19. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2000. – Vol. 101. – P. 323–329.
20. Mutsatsa S. et al. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2003. – No. 6. – P. 439–446.
21. Perkins D. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63, No. 12. – P. 1121–1128.
22. Морозова М.А., Рубашкина В.В., Бурминский Д.С. и др. Динамика комплаентности больных шизофренией в ходе длительного сравнительного психофармакологического исследования типичных и атипичных антипсихотиков // *Психиатрия.* – 2007. – № 3. – С. 15–25.
23. Tek C., Kucukgoncu S., Guloksuz S., Woods S.W., Srihari V.H., Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications // *Early Intervention in Psychiatry.* – 2015. – Article first published online: DOI: 10.1111/eip.12251
24. Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической терапии (WFBSBP). Ч. 1. Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 1. – С. 3–40.
25. Angermeyer M. et al. Neuroleptics and quality of life. A patient survey // *Psychiatr Prax.* – 2000. – No. 2. – P. 64–68.
26. Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В., Воинкова Е.Е. Когнитивные нарушения у больных шизофренией на разных этапах течения заболевания // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2016. – Т. 116, № 4. – С. 10–15.
27. Петрова Н.Н., Воинкова Е.Е. Сравнительная оценка эффективности психофармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.* – 2015. – Т. 22, № 3. – С. 48–50. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-3-48-50>
7. Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder // *Schizophr Res.* – 2002. – Vol. 57, No. 2–3. – P. 209–219.
8. Verdoux H., Lengronne J., Liraud F. et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first admitted subjects // *Acta Psychiatr Scand.* – 2000. – Vol. 102, No. 3. – P. 203–210.
9. Coldham E.L., Addington J., Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis // *Acta Psychiatr Belg.* – 2011. – Vol. 111, No. 1. – P. 286–290.
10. Avedisova A.S. Ot nonkomplajensa k otказu ot psixofarmakoterapii // *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya.* – 2005. – № 6. – S. 316–324.
11. Lutova N.B. Komplajens v psixiatrii i podxody k ego uluchsheniyu // *Rossijskij psixi-atricheskij zhurnal.* – 2012. – № 2. – S. 20–25.
12. Neznanov N.G., Vid V.D. Problema komplajensa v klinicheskoj psixiatrii // *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya.* – 2004. – T. 6, № 4. – S. 213–214.
13. Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood P. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1867–1878.
14. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B. Pervyj psixoticheskij epizod (problemy i psixiatricheskaya pomoshh'). – M.: Medpraktika, 2010. – 543 s.
15. Mosolov S.N. Shkaly psixometricheskoy ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepciya pozitivny'x i negativny'x rasstrojstv. – M.: Novyj 'czvet, 2001. – 238 s.
16. Mosolov S.N., Potapov A.V., Czukarzi E. E. Standartizirovanny'e kliniko-funkcional'ny'e kriterii terapevтиcheskoj remissii pri shizofrenii: metodich. ukazaniya. – M.: FGBU «NMIЦPN im. V.P. Serbskogo» MZ RF, 2017. – 73 s.
17. Lindstrom E., Lewander T., Malm U., Malt U.F., Lublin H., Ahlfors U.G. Patient rated versus clinician rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat) // *Nord J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 44. – P. 5–69.
18. Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: Reliability and discriminative validity // *Psychol Med.* – 1983. – Vol. 13. – P. 177–183.
19. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2000. – Vol. 101. – P. 323–329.
20. Mutsatsa S. et al. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2003. – No. 6. – P. 439–446.
21. Perkins D. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63, No. 12. – P. 1121–1128.
22. Morozova M.A. Rubashkina V.V., Burminskij D.S. i dr. Dinamika komplajentnosti bol'ny'x shizofrenij v xode dlitel'nogo sravnitel'nogo psixofarmakologicheskogo issledovaniya tipichny'x i atipichny'x antipsixotikov // *Psixiatriya.* – 2007. – № 3. – S. 15–25.
23. Tek C., Kucukgoncu S., Guloksuz S., Woods S.W., Srihari V.H., Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications // *Early Intervention in Psychiatry.* – 2015. – Article first published online: DOI: 10.1111/eip.12251
24. Xasan A., Falkai P., Vobrok T. i dr. Rukovodstvo po biologicheskoj terapii shizofrenii Vsemirnoj federacii obshhestv biologicheskoj terapii (WFBSBP). Ch. 1. Obnovlennaya redakcija 2012 g. po terapii ostrogo pristupa shizofrenii i terapevтически rezistentny'x sluchaev // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv.* – 2013. – № 1. – S. 3–40.
25. Angermeyer M. et al. Neuroleptics and quality of life. A patient survey // *Psychiatr Prax.* – 2000. – No. 2. – P. 64–68.
26. Petrova N.N., Dorofeykova M.V., Voinkova E.E. Kognitivny'e narusheniya u bol'ny'x shizofreniej na razny'x etapax techeniya zabolovaniya // *Zhurnal neurologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2016. – T. 116, № 4. – S. 10–15.
27. Petrova N.N., Voinkova E.E. Sravnitel'naya oцenka эффеkтивности psixofarmakoterapii bol'ny'x s pervyj'm psixoticheskim epizodom // *Uchenty'e zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova.* – 2015. – T. 22, № 3. – S. 48–50. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-3-48-50>

Assessment of the adherence to therapy in patients with the first-episode schizophrenia

N.N. Petrova, K.A. Tsyrenova.

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY:

First episode of schizophrenia is characterized by specific features of a response to the therapy and by adherence problems. The objectives of this study were to assess adherence to therapy in patients with the first episode of schizophrenia at the stage of remission, depending on the nature of the antipsychotic therapy.

Material and methods. 50 patients diagnosed with F20.0 «Paranoid schizophrenia» with episodic course and progressive defect (26 women and 24 men, age 26.31 ± 5.50 years) were examined on the stage of remission. They were divided into two groups depending on the nature of antipsychotic therapy: 22 patients receiving first generation antipsychotics (FGA) and 28 patients receiving second generation antipsychotics (SGA) monotherapy. The validated Russian-language version of the PANSS scale, the adverse event assessment scale of the therapy (UKU), the compliance assessment scale (DAI), the social and personal functioning scale (PSP) were used. The criteria for inclusion of patients were the duration of the disease not more than 5 years, the number of psychotic episodes not more than 3, the stage of remission.

Results. Patients receiving FGA had more side effects, both mental, neurological and autonomic. The severity of side effects in patients receiving FGA was greater compared with patients receiving SGA as a whole (6.23 ± 1.5 and 2.01 ± 1.5 points, respectively, $p < 0.05$), and in terms of mental effects (3.43 ± 0.7 and 1.11 ± 0.7 points, respectively, $p < 0.05$). Attentional disorders were more pronounced in patients treated with FGA (0.81 ± 0.1 and 0.31 ± 0.1 points, $p < 0.05$), as well as fatigue (0.72 ± 0.1 and 0.1 ± 0.1 points, respectively, $p < 0.05$), EPS ($p < 0.05$), and constipation (0.5 ± 0.1 and 0.1 ± 0.1 points, respectively, $p < 0.05$). Patients who received SGA had a tendency to gain weight (0.4 ± 0.1 and 0.2 ± 0.1 points). The severity of side effects of antipsychotic therapy correlated with the level of compliance ($r = -0.53$; $p < 0.05$). Compliance was higher in patients receiving SGA.

Conclusion. The present naturalistic study showed that the tolerability of antipsychotic therapy was significantly higher in patients with the first episode of schizophrenia who received SGA, with the exception of an increase in body weight. They had a higher level of compliance as compared with patients treated with FGA.

KEY WORDS: Schizophrenia, first episode, compliance, first generation antipsychotics, second generation antipsychotics

CONTACT: O7petrova_nn@mail.ru

Фармакогенетические аспекты эффективности терапии клозапином при фармакорезистентной шизофрении

В.В. Кравцов^{1,2}, И.А. Филиппов^{1,2}, Н.А. Шнайдер¹, Н.Г. Незнанов¹, Р.Ф. Насырова¹

¹ ФГБУ учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ.

Актуальность. Встречаемость резистентной к терапии шизофрении оценивается в диапазоне 20–40% и остается без динамики в последнее десятилетие. Известно, что среди атипичных антипсихотиков только клозапин имеет необходимую доказательную базу и повышает эффективность терапии на 30–60% у пациентов с шизофренией, резистентных к терапии типичными и атипичными антипсихотиками.

Цель. Изучение и систематизация данных о влиянии генов-кандидатов и их ОНП на эффективность терапии клозапином при ФРШ.

Методы. Был проведен анализ англо- и русскоязычной литературы по ключевым словам. Глубина поиска составила 30 лет (1988–2018). Использовались следующие базы данных: PubMed, MedLine, Web of Science, Core Collection (Clarivate Analytics), Russian Science Citation Index, Scopus, Scientific Research, Google Scholar, Oxford Press, e-LIBRARY.

Результаты. Всего был проанализирован 41 однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) генов изоформ рецептора серотонина HTR (1A, 2A, 2C, 3A, 3B, 4,6), рецептора адреналина (ADRA2A, ADRB3) и других (NRXN1, Iα1, CNR, PIP4K, TNF, G-белок, GSK3) наименее изученных на данный момент ОНП, ассоциированных с эффективностью терапии клозапином. Была предпринята попытка объяснения противоречий, полученных в ходе исследования.

Вывод. ОНП генов серотонинергической системы являются перспективными маркерами терапевтического ответа на клозапин при резистентной к терапии шизофрении. Однозначные результаты на данный момент были получены только для rs6314 гена HTR2A, остальные ОНП дают либо противоречивый, либо недостаточно значимый вклад в развитие терапевтического ответа. Необходимо проведение многоцентровых исследований, акцентирование внимания исследователей на особенности эффекта ОНП генов-кандидатов среди представителей различных этнических групп.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин, фармакогенетика, шизофрения, ОНП, персонализированная медицина

КОНТАКТ: nreginaf77@gmail.com

Перечень сокращений и условных обозначений:

ААП – атипичный антипсихотик; ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; ФРШ – фармакорезистентная шизофрения; 5-НТ – 5-гидрокситриптамиин; *HTR* – ген, кодирующий рецептор серотонина; *ADR* – адренорецептор; *BDNF* – нейротрофический фактор мозга; *BPRS* – краткая психиатрическая оценочная шкала; *CNR* – каннабиноидный рецептор; *Iα1* – интер-альфа-трипсин-ингибитор; *NRXN* – нейрексин; *GSK3B* – киназа гликогенсинтазы 3β; *PANSS* – шкала оценки позитивных и негативных синдромов; *PIP4K* – фосфатидилинозитол-5-фосфат-4-киназа; *TNF* – фактор некроза опухоли.

Введение

Встречаемость ФРШ среди пациентов психиатрической практики на данный момент оценивается в диапазоне 20–40% [1]. Данная ситуация в клинической психиатрии остается без видимой динамики даже после введения в практику ААП [2, 3]. На данный момент среди ААП клозапин имеет наибольшую эффективность (30–60%) у пациентов с ФРШ [4–6]. Клозапин оказывает антипсихотическое действие в результате связывания, в том числе с серотониновыми рецепторами нескольких подтипов (5-НТ) [7].

Чтобы прояснить этот механизм, в исследованиях, обсуждаемых далее, нами были выявлены и систематизированы статистически значимые ассоциации ОНП наименее изученных подтипов рецептора 5-НТ и других нейромедиаторных систем.

Клозапин обладает высокой аффинностью к рецептору серотонина подтипа 2A (5-НТ2A) [8], значительно ингибирует подтип кортикального рецептора 5-НТ2A [8]. Кроме того, ряд исследований на основе методик позитронно-эмиссионной томографии показал, что системное введение клозапина пациентам с шизофренией приводит к 84–90% насыщению кортикальных рецепторов 5-НТ2A [10, 11]. В нескольких исследованиях была отмечена связь между полиморфизмом гена *HTR2A*, кодирующего рецептор серотонина, и ФРШ [12, 13], терапевтическим ответом на клозапин [14], хотя подобной ассоциации среди японской популяции зарегистрировано не было.

Поскольку в результатах исследований на животных сообщалось, что рецептор 5-НТ3A обладает потенциальными анксиолитическим и антипсихотическим свойствами, антагонисты рецептора 5-НТ3A исследуются в качестве терапевтических агентов для коррекции различных поведенческих расстройств [15].

Ген *HTR3*, кодирующий рецептор 5-НТ3A, расположен на хромосоме 11q23.1. Мутации и ОНП в данном локусе ассоциированы с риском развития

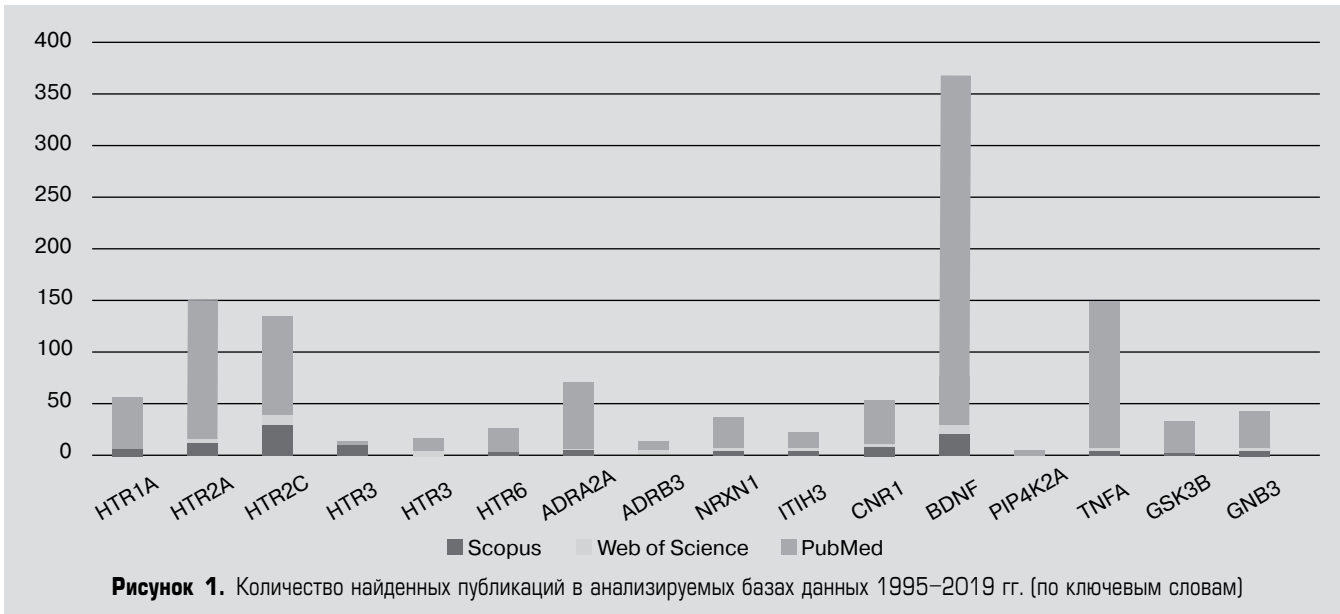


Рисунок 1. Количество найденных публикаций в анализируемых базах данных 1995–2019 гг. (по ключевым словам)

шизофрении [16, 17]. Кроме того, высказана гипотеза о том, что ОНП гена *HTR3* могут быть связаны с ответом на терапию у пациентов с ФРШ. Стоит отметить, что В. Гутьеррес и соавт. сообщали об отсутствии ассоциации между носительством ОНП гена *HTR3A* и ответом на клозапин [18], однако это исследование не учитывало целостную структуру гаплотипа и не охватывало всю область гена *HTR3A*.

Ген *HTR4*, кодирующий рецептор 5-HT₄, также ассоциирован с риском развития шизофрении [19]. Следовательно, этот ген также может быть геном-кандидатом для ФРШ. Таким образом, три гена-кандидата (*HTR2A*, *HTR3A*, *HTR4*) можно рассматривать как наиболее вероятные гены, связанные с развитием ФРШ. Кроме того, научный интерес представляют наименее изученные на данный момент ОНП генов-кандидатов, ассоциированные с эффективностью терапии клозапином (рис. 1).

Целью настоящего исследования является изучение влияния ОНП генов, кодирующих изоформы рецептора серотонина (1A, 2A, 2C, 3A, 3B, 4, 6), а также других наименее изученных на данный момент генов-кандидатов (*NRXN1*, *lαl*, *CNR*, *PIP4K*, *TNF*, *G*-белок, *GSK3*) на эффективность терапии клозапином при ФРШ.

Материалы и методы

Был проведен анализ русско- и англоязычных публикаций. Глубина поиска составляла 30 лет (1988–2018). Использовались следующие базы данных: PubMed, MedLine, Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics), Russian Science Citation Index, Scopus, Scientific Research, Google Scholar, Oxford Press, e-LIBRARY. Поиск осуществлялся по ключевым словам на русском и английском языках соответственно: клозапин, фармакогенетика, шизофрения, ОНП, персонализированная медицина; clozapine, pharmacogenetic, schizophrenia, SNP, personalized medicine. Согласно критериям поиска было найдено 539 статей. Однако цели настояще-

го исследования соответствовало 154 работы, из них было проанализировано 56 доступных полнотекстовых статей на русском и английском языках (табл. 1).

Результаты

Интерес к ассоциативным генетическим исследованиям ОНП генов системы серотонина и других нейромедиаторов, влияющих на эффективность терапии клозапином, впервые появился в 1995 г. [20] и достиг максимального роста в последнее десятилетие (рис. 2).

Наиболее изученными по данным общего числа проанализированных нами публикаций являются ОНП генов *HTR2A*, *HTR2C*, *BDNF*, *CNR1*, *TNFA* (рис. 2, 3). Результаты, полученные при поиске, представлены в табл. 2.

Обсуждение результатов

5-HT_{1A}-рецептор (*HTR1A*)

5-HT_{1A}-рецептор является трансмембранным метаболитическим рецептором, связанным с G_i-белком. Осуществляет тормозную нейротрансмиссию. Клозапин является парциальным агонистом 5-HT_{1A} рецепторов [21].

Данный рецептор кодируется геном *HTR1A*, расположенным на хромосоме 5q12.3. Среди ОНП этого гена наиболее изученными в отношении клинической эффективности клозапина при шизофрении являются следующие: rs6295 (–1019, G > C), rs878567 (*287, T > G) (см. табл. 2). Так, у носителей гомозиготного генотипа GG по мажорному аллелю rs6295 была выявлена более выраженная редукция негативных симптомов шизофрении по шкале PANSS при терапии клозапином [21]. В другом исследовании выявлена ассоциация гомозиготного генотипа TT по мажорному аллелю rs878567 с повышением ответа на прием препарата [22].

Таблица 1. Результаты поиска по ключевым словам в некоторых базах данных

Рецептор / белок	Scopus	Web of Science	PubMed	MedLine	e-LIBRARY	Выбрано
HTR1A	4	0	51	0	3	2
HTR2A	10	2	137	0	14	4
HTR2C	30	7	96	11	13	3
HTR3	4	1	6	2	0	4
HTR4	1	1	13	1	0	1
HTR6	2	0	24	1	0	2
ADRA2A	2	2	65	1	0	1
ADRB3	1	2	10	1	1	1
NRXN1	3	2	30	3	0	2
lal	3	2	17	2	0	1
CNR1	7	1	43	4	2	1
BDNF	21	6	339	6	15	3
PIP4K2A	1	0	3	0	0	1
TNF α	3	3	143	1	38	2
GSK3B	2	0	30	0	4	2
G-белок	4	2	35	1	3	2

5-HT_{2A}-рецептор (HTR2A)

5-HT_{2A}-рецептор является трансмембранным метаботропным рецептором, связанным с G_q-белком. Эти рецепторы являются основными возбуждающими подтипами среди всех серотониновых G-белок-сопряженных рецепторов. ААП, в том числе клозапин, являются обратными агонистами 5-HT_{2A}-рецепторов, что отчасти опосредует их антипсихотическую и антидепрессивную активность, а также седативное и анксиолитическое действие [23].

Данный рецептор кодируется геном *HTR2A*, расположенным на хромосоме 13q14.2. Влияние ОНП этого гена на эффективность клозапина достаточ-

но хорошо освещено в научных работах последнего десятилетия, но результаты противоречивы. Наиболее интересными для исследователей можно назвать следующие ОНП: rs6314 (1102, C > T), rs6313 (160 + 869, C > T), rs6311 (-510, G > A) (см. табл. 2). Рядом авторов показана ассоциация носительства минорного аллеля T rs6314 со снижением ответа на терапию клозапином [23–25], но в одной работе эта ассоциация оказалась незначительной после статистической обработки [26]. В ранее проведенном мета-анализе ассоциативных генетических исследований ОНП гена *HTR2A* было показано снижение эффективности препарата у носителей мажорного аллеля C rs6313 [24], однако в других исследованиях

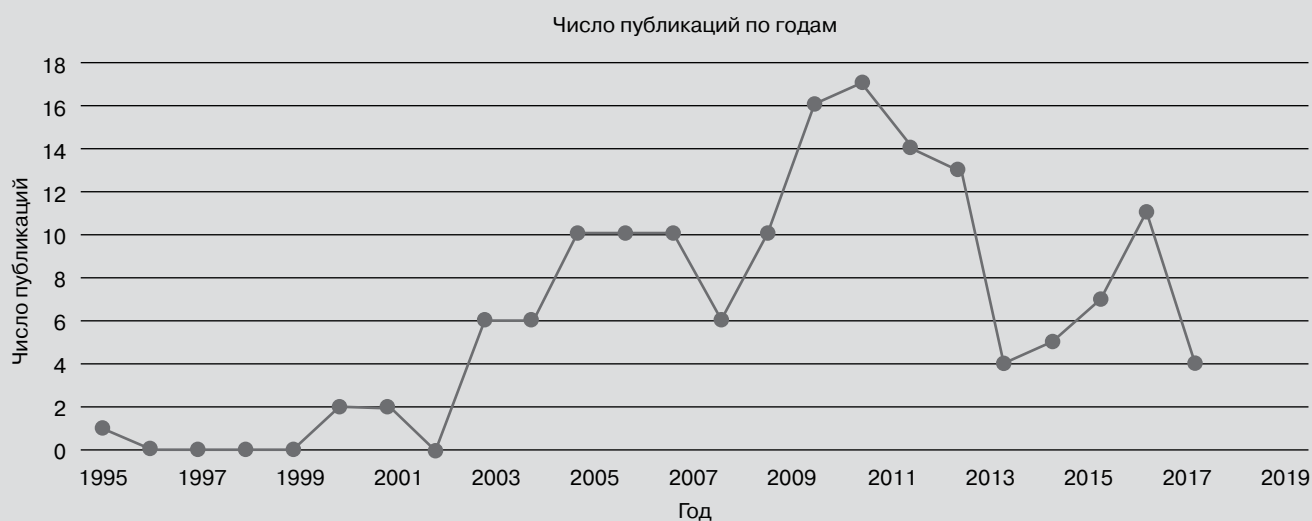


Рисунок 2. Динамика числа публикаций, освещающих результаты исследований ролей ОНП генов изоформ рецептора серотонина, влияющих на эффективность терапии клозапином (по данным аналитического сервиса Scopus, 2019 г.)

Таблица 2. Результаты ассоциативных генетических исследований эффективности клозапина у пациентов с ФРШ

Белки-мишени	Ген	ОНП	Эффект (влияние на эффективность терапии клозапином)	Публикация
HTR1A	HTR1A	rs6295 -1019, G > C	GG – повышает ¹	21
		rs878567 *287, T > G	TT – повышает	22
HTR2A	HTR2A	rs6314 1102, C > T	T – понижает	23–25
			T – повышает	26
		rs6313 160 + 869, C > T	C – понижает	15
			Нет ассоциации	25, 27
		rs6313 (160 + 869, C > T), rs6311 (-510, G > A)	Нет ассоциации	25
	rs6311 -510, G > A	G – понижает	26	
HTR2C	HTR2C	rs3813929 -759, C > T	T – понижает ^{1,2}	29
		rs6318 68, G > T	Нет ассоциации	30, 31
HTR3	HTR3A	rs1062613 -24, T > C	TT – понижает	32
			Нет ассоциации	33
			T – повышает	34
		rs2276302 282 + 141, G > A	G – повышает	34
	HTR3B	rs1176744	G – понижает	22
HTR4	HTR4	rs2278392 353 + 6, G > A	Нет ассоциации	32
		rs3734119 508–36, T > C	Нет ассоциации	32
HTR6	HTR6	rs1805054 267, C > T	T – повышает	35
			Нет ассоциации	36
ADRA2A	ADRA2A	rs1800544 -1252, G > C	Нет ассоциации	37
ADRB3	ADRB3	rs1048101 1039, T > C	Нет ассоциации	37
NRXN1	NRXN1	rs12467557 772 + 12370, T > C	T – повышает	38, 39
			C – понижает	40
		rs10490162 772 + 6983, A > G	A – повышает	38
		rs1045881	TT – понижает	40
lα1	ITIH3	rs2535629 789 + 112, G > A	A – повышает ⁶	41
CNR1	CNR1	rs1049353 1260, G > A	G – понижает	42
BDNF	BDNF	rs6265 196, G > A	A – понижает	43
			G – повышает	44
			Нет ассоциации	45
		rs11030104 25 – 4385, T > C	C – понижает	43
			T – повышает	44
		rs10501087	C – понижает	43
		rs7934165 (-22 + 9910, C > T), rs11030104 (25 – 4385, T > C)	Гаплотип C/C – понижает	44
			Гаплотип T/T – повышает ⁶	44
		rs11030104 (25 – 4385, T > C), rs6265 (196, G > A)	Гаплотип C/A – понижает	44
		rs6265 (196, G > A), rs1519480	Гаплотип A/A – понижает	44

Белки-мишени	Ген	ОНП	Эффект (влияние на эффективность терапии клозапином)	Публикация
PIR4K2A	PIR4K2A	rs1409396 492 + 1526, C > T	T – снижает ответ	46
		rs746203 (1036 + 192, G > A), rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052, rs1409396 (492 + 1526 C > T)	Галлотип A/T/T/G/C/T – понижает	46
TNF-α	TNFA	rs1800629 -488, G > A	Нет ассоциации	47
			A – повышает	48
G-белок	GNB3	rs5443 825, C > T	CC – повышает	49
			T – понижает ⁷	50
GSK3B	GSK3B	rs7624540 814 – 13592, G > T	Нет ассоциации ⁸	51
		rs4072520 478 – 372, G > T	Нет ассоциации ⁸	51
		rs6779828 88 + 37047, G > A	Нет ассоциации ⁸	51

¹ По шкале PANSS.

² В основном у мужчин.

³ Доказана ассоциация только в афроамериканской группе.

⁴ Доказана ассоциация только в европеоидной группе.

⁵ По шкале BPOS, составляющей шкалы BPRS.

⁶ По шкале BNEG, составляющей шкалы BPRS.

⁷ Повышает риск возникновения припадков.

⁸ Доказана ассоциация ОНП с шизофренией.

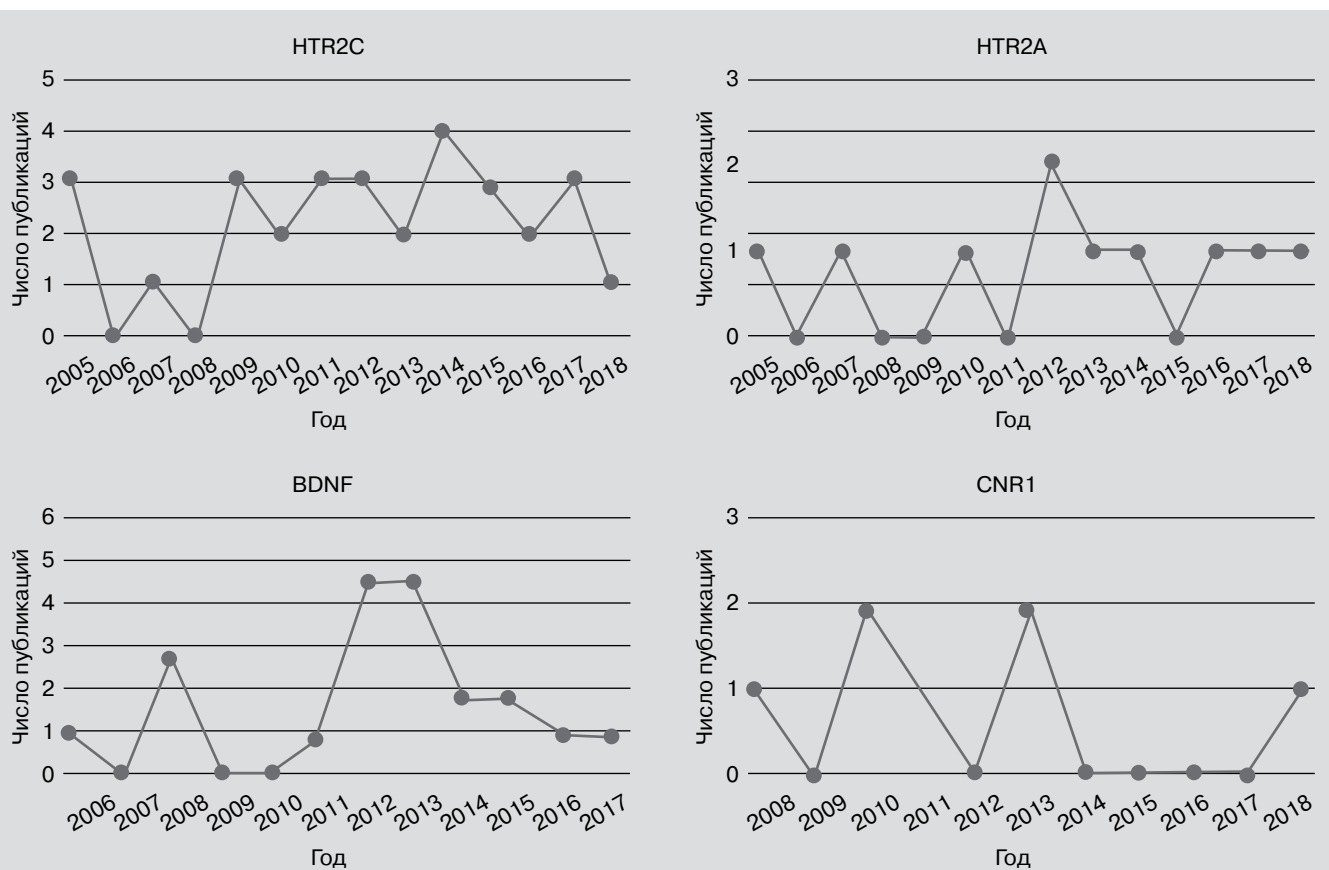


Рисунок 3. Динамика числа публикаций, освещающих результаты исследований ролей отдельных ОНП генов (по данным аналитического сервиса Scopus, 2019 г.)

эта ассоциация не подтвердилась [25, 27]. У носителей мажорного аллеля G rs6311 отмечается снижение терапевтического ответа на клозапин и повышение риска развития ФРШ [26]. Гаплотипная ассоциация ОНП rs6313 и rs6311 не обнаружена [25].

5-HT_{2C}-рецептор (HTR2C)

5-HT_{2C}-рецептор является трансмембранным метаботропным рецептором, связанным с G_q-белком. Осуществляет возбуждающую нейротрансмиссию. ААП, включая клозапин, являются обратными агонистами данного подтипа рецепторов [28].

Данный рецептор кодируется геном *HTR2C*, расположенным на половой хромосоме Xq23. Такое расположение обуславливает различия в эффекте ОНП у мужчин и женщин.

Среди ОНП гена *HTR2C* (см. табл. 2) была выявлена ассоциация с ответом на терапию клозапином для rs3813929 (-759, C > T). Носители минорного аллеля T отличались сниженным уровнем редукции негативных и общих симптомов шизофрении по шкале PANSS [29]. Для ОНП rs6318 (68, G > T) ассоциации с эффективностью препарата не обнаружено [30, 31].

5-HT₃-рецептор (HTR3)

5-HT₃-рецептор является представителем семейства цис-петлевых лигандзависимых ионных каналов. Существует пять возможных субъединиц рецептора: 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D}, 5-HT_{3E}. Пять субъединиц образуют ионный канал, проницаемый для ионов Na⁺, K⁺ и Ca²⁺. Клозапин наряду с некоторыми другими ААП является антагонистом данных рецепторов [32]. Среди субъединиц 5-HT₃-рецептора исследована роль в развитии ответа на терапию клозапином ОНП 5-HT_{3A} и 5-HT_{3B} (см. табл. 2).

Субъединица 5-HT_{3A} (*HTR3A*) кодируется геном *HTR3A*, расположенным на хромосоме 11q23.2. Результаты ассоциативных генетических исследований ОНП rs1062613 (24, T > C) гена *HTR3A* неоднозначны. В одной из работ была отмечена необходимость значительно более высоких суточных дозировок клозапина для носителей гомозиготного генотипа TT по мажорному аллелю [32]. Однако другое исследование выявило ассоциацию аллеля T с хорошим ответом на терапию препаратом [34]. Еще одна работа не показала ассоциации этого ОНП с эффективностью клозапина при шизофрении [33]. Такие кардинальные различия в результатах могут быть обусловлены популяционными различиями в исследуемых группах (первая работа была проведена в японской популяции).

Для ОНП rs2276302 (282 + 141, G > A) показана ассоциация мажорного аллеля G с повышением ответа на терапию клозапином [34], однако автор заявляет о значимости фармакогенетических особенностей только в комбинации с клиническими предикторами.

Субъединица 5-HT_{3B} (*HTR3B*) кодируется геном *HTR3B*, расположенным в хромосоме 11q23.2. Выявлена ассоциация мажорного аллеля G rs1176744 со снижением ответа на терапию клозапином [22].

5-HT₄-рецептор (HTR4)

5-HT₄-рецептор является трансмембранным метаботропным рецептором, связанным с G_s-белком [32]. Данный рецептор кодируется геном *HTR4*, расположенным на хромосоме 5q32. Интерес для исследований представляли следующие ОНП: rs2278392 (353 + 6, G > A), rs3734119 (508 - 36, T > C) (см. табл. 2). Однако ассоциации с развитием эффекта клозапина при лечении пациентов с шизофренией не обнаружено [32].

5-HT₆-рецептор (HTR6)

5-HT₆-рецептор является трансмембранным метаботропным рецептором, связанным с G_s-белком. Данный рецептор осуществляет возбуждающую нейротрансмиссию в ЦНС. ААП, включая клозапин, являются антагонистами 5-HT-рецепторов [35].

Данный рецептор кодируется геном *HTR6*, расположенным на хромосоме 1p36.13. В настоящее время проведены ассоциативные генетические исследования одного ОНП у пациентов с шизофренией, получающих клозапин: rs1805054 (267, C > T) (см. табл. 2). Однако результаты различались в зависимости от популяции. В китайской популяции была обнаружена ассоциация аллеля T с лучшим ответом на терапию препаратом [35]. В европеоидной группе пациентов ассоциации с развитием эффекта клозапина выявить не удалось [36].

Адренорецепторы

В аспекте прогнозирования эффективности клозапина при шизофрении проведены ассоциативные генетические исследования ОНП следующих генов-кандидатов, кодирующих рецепторы адренергической системы (см. табл. 2):

- ген *ADRA2A*, кодирующий α_{2A}-адренорецептор (*ADRA2A*), расположенный на хромосоме 10q25.2;
- ген *ADRB3*, кодирующий β₃-адренорецептор (*ADRB3*), расположенный на хромосоме 8p11.23.

В настоящее время не найдено ассоциации ОНП rs1800544 (-1252, G > C) гена *ADRA2A* и rs1048101 (1039, T > C) гена *ADRB3* с изменением уровня клозапина в крови и его эффективностью у пациентов, страдающих шизофренией [37].

Нейрексин-1 (NRXN1)

NRXN1 – представитель нейрексинов, мембранных белков в центральной нервной системе, играющих роль пресинаптических молекул клеточной адгезии, регулирующих активность нервной сети и нейротрансмиссии.

NRXN1 кодируется геном *NRXN1*, расположенным на хромосоме 2p16.3. Ранее было показано, что мутации и ОНП гена *NRXN1* могут играть роль в развитии различных психических расстройств, включая шизофрению [38, 52]. Также проведены исследования ассоциации носительства аллельных вариантов следующих ОНП этого гена с эффективностью клозапина и риском ФРШ: rs12467557 (772 + 12370,

T > C), rs10490162 (772 + 6983, A > G), rs1045881 (см. табл. 2). Результаты исследований rs12467557 согласуются друг с другом: выявлена ассоциация мажорного аллеля T с повышенной эффективностью клозапина [38, 39], а минорного аллеля C – с пониженной эффективностью и риском развития ФРШ [40]. Носители мажорного аллеля A rs10490162 имеют лучший клинический ответ на терапию клозапином [38]. Была показана ассоциация гомозиготного генотипа TT rs1045881 со снижением ответа на рассматриваемый препарат [40].

Интер- α -трипсин-ингибитор (*I α*)

I α – плазменный белок, ингибитор протеаз. Составляет из трех тяжелых цепей, выбранных из групп ITIN1, ITIN2, ITIN3 и ITIN4, а также из одной легкой цепи, выбранной из групп AMBP и SPINT2.

В процессе полногеномного поиска ассоциаций была обнаружена ассоциация кластера генов NEK4-ITIN1-ITIN3-ITIN4 с психическими расстройствами, такими как шизофрения. Позже была выявлена ассоциация с эффективностью клозапина ОНП гена тяжелой цепи 3 I α – ITIN3, расположенного на хромосоме 3p21.1. Для носителей минорного аллеля A rs2535629 (789 + 112, G > A) (см. табл. 2) этого гена характерно более эффективное подавление негативных симптомов шизофрении по шкале BNEG во время терапии клозапином [41].

Каннабиноидный рецептор 1 (*CNR1*)

CNR1 – это каннабиноидный рецептор, связанный с G $_i$ -белком. Ранний дебют шизофрении, плохой прогноз и ответ на терапию антипсихотиками среди людей, употребляющих каннабис, послужили поводом для исследования каннабиноидной системы на предмет ассоциации тех или иных ОНП с эффективностью клозапина.

Данный рецептор кодируется геном *CNR1*, расположенным на хромосоме 6q15. У носителей мажорного аллеля G rs1049353 (1260, G > A) (см. табл. 2) этого гена была выявлена ассоциация со снижением эффективности клозапина и риском ФРШ [42].

Нейротрофический фактор мозга (*BDNF*)

BDNF – представитель нейротрофинов, веществ, стимулирующих и поддерживающих развитие нейронов. Есть сведения, что BDNF может играть роль в патогенезе шизофрении [43].

Данный белок кодируется геном *BDNF*, расположенным на хромосоме 11p14.1. Наиболее интересны ассоциативные исследования следующих ОНП этого гена с развитием эффекта клозапина: rs6265 (196, G > A), rs11030104 (25 – 4385, T > C), rs10501087, rs7934165 (-22 + 9910, C > T), rs1519480 (см. табл. 2). Выявленные тенденции не противоречат друг другу. Так, у больных шизофренией, носителей минорного аллеля A rs6265, отмечается снижение ответа на терапию клозапином [43], а у носителей мажорного аллеля G, наоборот, достигается хорошая эффективность препарата [44]. Лишь в одном исследовании не выяв-

лено ассоциации данного полиморфизма с развитием клинического эффекта на препарат [45]. Кроме того, показана ассоциация минорного аллеля C rs11030104 со сниженным ответом [43], а мажорного аллеля T, наоборот, с повышенным ответом на терапию препаратом [44]. Обладатели минорного аллеля C rs10501087 склонны к развитию резистентности к терапии клозапином [43].

Также для ОНП данного гена найдены гаплотипные ассоциации. Гаплотип C/C (ОНП rs7934165 и rs11030104 соответственно) ассоциирован со снижением эффективности клозапина, а гаплотип T/T этих же ОНП – с более выраженной редукцией негативных симптомов шизофрении, оцененных исследователями по шкале BNEG [44]. Носители гаплотипов C/A (ОНП rs11030104 и rs6265 соответственно) и A/A (ОНП rs6265 и rs1519480 соответственно) были склонны к пониженному ответу на терапию клозапином и повышению риска развития ФРШ [44].

Фосфатидилинозитол-5-фосфат-4-киназа 2 α -типа (*PIP4K2A*)

PIP4K2A – это фермент, катализирующий образование фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата, прекурсора двух мессенджеров фосфоинозитидных сигнальных путей. Данная сигнальная система может участвовать в патогенезе шизофрении и в развитии ответа на антипсихотики, в том числе на клозапин [46].

Данный фермент кодируется геном *PIP4K2A*, расположенным на хромосоме 10p12.2. В аспекте прогнозирования клинической эффективности клозапина при шизофрении проведены ассоциативные генетические исследования следующих ОНП: rs1409396 (492 + 1526, C > T), rs746203 (1036 + 192, G > A), rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052 (см. табл. 2). У носителей минорного аллеля T rs1409396 выявлена ассоциация со снижением эффективности препарата [46].

Кроме того, показано, что большое число ранее изученных ОНП гена *PIP4K2A* участвуют в гаплотипной ассоциации: обладатели гаплотипа A/T/T/G/C/T (ОНП rs746203, rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052 и rs1409396 соответственно) склонны к худшему ответу на терапию препаратом и повышению риска ФРШ [46].

Фактор некроза опухоли альфа (*TNF- α*)

TNF- α является внеклеточным белком, представляющим многофункциональный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами, макрофагами, эозинофилами и нейронами. Дисрегуляция иммунной системы может играть роль в этиологии шизофрении [47].

Данный белок кодируется геном *TNFA*, расположенным на хромосоме 6p21.33. Интерес для исследований представляет ОНП rs1800629 (-488, G > A) (см. табл. 2) этого гена. Так, выявлена ассоциация носительства минорного аллеля A с повышенным ответом на терапию клозапином [48]. Однако другой группе исследователей обнаружить ассоциацию данного

ОНП с эффективностью препарата не удалось [47].

Гуанин-нуклеотид связывающий белок (G-белок)

G-белки – это семейство белков, внутриклеточных молекулярных переключателей, участвующих в передаче сигнала от внешних стимулов внутрь клетки. Составляют из трех субъединиц: α , β , γ [49].

Существуют доказательства, что ОНП гена бета-3 субъединицы G-белка (*GNB3*), расположенного на хромосоме 12p13.31, ассоциированы с ответом на антидепрессанты [53]. В связи с этим были проведены исследования на предмет ассоциации этих ОНП с эффективностью клозапина. Интересны несколько исследований ОНП rs5443 (825, C > T) (см. абл. 2) этого гена, которые продемонстрировали сопоставимые результаты. Применение клозапина у больных шизофренией, носителей гомозиготного генотипа CC по минорному аллелю более эффективно [49], в то время как носители мажорного аллеля T склонны к худшему ответу на терапию препаратом [50].

Киназа гликогенсинтазы 3 β (GSK3B)

GSK3B – это изоформа фермента киназы гликогенсинтазы, ответственного за фосфорилирование и инактивацию гликогенсинтазы. Сведения об измененных уровнях активности данного фермента у больных шизофренией послужили поводом для изучения ОНП кодирующего его гена в связи с эффективностью клозапина [51].

Данная изоформа фермента кодируется геном *GSK3B*, расположенным на хромосоме 3q13.33. Изучена ассоциация с эффективностью клозапина следующих ОНП этого гена: rs7624540 (814 – 13592, G > T), rs4072520 (478 – 372, G > T), rs6779828 (88 + 37047, G > A) (см. табл. 2). Однако ни в одном из проведенных исследований не выявлена ассоци-

ация носительства рассматриваемых ОНП с ответом на терапию препаратом [51], хотя была обнаружена ассоциация данных полиморфизмов с риском развития шизофрении в целом.

Заключение

Исследование полиморфизмов генов серотониновых рецепторов является перспективным для прогнозирования терапевтического ответа на клозапин и персонализированной оценки риска развития ФРШ [54]. Создание наиболее полной предиктивной генетической модели, включающей вышеперечисленные ОНП генов-кандидатов, позволит повысить эффективность терапии клозапином и снизить риск ФРШ. Сопоставимые результаты проанализированных нами исследований получены для носителей ОНП следующих генов: rs6295 *HTR1A*; rs6314 *HTR2A*; rs3813929 *HTR2C*; rs2276302 *HTR3A*; rs10490162 *NRXN1*; rs2535629 *ITIH3*; rs1049353 *CNR1*; rs10501087 *BDNF*; rs1409396 *PIP4K2A*. Результаты ассоциативных генетических исследований других ОНП, представленных в настоящей статье, дают либо противоречивый, либо недостаточно значимый вклад в развитие терапевтического ответа на клозапин при лечении шизофрении. Данный факт может быть объяснен отсутствием единых (стандартизированных) критериев оценки эффективности терапии ААП у разных исследовательских групп, этнической гетерогенностью выборок, включением и исключением в гаплотипный анализ одних и тех же ОНП среди представленных работ, а также малым количеством пациентов в ряде исследований. Все вышеперечисленное объясняет необходимость проведения крупных многоцентровых исследований с единым дизайном, а также акцентирование внимания исследователей на особенности эффекта ОНП среди представителей различных этнических групп. Дальнейшее проведение проспективных многоцентровых ассоциативных генетических исследований позволит получить валидные фармакогенетические маркеры эффективности терапии клозапином с последующим внедрением их в реальную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L. et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 29, No. 2. – P. 63–76.
- Weiss E.L., Longhurst J.G., Bowers M.B. et al. Olanzapine for treatment-refractory psychosis in patients responsive to, but intolerant of, clozapine // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 19, No. 4. – P. 378–380.
- Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population // *Annals of General Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11, No. 1. – P. 1.
- Точилев В.А., Кушнир О.Н. Клозапин – первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 1 // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2010. – № 3. – С. 8–10.
- Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
- Wilson W.H. Time required for initial improvement during clozapine treatment of refractory schizophrenia // *The American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, No. 7. – P. 951.
- Ashby Jr C.R., Edwards E., Harkins K.L. et al. Differential effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the suppressant action of 2-methylserotonin on medial prefrontal cortical cells: a microiontophoretic study // *European Journal of Pharmacology*. – 1989. – Vol. 166, No. 3. – P. 583.
- Meltzer H.Y., Nash J.F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors // *Pharmacological Reviews*. – 1991. – Vol. 43, No. 4. – P. 587–604.
- Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L. et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 29, No. 2. – P. 63–76.
- Weiss E.L., Longhurst J.G., Bowers M.B. et al. Olanzapine for treatment-refractory psychosis in patients responsive to, but intolerant of, clozapine // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 19, No. 4. – P. 378–380.
- Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population // *Annals of General Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11, No. 1. – P. 1.
- Tochilov V.A., Kushnir O.N. Klopazhin – pervy 'j atipichny' j antipsixotik. Neispol' zuemye vozmozhnosti. Soobshhenie 1 // *Obzrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V.M. Bexтерева*. – 2010. – № 3. – С. 8–10.
- Alfimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N. Prognosticheskie faktory` terapeuticheskoj e` ffektivnosti klozapina pri shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv*. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
- Wilson W.H. Time required for initial improvement during clozapine treatment of refractory schizophrenia // *The American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, No. 7. – P. 951.
- Ashby Jr C.R., Edwards E., Harkins K.L. et al. Differential effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the suppressant action of 2-methylserotonin on medial prefrontal cortical cells: a microiontophoretic study // *European Journal of Pharmacology*. – 1989. – Vol. 166, No. 3. – P. 583.
- Meltzer H.Y., Nash J.F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors // *Pharmacological Reviews*. – 1991. – Vol. 43, No. 4. – P. 587–604.

9. Andree T.H., Mikuni M., Tong C.Y. et al. Differential effect of subchronic treatment with various neuroleptic agents on serotonin₂ receptors in rat cerebral cortex // *Journal of Neurochemistry*. – 1986. – Vol. 46, No. 1. – P. 191–197.
10. Nordström A.L., Farde L., Halldin C. High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET // *Psychopharmacology*. – 1993. – Vol. 110, No. 3. – P. 365–367.
11. Farde L., Nordström A.L., Nyberg S. et al. D₁-, D₂-, and 5-HT₂-receptor occupancy in clozapine-treated patients // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55. – P. 67–69.
12. Joobar R., Benkelfat C., Brisebois K. et al. T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 1999. – Vol. 24, No. 2. – P. 141.
13. Grinshpoon A., Valevski A., Moskowit M. et al. Beneficial effect of the addition of the 5-HT_{2A/2C} and α_2 antagonist mianserin to ongoing haloperidol treatment in drug-resistant chronically hospitalized schizophrenic patients // *European Psychiatry*. – 2000. – Vol. 15, No. 6. – P. 388–390.
14. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N. et al. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and the antipsychotic response to clozapine // *The American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, No. 8. – P. 1092.
15. Bloom F.E., Morales M. The central 5-HT₃ receptor in CNS disorders // *Neurochemical research*. – 1998. – Vol. 23, No. 5. – P. 653–659.
16. Maziade M., Raymond V., Cliche D. et al. Linkage results on 11Q21–22 in Eastern Quebec pedigrees densely affected by schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics*. – 1995. – Vol. 60, No. 6. – P. 522–528.
17. Levinson D.F., Mahtani M.M., Nancarrow D.J. et al. Genome scan of schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, No. 6. – P. 741–750.
18. Gutiérrez B., Arranz M.J., Huezó-Díaz P. et al. Novel mutations in 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor genes not associated with clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2002. – Vol. 58, No. 1. – P. 93–97.
19. Suzuki T., Iwata N., Kitamura Y. et al. Association of a haplotype in the serotonin 5-HT₄ receptor gene (HTR₄) with Japanese schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2003. – Vol. 121, No. 1. – P. 7–13.
20. Van Tol H.H.M., Seeman P. The dopamine D-receptor: A novel site for antipsychotic action // *Clinical Neuropharmacology*. – 1995. – Vol. 291, No. 15. – P. 59–66.
21. Bosia M., Lorenzi C., Pirovano A. et al. COMT Val158Met and 5-HT_{1A}-R-1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine // *Pharmacogenomics*. – 2015. – Vol. 16, No. 1. – P. 35–44.
22. Gupta M., Jain S., Mooli N.S. et al. Genetic studies indicate a potential target 5-HTR_{3B} drug therapy in Schizophrenia Patients // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2012. – Vol. 159, No. 8. – P. 1006–1008.
23. Arranz M.J., Collier D.A., Munro J. et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine // *Neuroscience letters*. – 1996. – Vol. 217, No. 2–3. – P. 177–178.
24. Arranz M.J., Munro J., Sham P. et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 1998. – Vol. 32, No. 2. – P. 93–99.
25. Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y. et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients // *Neuropsychopharmacology*. – 1998. – Vol. 19, No. 2. – P. 123.
26. Arranz M.J., Munro J., Owen M.J. et al. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine // *Molecular Psychiatry*. – 1998. – Vol. 3, No. 1. – P. 61.
27. Lin C.H., Tsai S.J., Yu Y.W.Y. et al. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population // *Neuroreport*. – 1999. – Vol. 10, No. 1. – P. 57–60.
28. Yu Y.W.Y., Tsai S.J., Yang K.H. et al. Evidence for an Association between Polymorphism in the Serotonin-2A Receptor Variant (102T/C) and Increment of N100Amplitude in Schizophrenics Treated with Clozapine // *Neuropsychobiology*. – 2001. – Vol. 43, No. 2. – P. 79–82.
29. Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X. et al. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D₃ and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, No. 2. – P. 143–151.
30. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N. et al. Clozapine response and the 5HT_{2C} Cys23Ser polymorphism // *Neuroreport*. – 1996. – Vol. 7, No. 13. – P. 2100–2102.
31. Sodhi M.S., Arranz M.J., Curtis D. et al. Association between clozapine response and allelic variation // *Neuroreport*. – 1995. – Vol. 7. – P. 169–72.
32. Ji X., Takahashi N., Saito S. et al. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR_{3A}, HTR_{2A} and HTR₄) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population // *Neuroscience Letters*. – 2008. – Vol. 435, No. 2. – P. 95–98.
33. Gutiérrez B., Arranz M.J., Huezó-Díaz P. et al. Novel mutations in 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor genes not associated with clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2002. – Vol. 58, No. 1. – P. 93–97.
34. Rajkumar A.P., Poonkuzhali B., Kuruvilla A. et al. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR_{3A} gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 224, No. 3. – P. 441–449.
35. Yu Y.W.Y., Tsai S.J., Lin C.H. et al. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine // *Neuroreport*. – 1999. – Vol. 10, No. 6. – P. 1231–1233.
9. Andree T.H., Mikuni M., Tong C.Y. et al. Differential effect of subchronic treatment with various neuroleptic agents on serotonin₂ receptors in rat cerebral cortex // *Journal of Neurochemistry*. – 1986. – Vol. 46, No. 1. – P. 191–197.
10. Nordström A.L., Farde L., Halldin C. High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET // *Psychopharmacology*. – 1993. – Vol. 110, No. 3. – P. 365–367.
11. Farde L., Nordström A.L., Nyberg S. et al. D₁-, D₂-, and 5-HT₂-receptor occupancy in clozapine-treated patients // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55. – P. 67–69.
12. Joobar R., Benkelfat C., Brisebois K. et al. T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 1999. – Vol. 24, No. 2. – P. 141.
13. Grinshpoon A., Valevski A., Moskowit M. et al. Beneficial effect of the addition of the 5-HT_{2A/2C} and α_2 antagonist mianserin to ongoing haloperidol treatment in drug-resistant chronically hospitalized schizophrenic patients // *European Psychiatry*. – 2000. – Vol. 15, No. 6. – P. 388–390.
14. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N. et al. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and the antipsychotic response to clozapine // *The American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, No. 8. – P. 1092.
15. Bloom F.E., Morales M. The central 5-HT₃ receptor in CNS disorders // *Neurochemical research*. – 1998. – Vol. 23, No. 5. – P. 653–659.
16. Maziade M., Raymond V., Cliche D. et al. Linkage results on 11Q21–22 in Eastern Quebec pedigrees densely affected by schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics*. – 1995. – Vol. 60, No. 6. – P. 522–528.
17. Levinson D.F., Mahtani M.M., Nancarrow D.J. et al. Genome scan of schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, No. 6. – P. 741–750.
18. Gutiérrez B., Arranz M.J., Huezó-Díaz P. et al. Novel mutations in 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor genes not associated with clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2002. – Vol. 58, No. 1. – P. 93–97.
19. Suzuki T., Iwata N., Kitamura Y. et al. Association of a haplotype in the serotonin 5-HT₄ receptor gene (HTR₄) with Japanese schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2003. – Vol. 121, No. 1. – P. 7–13.
20. Van Tol H.H.M., Seeman P. The dopamine D-receptor: A novel site for antipsychotic action // *Clinical Neuropharmacology*. – 1995. – Vol. 291, No. 15. – P. 59–66.
21. Bosia M., Lorenzi C., Pirovano A. et al. COMT Val158Met and 5-HT_{1A}-R-1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine // *Pharmacogenomics*. – 2015. – Vol. 16, No. 1. – P. 35–44.
22. Gupta M., Jain S., Mooli N.S. et al. Genetic studies indicate a potential target 5-HTR_{3B} drug therapy in Schizophrenia Patients // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2012. – Vol. 159, No. 8. – P. 1006–1008.
23. Arranz M.J., Collier D.A., Munro J. et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine // *Neuroscience letters*. – 1996. – Vol. 217, No. 2–3. – P. 177–178.
24. Arranz M.J., Munro J., Sham P. et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 1998. – Vol. 32, No. 2. – P. 93–99.
25. Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y. et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients // *Neuropsychopharmacology*. – 1998. – Vol. 19, No. 2. – P. 123.
26. Arranz M.J., Munro J., Owen M.J. et al. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine // *Molecular Psychiatry*. – 1998. – Vol. 3, No. 1. – P. 61.
27. Lin C.H., Tsai S.J., Yu Y.W.Y. et al. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population // *Neuroreport*. – 1999. – Vol. 10, No. 1. – P. 57–60.
28. Yu Y.W.Y., Tsai S.J., Yang K.H. et al. Evidence for an Association between Polymorphism in the Serotonin-2A Receptor Variant (102T/C) and Increment of N100Amplitude in Schizophrenics Treated with Clozapine // *Neuropsychobiology*. – 2001. – Vol. 43, No. 2. – P. 79–82.
29. Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X. et al. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D₃ and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, No. 2. – P. 143–151.
30. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N. et al. Clozapine response and the 5HT_{2C} Cys23Ser polymorphism // *Neuroreport*. – 1996. – Vol. 7, No. 13. – P. 2100–2102.
31. Sodhi M.S., Arranz M.J., Curtis D. et al. Association between clozapine response and allelic variation // *Neuroreport*. – 1995. – Vol. 7. – P. 169–72.
32. Ji X., Takahashi N., Saito S. et al. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR_{3A}, HTR_{2A} and HTR₄) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population // *Neuroscience Letters*. – 2008. – Vol. 435, No. 2. – P. 95–98.
33. Gutiérrez B., Arranz M.J., Huezó-Díaz P. et al. Novel mutations in 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor genes not associated with clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2002. – Vol. 58, No. 1. – P. 93–97.
34. Rajkumar A.P., Poonkuzhali B., Kuruvilla A. et al. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR_{3A} gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 224, No. 3. – P. 441–449.
35. Yu Y.W.Y., Tsai S.J., Lin C.H. et al. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine // *Neuroreport*. – 1999. – Vol. 10, No. 6. – P. 1231–1233.

36. Masellis M., Basile V.S., Meltzer H.Y. et al. Lack of association between the T → C 267 serotonin 5-HT6 receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia // *Schizophrenia research*. – 2001. – Vol. 47, No. 1. – P. 49–58.
37. Bolonna A.A., Arranz M.J., Munro J. et al. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response // *Neuroscience Letters*. – 2000. – Vol. 280, No. 1. – P. 65–68.
38. Jenkins A., Apud J.A., Zhang F. et al. Identification of candidate single-nucleotide polymorphisms in NRXN1 related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39, No. 9. – P. 2170.
39. Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A. et al. Influence of neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms in clozapine response // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2010. – Vol. 25, No. 7–8. – P. 582–585.
40. Lett T.A., Tiwari A.K., Meltzer H.Y. et al. The putative functional rs1045881 marker of neurexin-1 in schizophrenia and clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 132, No. 2–3. – P. 121–124.
41. Brandl E.J., Lett T.A., Chowdhury N.I. et al. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response // *Schizophrenia research*. – 2016. – Vol. 176, No. 2–3. – P. 131–135.
42. Hamdani N., Tabeze J.P., Ramoz N. et al. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 18, No. 1. – P. 34–40.
43. Zhang J.P., Lencz T., Geisler S. et al. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 146, No. 1–3. – P. 285–288.
44. Zai G.C., Zai C.C., Chowdhury N.I. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 39, No. 1. – P. 96–101.
45. Hong C.J., Yu Y.W.Y., Lin C.H. et al. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients // *Neuroscience Letters*. – 2003. – Vol. 349, No. 3. – P. 206–208.
46. Kaur H., Jajodia A., Grover S. et al. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, No. 7. – P. e102556.
47. Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W.Y. et al. No association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with schizophrenia or response to clozapine // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 65, No. 1. – P. 27–32.
48. Zai G., Müller D.J., Volavka J. et al. Family and case-control association study of the tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication // *Psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 188, No. 2. – P. 171–182.
49. Müller D.J., De Luca V., Sicard T. et al. Suggestive association between the C825T polymorphism of the G-protein $\beta 3$ subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, No. 5. – P. 525–531.
50. Kohlrusch F.B., Salatino-Oliveira A., Gama C.S. et al. G-protein gene 825C > T polymorphism is associated with response to clozapine in Brazilian schizophrenics. – 2008. – Vol. 15, No. 5. – P. 1429–1436.
51. Souza R.P., Romano-Silva M. A., Lieberman J.A. et al. Association study of GSK3 gene polymorphisms with schizophrenia and clozapine response // *Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 200, No. 2. – P. 177.
52. Südhof T. C. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease // *Nature*. – 2008. – Vol. 455, No. 7215. – P. 903.
53. Zill P., Baghai T.C., Zwanzer P. et al. Evidence for an association between a G-protein $\beta 3$ -gene variant with depression and response to antidepressant treatment // *Neuroreport*. – 2000. – Vol. 11, No. 9. – P. 1893–1897.
54. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. – СПб.: Изд-во СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. – 272 с.
36. Masellis M., Basile V.S., Meltzer H.Y. et al. Lack of association between the T → C 267 serotonin 5-HT6 receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia // *Schizophrenia research*. – 2001. – Vol. 47, No. 1. – P. 49–58.
37. Bolonna A.A., Arranz M.J., Munro J. et al. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response // *Neuroscience Letters*. – 2000. – Vol. 280, No. 1. – P. 65–68.
38. Jenkins A., Apud J.A., Zhang F. et al. Identification of candidate single-nucleotide polymorphisms in NRXN1 related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39, No. 9. – P. 2170.
39. Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A. et al. Influence of neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms in clozapine response // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2010. – Vol. 25, No. 7–8. – P. 582–585.
40. Lett T.A., Tiwari A.K., Meltzer H.Y. et al. The putative functional rs1045881 marker of neurexin-1 in schizophrenia and clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 132, No. 2–3. – P. 121–124.
41. Brandl E.J., Lett T.A., Chowdhury N.I. et al. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response // *Schizophrenia research*. – 2016. – Vol. 176, No. 2–3. – P. 131–135.
42. Hamdani N., Tabeze J.P., Ramoz N. et al. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 18, No. 1. – P. 34–40.
43. Zhang J.P., Lencz T., Geisler S. et al. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 146, No. 1–3. – P. 285–288.
44. Zai G.C., Zai C.C., Chowdhury N.I. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 39, No. 1. – P. 96–101.
45. Hong C.J., Yu Y.W.Y., Lin C.H. et al. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients // *Neuroscience Letters*. – 2003. – Vol. 349, No. 3. – P. 206–208.
46. Kaur H., Jajodia A., Grover S. et al. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, No. 7. – P. e102556.
47. Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W.Y. et al. No association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with schizophrenia or response to clozapine // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 65, No. 1. – P. 27–32.
48. Zai G., Müller D.J., Volavka J. et al. Family and case-control association study of the tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication // *Psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 188, No. 2. – P. 171–182.
49. Müller D.J., De Luca V., Sicard T. et al. Suggestive association between the C825T polymorphism of the G-protein $\beta 3$ subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, No. 5. – P. 525–531.
50. Kohlrusch F.B., Salatino-Oliveira A., Gama C.S. et al. G-protein gene 825C > T polymorphism is associated with response to clozapine in Brazilian schizophrenics. – 2008. – Vol. 15, No. 5. – P. 1429–1436.
51. Souza R.P., Romano-Silva M. A., Lieberman J.A. et al. Association study of GSK3 gene polymorphisms with schizophrenia and clozapine response // *Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 200, No. 2. – P. 177.
52. Südhof T. C. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease // *Nature*. – 2008. – Vol. 455, No. 7215. – P. 903.
53. Zill P., Baghai T.C., Zwanzer P. et al. Evidence for an association between a G-protein $\beta 3$ -gene variant with depression and response to antidepressant treatment // *Neuroreport*. – 2000. – Vol. 11, No. 9. – P. 1893–1897.
54. Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G. Vvedenie v psixofarmakogenetiku. – SPb.: Izd-vo SPb NIPNI im. V.M. Bextereva, 2015. – 272 s.

Pharmacogenetic Aspects of the Effectiveness of Clozapine Therapy in Treatment Resistant Schizophrenia

V.V. Kravtsov^{1, 2}, I.A. Filipov^{1, 2}, N.A. Shnayder¹, N.G. Neznanov¹, R.F. Nasyrova¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY:

The incidence of treatment-resistant schizophrenia (TRS) among psychiatric patients currently is estimated to be in the range of 20–40% and remains unchanged over the past decade. Among atypical antipsychotics only clozapine is known to have 30–60% efficacy in patients with TRS. **Purpose** of the study was to identify candidate genes, as well as study and systematization of data on the effect of SNPs on the effectiveness of clozapine therapy in resistant schizophrenia. **Methods.** Analysis of English and Russian-language literature by keywords was performed. Depth search was 1988–2018 years (30 years). Used the following databases: PubMed, MedLine, Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics), Web Science, Russian Science Citation Index, Scopus, Scientific Research, Google Scholar, Oxford Press, eLIBRARY. **Results.** In total 41 SNPs of serotonin receptor genes isoforms HTR (1A, 2A, 2C, 3A, 3B, 4, 6), epinephrine receptor (ADRA2A, ADRB3) and the other SNPs associated with clozapine treatment efficiency was analyzed. An attempt to explain the contradictions obtained during the study was made.

Conclusion. SNPs of the serotonergic system genes are perspective markers of the therapeutic response to clozapine in TRS therapy. Univocal results at the moment were obtained only for rs6314 HTR2A. Other SNPs have either a controversial or insufficiently significant contribution to the development of a therapeutic response. It is necessary to conduct multi-center studies and pay more attention to features of the effect of SNP candidate genes among different ethnic groups.

KEY WORDS: clozapine, pharmacogenetic, schizophrenia, SNP, personalized medicine

CONTACT: nreginaf77@gmail.com

Опыт применения палиперидона пальмитата в терапии первого эпизода шизофрении

(клинический случай)

Н.М. Бакунович, Е.Ю. Антохин, Р.И. Палаева, Е.М. Крюкова, С.В. Паляева

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 1», Оренбург, Россия

РЕЗЮМЕ.

Рассмотрен клинический случай пациентки с первым психотическим эпизодом. Дебют представлен преимущественно неврозоподобными расстройствами, развившимися за 3 года до появления в структуре заболевания синдрома Кандинского–Клерамбо, резистентного к терапии комбинацией атипичного антипсихотика и антидепрессанта. Исследованы аспекты лекарственного патоморфоза шизофрении, приведшего к протрагированному инициальному периоду заболевания. Терапия рисперидоном и пароксетином не привела к должной редукции чувственных бредовых переживаний. Замена рисперидона инъекциями палиперидона пальмитата способствовала формированию стабильной ремиссии и восстановлению социального функционирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай, палиперидона пальмитат, первый эпизод шизофрении

КОНТАКТ: antioh73@yandex.ru

Несмотря на более чем двадцатилетний опыт организации помощи больным шизофренией с впервые возникшими приступами, их выявление, а также терапевтическое сопровождение, в том числе после первой госпитализации, остается недостаточно эффективным. По данным P. Fusar-Poli и соавторов, из всех лиц с первым психотическим эпизодом в поле зрения психиатров попадают только от 5 до 12% [1], что также согласуется и с российскими данными [2]. В настоящее время доказано, что первые пять лет заболевания являются основополагающими в плане прогноза исхода шизофрении [3–5]. Помимо купирования остро периода психоза важнейшей проблемой является дальнейшая адаптация пациента в социуме, что реализуется только при достижении качественной стойкой ремиссии [6–8]. Последнее возможно при сочетании биологической (в первую очередь психофармакологической), психосоциальной и психологической терапии в отделении/клинике первого эпизода болезни [2, 3, 5]. Понимание современных требований к реорганизации психиатрической стационарной помощи обусловило создание в декабре 2003 г. на базе стационара Оренбургской областной клинической психиатрической больницы № 1 новой организационной структуры для больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра — отделения первого психотического эпизода (ОППЭ). Целью создания данной структуры послужило стремление к оптимизации полипрофессиональной помощи больным шизофренией на ранних этапах болезни, оказание им комплекса специализированных, организационных, клинико-терапевтических и психосоциальных реабилитационных услуг как на стационарном, так и на амбулаторном этапах [2, 3, 5]. Главное преимущество данной модели — обеспечение высоких показателей комплаентности пациентов [6–9].

Одной из основных причин обострения заболевания является отказ от приема поддерживающей терапии, что приводит к эксацербации и критически снижает качество социального функционирования ввиду нарастания негативной симптоматики, когнитивного дефицита, а также усиления патопротективных компонентов структуры психологической дезадаптации — копинга, психологической защиты, перфекционизма, самостигматизации [10–17]. Помимо побочных явлений психофармакотерапии важной причиной отказа от приема лечения является неудобство приема таблетированных форм препаратов, что также формирует низкую комплаентность [11, 18–23]. Эффективным методом, позволяющим снизить риск отмены фармакотерапии, является применение инъекционных пролонгированных антипсихотиков, что снижает частоту обострений и повторных госпитализаций в психиатрический стационар. В настоящее время разработан ряд атипичных антипсихотиков пролонгированного действия, доступных в различных дозировках, что позволяет с удобством применять их, следуя концепции приоритета минимально эффективной дозы поддерживающей терапии. Этому способствуют большая биодоступность инъекционных форм и лучший фармакокинетический профиль, включающий в себя меньшие пиковые колебания концентрации в плазме крови по сравнению с таблетированными формами антипсихотиков [24]. Последний фактор способствует лучшей переносимости препарата и более устойчивому антипсихотическому эффекту.

В ряде исследований показано, что применение пролонгированных инъекционных антипсихотиков вносит весомый вклад в становление качественной ремиссии и повышение социального функционирования пациентов [9, 25]. Одним из таких препаратов

является палиперидон (9-гидроксириперидон) – основной активный метаболит рисперидона. По сравнению со своим предшественником палиперидон обладает меньшей зависимостью от системы цитохрома P450, что снижает риск лекарственных взаимодействий, а также имеет меньшую аффинность к гистаминовым H₁- и α₁-адренорецепторам, что уменьшает вероятность возникновения сонливости, ортостатической гипотензии и тахикардии, а также реализует более благоприятный профиль по соотношению блокирующей способности к дофаминовым D₂- и серотониновым 5HT-2A-рецепторам: аффинность к 5HT-2A-рецепторам у палиперидона выше, чем у рисперидона, что позволяет существенно снизить риск возникновения гиперпролактинемии. Помимо таблетированной лекарственной формы палиперидона [26] на российском и мировом рынках имеется пролонгированная инъекционная форма препарата в виде палиперидона пальмитата под названием «Ксеплион», позволяющая вводить препарат 1 раз в месяц [24, 27–29]. Существенными достоинствами данной формы является то, что «Ксеплион» работает с первого дня терапии, и это позволяет не использовать тактику ступенчатого перехода с таблетированных лекарственных форм, как в случае с рисперидоном (Рисполепт Конста®), а к 8-му дню создается равновесная концентрация в плазме крови, достаточная для купирования психопродуктивной и негативной симптоматики [30–33].

Представляем клинический опыт терапии препаратом «Ксеплион» больной с первым психотическим эпизодом.

Клинический случай

Пациентка М., 1991 г.р. (27 лет). Находилась на лечении в ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 1» дважды.

Анамнез: Наследственность психопатологически не отягощена. Родилась единственным ребенком в семье служащих, раннее развитие без особенностей. Посещала детский сад, в школу пошла в 7 лет, окончила 11 классов с золотой медалью. Окончила Оренбургский государственный университет по специальности «лингвист-переводчик-преподаватель» с красным дипломом в 2011 г., затем переехала в Москву. Работала в торговой компании, параллельно училась в Московском финансовом университете на юридическом факультете. В мае 2015 г. перевелась на работу в той же компании юристом, уволилась в связи с ухудшением состояния в декабре 2015 г. Проживала в съемной квартире, не замужем. По характеру добрая, общительная, тревожная, незрелая, доверительные отношения только с мамой.

Психическое состояние изменилось в конце марта 2015 г., когда стала жаловаться матери на соседку по квартире, с которой жила до этого благополучно около 3 лет. Якобы последний месяц с ней конфликтует, так как соседка приводит посторонних в дом, однако продолжала проживать с ней вместе. В мае 2015 г. перешла на новую должность, получила повы-

шение по службе, параллельно училась в институте, до ночи задерживалась на работе. Несмотря на карьерный рост отмечала неоднократные претензии со стороны начальника и куратора, которые заявляли, что она не справляется с работой. Якобы начальник (мужчина) пытался флиртовать с пациенткой, а куратор (женщина) его ревновала. Жаловалась на снижение настроения, появление тревоги, страха, опасалась выходить на работу, так как ее снова будут ругать, однако работу не пропускала, с работой справлялась. На этом фоне сохранялись периодические конфликты с соседкой по квартире. Летом 2015 г. уехала в отпуск на море, где отмечала улучшение состояния. По возвращении на работу вновь отмечала тревогу и чувство напряжения, нарастающее в присутствии начальника. Продолжала работать без нареканий с его стороны. В декабре 2015 г. нарушился сон, не чувствовала себя отдохнувшей. Обратилась в частную клинику к психиатру (документальные сведения отсутствуют), по его рекомендации приняла препарат, на фоне которого несколько улучшился сон, в конце декабря решила уйти из института, уволиться с работы, так как «не могла терпеть претензии начальника», в действиях которого «ощущала явные намеки на сексуальные притязания». Вернулась к родителям в Оренбург. По возвращении отмечала снижение тревоги, лучше спала ночью. По скайпу занималась репетиторством, встречалась с друзьями. В феврале снизила дозу кветиапина до 150 мг н/н, но через 1,5 месяца тревога и бессонница вновь усилились. Жаловалась матери на неуверенность в себе, сомнениях в элементарных бытовых вопросах. За 3 дня до госпитализации после беседы с мамой, которая пыталась обесценить ее жалобы, стала кричать, плакать, спрашивала, зачем ее забрали из Москвы, затем уединилась в своей комнате, около 3 дней отказывалась от еды. По настоянию матери обратилась к психиатру ПНД, госпитализирована в стационар ГБУЗ ООКПБ № 1.

При поступлении была приветливой, стремилась рассказать подробнее о своем состоянии, была фиксирована на предвзятом к ней отношении начальства на работе, соседки по квартире. С трудом описывала свои переживания, изменения в состоянии. Настроение было сниженным. Жаловалась на «напряженность», неуверенность, периодическую тревогу в течение дня. Сезонные колебания отрицала, отмечала ухудшение состояния во время работы и конфликтов с соседкой. Несмотря на аффективную заряженность при рассказе о предвзятом к ней отношении была эмоционально уплощена. Отмечались замедленность мышления, признаки его непоследовательности, но при этом категорически отрицала трудности сосредоточения. Обманов восприятия не обнаруживала. В отделении в первую неделю была малозаметной, при расспросах о состоянии своих переживаний полностью не раскрывала, но давала непродолжительную реакцию аффективной лабильности. Получала лечение кветиапином 300 мг/сут, эсциталопрамом 20 мг/сут. На фоне лечения настроение выровнялось, восстановился сон. Спустя месяц терапии утвержда-

ла, что «она такая же, как и раньше», жалоб не высказывала. Находилась в режиме лечебных отпусков, дома была упорядочена, аккуратно принимала поддерживающие препараты, по скайпу занималась репетиторством, намеревалась восстановиться в институте. Посещала группы психообразования, когнитивно-поведенческой терапии с положительным результатом. Однако выраженной потребности в общении с соседями по палате и другими пациентами не испытывала, свободное время в отделении предпочитала проводить в пределах палаты, читала книги. При проведении экспериментально-психологического исследования обнаруживались нарушения мышления в виде снижения последовательности суждений, склонность к расплывчатым формулировкам, малопродуктивным рассуждениям, разноплановым решениям с актуализацией второстепенных признаков, эмоциональные проявления характеризовались снижением тонкой нюансировки. При этом волевая регуляция деятельности оставалась сохранной. Была выписана через 1,5 месяца с диагнозом «умеренный депрессивный эпизод» и рекомендациями приема кветиапина 300 мг/сут, эсциталопрама 20 мг/сут, консультативного амбулаторного наблюдения. После выписки проживала с родителями, в течение последующих 1,5 лет подрабатывала репетитором английского частным образом на дому у клиентов. Через 3 месяца после выписки прекратила прием кветиапина. До января 2018 г. принимала эсциталопрам 20 мг утром.

С мая 2018 г. стала отмечать раздражительность, «срывалась на детей». Замечала, что отцы учеников якобы флиртуют с ней, из-за чего прекратила репетиторство. С июня 2018 г. стала более замкнутой, начала реже выходить из дома, трудоустраиваться не пыталась, потеряла в весе около 7 кг, часто раздражалась, конфликтовала с матерью. С ноября 2018 г. ухудшился ночной сон, испытывала трудности при засыпании, сообщила матери, что в голове слышит «голос», говорящий отдельные звуки, нарекает его «Настей». Консультировалась у невролога. Проведено амбулаторное лечение сосудистыми препаратами, отмечала некоторое улучшение своего состояния. Обращались к психиатру в частном порядке, рекомендованных препаратов не принимала. По настоянию матери обратилась к психиатру отделения первого психотического эпизода. Госпитализирована в добровольном порядке.

Психический статус при поступлении. Верно ориентирована в месте, времени и собственной личности. Дистанцию соблюдает, вежлива. Внешне опрятна. В беседе напряжена, тревожна: оглядывается по сторонам, тербит подол халата, смотрит мимо собеседника. Активно жалоб не предъявляет. Эмоционально однообразна. Периодически натянута улыбается вне контекста диалога. Улыбка вычурная, больше похожая на оскал. Свои переживания раскрывает неохотно. В начале беседы пассивно соглашается с необходимостью лечения. На вопросы отвечает после длительной паузы, во время паузы либо осматривает комнату, либо гримасничает. О наличии обманов восприятия самостоятельно не сообщает.

После прямого вопроса о «голосах» на глазах появляются слезы. Пытается скрыть их присутствие, якобы «они были давно... отдельные буквы слышала». После убеждения врача о необходимости быть более откровенной сообщила, что слышит «голоса» около месяца, последний раз накануне госпитализации, что принадлежит голос некой «Насте, адвокату матери, я ее всего лишь один раз видела». Откуда исходил голос, уточнить не может. Также не понимает, что этот голос ей говорил: «Я не понимаю, отдельные буквы». Мышление замедленное по темпу, непоследовательное. Отвечая на вопрос, замолкает, не договаривает фразу до конца. При повторении вопроса молчит, осматривается. Отмечалась двойственность в высказываниях. Так, сообщала о том, что «состояние не такое, каким было раньше», через короткий промежуток времени заявляла «а...ничего не изменилось во мне». Внимание неустойчивое, память не нарушена. Ночной сон прерывистый. В конце беседы поинтересовалась о том, все ли с ней хорошо. Получив ответ, попрощалась с врачом, покинула комнату. В ту же минуту снова постучала в дверь, вошла после приглашения, села на стул, заявила: «Кстати, о настроении. Оно у меня испортилось, после того как женатики эти начали со мной флиртовать, после этого я перестала заниматься репетиторством». После того как убедилась в том, что врач записал ее слова, несмотря на попытки обсудить данную проблему, категорически отказалась продолжить беседу, попрощалась и покинула кабинет.

В день госпитализации был назначен оланзапин 10 мг/сут, спустя 4 дня присоединены пароксетин 20 мг/сут и феназепам. На 6-й день дозировка оланзапина была увеличена до 20 мг/сут в связи с сохраняющимися слуховыми псевдогаллюцинациями. На 3-й неделе госпитализации дозировка пароксетина увеличена до 50 мг/сут в связи с гипотимией и жалобами на периодическую тревогу, повышение дозировки перенесла хорошо. Несмотря на проводимую терапию после очередного свидания с матерью заявила, что от последней исходит некая «нехорошая энергия». Была фиксирована на негативных переживаниях, часто думала об «энергии», стала говорить о «воздействии негативной энергии» со стороны матери. В отделении держалась отгорожено, с другими пациентами практически не общалась, была пассивна, свободное время проводила в палате, лежа на кровати и читая книги. Не интересовалась датой примерной выписки, назначаемым лечением. В беседах с врачом давала отказные реакции, была эмоционально уплощена, при более подробном расспросе о переживаниях раздражалась, разговаривала с врачом повышенным тоном. В связи с неэффективностью терапии оланзапином (сохранялись псевдогаллюцинации, бредовые идеи воздействия, сенсорные автоматизмы) антипсихотик заменен на рисперидон спустя месяц после госпитализации с повышением дозировки до 4 мг/сут. Во время смены антипсихотика оставалась пассивной, безучастной, сохранялись жалобы на слуховые псевдогаллюцинации, «воздействие» со стороны матери. Настроение оставалось сниженным,

в общении с окружающими активности не проявляла. Через 2 недели терапии рисперидоном 4 мг/сут антипсихотик заменен таблетированной формой палиперидона («Инвега®», таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой) в дозировке 6 мг/сут. Через неделю терапии палиперидоном наблюдалось отчетливое выравнивание настроения, отмечаемое как субъективно пациенткой, так и объективно врачом по внешним признакам (выражение лица, интонация голоса, двигательная активность). В беседе стала более активной, самостоятельно высказывала жалобы на то, что «ничего не хочется», сообщала о периодических слуховых обманах восприятия в виде окликов либо шепотной речи, иногда неприятных фраз. При этом содержание голосов преимущественно нейтральное. Считала, что часть голосов или шепота возникает на фоне посторонних звуков и приводит пример, что когда идет по улице и слышит слово «алле» – осматривается, так как ее зовут Алена. При целенаправленном расспросе отмечались отрывочные бредовые идеи отношения, в частности, высказывания по поводу возможного флирта с ней со стороны отцов учеников, с которыми она занималась. Через неделю дозировка палиперидона повышена до 12 мг/сут. Состояние стало еще лучше, особо отмечена динамика в эмоциональной синтонности, с улыбкой реагировала на юмористические замечания, была вежливой, упорядоченной в поведении. Спустя 2 недели пациентка была отпущена в первый лечебный отпуск, во время которого соблюдала режим приема препаратов терапии, гуляла, ходила в кино, занималась домашними делами. Об обманах восприятия высказывалась более нейтрально – утверждала, что они появляются реже, в основном в утреннее время, не вызывают у пациентки выраженного негативного эмоционального ответа, «звучат тихо, часто неразборчиво, как невнятный шепот». Перестала высказывать бредовые идеи. По возвращении из лечебного отпуска таблетированная форма палиперидона отменена, назначена инъекция палиперидона пальмитата («Ксеплион») в стартовой дозе 150 мг, через неделю – вторая инъекция в дозе 100 мг. Пациентка не отмечала неприятных ощущений в месте инъекции, не наблюдалось развитие нежелательных экстрапирамидных явлений, ортостатической гипотензии, тахикардии и пр. Состояние оставалось стабильным, выравнился эмоциональный фон, бредовых идей не высказывала, наблюдалась отчетливая редукция псевдогаллюцинаторных переживаний – субъективно пациенткой отмечалось уменьшение частоты их появления, в случае возникновения «голоса» не влияли на настроение. Содержание обманов восприятия было полностью нейтральным, близким по характеру к акаозмам. Пациентка была переведена на режим лечебных отпусков, во время которых оставалась упорядоченной, интересовалась датой примерной выписки, планировала устроиться на работу, возобновила отношения с друзьями, гуляла на улице. Была выписана с рекомендацией диспансерного наблюдения психиатром ОППЭ, инъекциями палиперидона пальмитата 100 мг 1 раз в месяц.

Катамнез в течение 2 месяцев:

Проживает совместно с родителями, возобновила занятия репетиторством, с работой справляется. Отношения в семье доброжелательные. Идей отношения не высказывает. На амбулаторном приеме одета аккуратно, на лицо нанесен макияж, на ногтях – свежий маникюр. Аккуратно посещает врача-психиатра, охотно сообщает о своем состоянии.

Обоснование диагноза и анализ клинического случая

Дебют заболевания у сензитивно-шизоидной личности проявился тревожно-депрессивной симптоматикой со «звучанием» в переживаниях психотравмирующих обстоятельств, что характеризует его как инициальный неврозоподобный этап шизофрении. Катамнестически в инициальном периоде можно констатировать отдельные признаки формирующегося бреда отношения с эротическим содержанием – предвзятое отношение со стороны начальства и «конкуренция» с женщиной-куратором за его внимание. Первоначальная сложность диагностики шизофрении была обусловлена как отсутствием объективного анамнеза, так и влиянием назначенной амбулаторно терапии кветиапином. Несмотря на недостаточную дозировку кветиапина, она позволила к моменту госпитализации снизить аффективную составляющую формирующегося психоза и в определенной степени сохранить относительную критику пациентки, чему также способствовал и уход с работы (нивелирование триггера). Это, по-видимому, и повлияло на первичную оценку состояния как «умеренного депрессивного эпизода». В связи с хорошим ответом на терапию кветиапином и эсциталопрамом (стабилизация аффективного состояния, «обрыв» бредовых высказываний) пациентка была выписана. Состояние оставалось удовлетворительным до мая 2018 г., когда после прекращения поддерживающего лечения вновь развивается аффективно-бредовой приступ, который приобретает большую тревожно-дисфорическую симптоматику и структурность бредовых идей отношения с «эротическим» содержанием: «...отцы учеников флиртуют». Более четко проявляются и признаки негативной симптоматики с эмоциональной диссоциацией и уплощением, а также нарастанием социальной отгороженности. Несомненным в пользу диагностики шизофренического приступа является и констатация сначала эпизодических, а затем и более стойких слуховых псевдогаллюцинаций с присоединением сенсорных психических автоматизмов, что позволяет говорить о формировании синдрома Кандинского—Клерамбо в рамках параноидной шизофрении. Относительно сглаженная динамика его формирования, по-видимому, объясняется предыдущей терапией кветиапином в субтерапевтической для купирования психоза дозе (300 мг/сут). Инициальная терапия при второй госпитализации, несмотря на снижение аффективного напряжения не привела к существенной редукции продуктивной симптоматики, что может

быть связано и с близостью рецепторного профиля кветиапина и оланзапина. Именно замена антипсихотика палиперидоном, обладающим большей аффинностью к дофаминовым рецепторам, позволила не только купировать психоз, но и в довольно короткие сроки стабилизировать пациентку на пролонгированной терапии палиперидоном пальмитатом (Ксеплион). Катамнез в течение двух месяцев подтверждает наличие качественной устойчивой ремиссии и улучшение социального функционирования пациентки.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики инициального этапа шизофрении и неоднозначность лекарственного патоморфоза заболевания. Первоначальное обращение пациентки к психиатру привело к назначению средней дозы атипичного нейролептика, что позволило, с одной стороны, отсрочить развитие полноценного развернутого психоза, а с другой – затруднило диагностику шизофрении и привело к выставлению диагноза расстройств аффективного спектра с соответствующим лечением. Повторная госпитализация демонстрирует довольно типичную картину параноидного синдрома с острым чувственным бредом и слуховыми псевдогаллюцинациями, а также довольно выраженные проявления негативной симптоматики, которые в совокупности с гипотимией определяют поведение больной как крайне пассивное, безучастное. Несмотря на доминирующие в картине заболевания психопродуктивные расстройства, терапия молодых пациентов с высоким образовательным цензом должна быть направлена, в первую очередь, на повышение социального функционирования. Применение мощных инцизивных нейролептиков в данном случае нецелесообразно из-за высокой частоты развития побочных эффектов (экстрапирамидные расстрой-

ства / нейролептик-индуцированный вторичный дефицитарный синдром), которые снижают комплаенс, а также зачастую требуют назначения корректоров (тригексифенидил, бипериден) в высоких дозах, которые сами по себе обладают негативными эффектами на когнитивные функции пациентов. В данном случае терапия атипичными антипсихотиками не принесла ожидаемого результата, было решено провести лечение палиперидоном (Инвега). Последнее решение себя полностью оправдало в плане купирования не только психопродуктивной симптоматики, но и негативной. Особенно следует отметить «плавность» редукции псевдогаллюцинаций, которые со временем становились «тише», снижалась частота их возникновения. Подобная плавность редукции ни в коей мере не помешала формированию критичного отношения к псевдогаллюцинациям со стороны пациентки, которая охотно сообщала о своем состоянии, формируя хороший комплаенс. Помимо влияния на продуктивную симптоматику наблюдалась отчетливая редукция дефицитарных симптомов – пациентка становилась более активной в отделении уже с первых дней терапии палиперидоном (Инвега), что подтверждалось и объективными сведениями. После выписки отсутствовали явления характерного для шизофрении социального дрейфа. Терапия палиперидоном не потребовала назначения высоких доз корректоров, после чего были назначены внутримышечные инъекции палиперидона пальмитата (Ксеплион). Удобство применения пролонгированных форм препаратов для формирования комплаенса объясняется и меньшей частотой посещения амбулаторного психиатрического звена. Опыт применения палиперидона пальмитата подтверждает необходимость дальнейшего развития в психиатрии отделений первого психотического эпизода, основной задачей которых является сохранение социального функционирования пациентов и улучшение качества их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Fusar-Poli P., Oliver D. etc. Real World Implementation of a Transdiagnostic Risk Calculator for the Automatic Detection of individuals at risk of psychosis in clinical routine: study protocol // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10, art. 109. – Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00109> (accesses 12 may 2019).
2. Незнанов Н.Г., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Софронов А.Г. и соавт. Первый психотический эпизод: эпидемиологические аспекты организации помощи // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 5–11.
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. Клиника первого психотического эпизода (дневной стационар или отделение с режимом дневного стационара, профилированные для помощи больным с первым эпизодом шизофрении): методич. рекомендации. – М.: Медпрактика, 2003.
4. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 1999. – Vol. 56, No. 3. – P. 241–247.
5. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Палаева Р.И. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: организация помощи пациентам в отделении первого психотического эпизода, понятие диссоциированной постприступной депрессии // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 4–11.
6. Дмитриева Е.Г., Семке А.В., Бохан Н.А., Дубровская В.В. Особенности адаптации больных шизофренией при раннем выявлении и коррекции риска несоблюдения терапии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2018. – № 3. – С. 11–17.
7. Антохин Е.Ю. Особенности когнитивных и социальных дисфункций у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и подходы к их коррекции // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. Медицина*. – 2011. – № 1. – С. 71–80.
1. Fusar-Poli P., Oliver D. etc. Real World Implementation of a Transdiagnostic Risk Calculator for the Automatic Detection of individuals at risk of psychosis in clinical routine: study protocol // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10, art. 109. – Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00109> (accesses 12 may 2019).
2. Neznanov N.G., Shmukler A.B., Kostyuk G.P., Sofronov A.G. i soavt. Pervyj psixoticheskiy e'pizod: e'pidemiologicheskie aspekty' organizacii pomoshhi // *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 5–11.
3. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Lyubov E.B. Klinika pervogo psixoticheskogo e'pizoda (dnevnoj stacionar ili otdelenie s rezhimom dnevnoy stacionara, profilirovanny'e dlya pomoshhi bol'ny'm s pervy'm e'pizodom shizofrenii): metodich. rekomendacii. – M.: Medpraktika, 2003.
4. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 1999. – Vol. 56, No. 3. – P. 241–247.
5. Antoxin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E.M., Palaeva R.I. Psixopatologiya depressij na postpristupnom e'tape techeniya pervogo e'pizoda shizofrenii: organizaciya pomoshhi pacientam v otdelenii pervogo psixoticheskogo e'pizoda, ponyatie dissociirovannoj postpristupnoj depressii // *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya*. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 4–11.
6. Dmitrieva E.G., Semke A.V., Boxan N.A., Dubrovskaya V.V. Osobennosti adaptacii bol'ny'x shizofreniej pri rannem vy'avenii i korrekcii riska nesoblyudeniya terapii // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv*. – 2018. – № 3. – С. 11–17.
7. Antoxin E.Yu. Osobennosti kognitivny'x i social'ny'x disfunkcij u bol'ny'x shizofreniej s pervy'm psixoticheskim e'pizodom i podxody' k ix korrekcii // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. Medicina*. – 2011. – № 1. – С. 71–80.

8. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Горбунова М.В., Крюкова Е.М. Сравнительный опыт использования атипичных антипсихотиков в клинике первого эпизода // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 97–101.
9. Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. и группа исследователей. Клинико-социальная и экономическая результативность палиперидона пальмитата у больных с первым эпизодом шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. – Т. 29, № 1. – С. 60–72.
10. Любов Е.Б., Антохин Е.Ю., Бычкова О.Г. и соавт. Стационарные пациенты о своих потребностях и удовлетворенности психиатрической помощью // Независимый психиатрический журнал. – 2012. – № 2. – С. 28–32.
11. Любов Е.Б., Антохин Е.Ю., Шлафер А.М. и соавт. Оценка больничными пациентами своих потребностей и удовлетворенности психиатрической помощью // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 51–56.
12. Будза В.Г., Антохин Е.Ю., Голенищенко А.В. и соавт. Некоторые факторы, определяющие становление комплаенса в психиатрии // Психическое здоровье. – 2013. – Т. 11, № 9 (88). – С. 26–36.
13. Antokhin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E., Lazareva N.E. The structure of the psychological adaptation in schizophrenia patients with the first psychotic episode // European Psychiatry. – 2010. – Vol. 25, No. S1. – P. 1144.
14. Antokhin E.Yu. Protect psychological mechanisms of postpsychotic depression in patients at first episode of schizophrenia // Ceska a Slovenska Psychiatrie. – 2012. – Vol. 108, No. 1. – P. 217–218.
15. Григорьева Е.В. Социальное функционирование и качество жизни больных шизофренией: фокус на палиперидона пальмитат (клинический случай) // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 1. – С. 59–62.
16. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Палаева Р.И. Постприступная депрессия при первом эпизоде шизофрении: исследование перфекционизма // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 38–46.
17. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Палаева Р.И. Диссоциированная постприступная депрессия при первом эпизоде шизофрении: исследование самостигматизации // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 17–23.
18. Дробизhev М.Ю., Калинина Е.В., Антохин Е.Ю., Сорокина Е.Ю. Практика применения антипсихотиков и корректоров в психиатрии. Первые результаты программы АНКОРПСИ (антипсихотики и корректоры в психиатрии) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 65–77.
19. Cramer J.A., Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders // Psychiatric Serv. – 1998. – No. 49. – P. 196–201.
20. Oehl M., Hummer M., Fleischhacker W. Compliance with antipsychotic treatment // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – No. 102. – P. 83–86.
21. Daghistani N., Rey J.A. Invega Trinza: The first four-Times-a-Year, Long-Acting Injectable Antipsychotic Agent // P & T. – 2016. – Vol. 41 (4). – P. 222–227.
22. Weiden P.J., Zygmunt A. The road back: working with the severely mentally ill // Medication noncompliance in schizophrenia: part 1. Assessment // J Pract Psychiatry Behav Health. – 1997. – P. 106–110.
23. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Каплетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
24. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладженский М.Я. Популяционное фармакокинетическое моделирование как обоснование особенностей практического применения инъекций палиперидона пальмитата трехмесячного действия // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 2. – С. 15–24.
25. Olanugi A.T., Clark S.R., Baune B.T. Long-acting atypical antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analyses of effects on functional outcome // Aust N Z J Psychiatry. – 2019. – Apr 8:4867419837358. – Available at: <https://doi.org/10.1177/0004867419837358> (accesses 12 May 2019).
26. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Белова О.С., Палаева С.В., Крюкова Е.М. Палиперидон (инвега) в терапии шизоаффективного психоза у подростка (клинический случай) // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 3. – С. 45–48.
27. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Пролонгированные антипсихотики компании «Янссен» в историческом разрезе: прошлое, настоящее, будущее // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2017. – № 6. – С. 18–27.
28. Awouters F.H., Lewi P.J. Forty years of antipsychotic drug research – from haloperidol to paliperidone – with Dr. Paul Janssen // Arzneimittel für Schung. – 2007. – No. 57 (10). – S. 625–632.
29. Stahl S.M., Muntner N. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. – 4th ed. – Cambridge University Press, 2013.
30. Pandina G.J., Lindenmayer J.P., Lull J. et al. a randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // J Clin Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 235–244.
31. Ретюнский К.Ю. Особенности фармакокинетики палиперидона и его пролонгированной инъекционной формы палиперидона пальмитата // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 2. – С. 25–32.
8. Antoxin E.Yu., Budza V.G., Gorbunova M.V., Kryukova E.M. Sravnitelnyy`ny`j`opy`t`ispol`zovaniya atipichny`x`antipsixotikov v klinike pervogo e`pizoda // Ural`skij`medicinskij`zhurnal. – 2007. – № 4. – S. 97–101.
9. Lyubov E.B., Chapurin S.A., Churilin Yu.Yu. i gruppa issledovatelej. Kliniko-social`naya i e`konomicheskaya rezul`tativnost` paliperidona pal`mitata u bol`ny`x s pervy`m e`pizodom shizofrenii // Social`naya i klinicheskaya psixiatriya. 2019. – T. 29, № 1. – S. 60–72.
10. Lyubov E.B., Antoxin E.Yu., By`chkova O.G. i soavt. Stacionarny`e pacienty` o svoix potrebnostyax i udovletvorennosti psixiatricheskoj`pomoshh`yu // Nezavisimyy`j`psixiatricheskij`zhurnal. – 2012. – № 2. – S. 28–32.
11. Lyubov E.B., Antoxin E.Yu., Shlafer A.M. i soavt. Ocenka bol`nichny`mi pacientami svoix potrebnostej i udovletvorennosti psixiatricheskoj`pomoshh`yu // Social`naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2012. – T. 22, № 4. – S. 51–56.
12. Budza V.G., Antoxin E.Yu., Golenishhenko A.V. i soavt. Nekotory`e faktory` , opredelyayushhie stanovlenie komplesaensa v psixiatrii // Psixicheskoe zdorov`e. – 2013. – T. 11, № 9 (88). – S. 26–36.
13. Antokhin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E., Lazareva N.E. The structure of the psychological adaptation in schizophrenia patients with the first psychotic episode // European Psychiatry. – 2010. – Vol. 25, No. S1. – P. 1144.
14. Antokhin E.Yu. Protect psychological mechanisms of postpsychotic depression in patients at first episode of schizophrenia // Ceska a Slovenska Psychiatrie. – 2012. – Vol. 108, No. 1. – P. 217–218.
15. Grigor`eva E.V. Social`noe funkcionirovanie i kachestvo zhizni bol`ny`x shizofreniej: fokus na paliperidona pal`mitat (klinicheskij` sluchaj) // Obzorenije psixiatrii i medicinskoy`psixologii imeni V.M. Bextereva. – 2017. – № 1. – S. 59–62.
16. Antoxin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E.M., Palaeva R.I. Postpristupnaya depressiya pri pervom e`pizode shizofrenii: issledovanie perfekcionizma // Social`naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2017. – T. 27, № 4. – S. 38–46.
17. Antoxin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E.M., Palaeva R.I. Dissociirovannaya postpristupnaya depressiya pri pervom e`pizode shizofrenii: issledovanie samostigmatizacii // Social`naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2019. – T. 29, № 1. – S. 17–23.
18. Drobizhev M.Yu., Kalinina E.V., Antoxin E.Yu., Sorokina E.Yu. Praktika primeneniya antipsixotikov i korrektorov v psixiatrii. Pervy`e rezul`taty` programmy` ANKORPSI (antipsixotiki i korrektory` v psixiatrii) // Social`naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2015. – T. 25, № 2. – S. 65–77.
19. Sramer J.A., Rosenheck R. Sompliance with medication regimens for mental and physical disorders // Psychiatric Serv. – 1998. – No. 49. – P. 196–201.
20. Oehl M., Hummer M., Fleischhacker W. Compliance with antipsychotic treatment // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – No. 102. – P. 83–86.
21. Daghistani N., Rey J.A. Invega Trinza: The first four-Times-a-Year, Long-Acting Injectable Antipsychotic Agent // P & T. – 2016. – Vol. 41 (4). – P. 222–227.
22. Weiden P.J., Zygmunt A. The road back: working with the severely mentally ill // Medication noncompliance in schizophrenia: part 1. Assessment // J Pract Psychiatry Behav Health. – 1997. – P. 106–110.
23. Mosolov S.N., Czukarzi E`E` , Kapiletti S.G. Antipsixoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchny`x`dannyy`x`k klinicheskim rekomendacijam // Biologicheskije metody`terapii psixicheskix`rasstrojstv. Dokazatel`naya medicina – klinicheskoy`praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social`no-politicheskaya my`sl` , 2012. – S. 11–61.
24. Oleneva E.V., Ry`vkin P.V., Lady`zhenskij`M.Ya. Populyacionnoe farmakokineticheskoe modelirovanie kak obosnovanie osobennostej prakticheskogo primeneniya in`ekcij paliperidona pal`mitata trexmesyachnogo dejstviya // Sovremennaya terapiya psixicheskix`rasstrojstv. – 2017. – № 2. – C. 15–24.
25. Olanugi A.T., Clark S.R., Baune B.T. Long-acting atypical antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analyses of effects on functional outcome // Aust N Z J Psychiatry. – 2019. – Apr 8:4867419837358. – Available at: <https://doi.org/10.1177/0004867419837358> (accesses 12 May 2019).
26. Antoxin E.Yu., Budza V.G., Belova O.S., Palyaeva S.V., Kryukova E.M. Paliperidon (invega) v terapii shizoafektivnogo psixozu u podrostka (klinicheskij` sluchaj) // Sovremennaya terapiya psixicheskix`rasstrojstv. – 2018. – № 3. – S. 45–48.
27. Bekker R.A., By`kov Yu.V. Prolongirovanny`e antipsixotiki kompanii`«Yanssen» v istoricheskom razreze: proshloe, nastoyashhee, budushhee // Psixiatriya i psixofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2017. – № 6. – S. 18–27.
28. Awouters F.H., Lewi P.J. Forty years of antipsychotic drug research – from haloperidol to paliperidone – with Dr. Paul Janssen // Arzneimittel für Schung. – 2007. – No. 57 (10). – S. 625–632.
29. Stahl S.M., Muntner N. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. – 4th ed. – Cambridge University Press, 2013.
30. Pandina G.J., Lindenmayer J.P., Lull J. et al. a randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // J Clin Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 235–244.
31. Retyunskij`K.Yu. Osobennosti farmakokinetiki paliperidona i ego prolongirovannoj`in`ekcionnoj`formy` paliperidona pal`mitata // Sovremennaya terapiya psixicheskix`rasstrojstv. – 2012. – № 2. – S. 25–32.

32. Оленева Е.В., Капилетти С.Г., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я. Рисполепт конста – 10 лет применения в России: некоторые итоги // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 1. – С. 10–24.
32. Oleneva E.V., Kapiletti S.G., Ry`vkin P.V., Lady`zhenskij M.Ya. Rispolept konsta – 10 let primeneniya v Rossii: nekotory`e itogi // Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv. – 2015. – № 1. – S. 10–24.
33. Козлов Я.С., Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Палаева С.В. Палиперидона пальмитат в терапии первого эпизода параноидной шизофрении (клинический случай) // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 2. – С. 35–40.
33. Kozlov Ya.S., Antoxin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E.M., Palyaeva S.V. Paliperidona pal`mitat v terapii pervogo e`pizoda paranoidnoj shizofrenii (klinicheskij sluchaj) // Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv. – 2018. – № 2. – S. 35–40.

Experience with Paliperidone Palmitate in the Treatment of the First Episode of Schizophrenia (Clinical Case)

N.M. Bakunovich, E.Yu. Antokhin, R.I. Palaeva, E.M. Kryukova, S.V. Palyaeva

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Orenburg Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 1, Orenburg, Russia

SUMMARY:

The publication presents a clinical case of a patient with the first psychotic episode. The debut is mainly represented by neurosis-like disorders that developed 3 years before the appearance of Kandinsky-Clerambo syndrome in the structure of the disease, resistant to treatment with an atypical antipsychotic and antidepressant combination. Aspects of the medicinal pathomorphosis of schizophrenia leading to the protracted initial period of the disease are analyzed. Therapy with risperidone and paroxetine did not lead to a proper reduction of sensory delusional experiences. A change of risperidone for paliperidone palmitate injections contributed to the formation of stable remission and the restoration of social functioning.

KEY WORDS: clinical case, paliperidone palmitate, first episode of schizophrenia

CONTACT: antioh73@yandex.ru

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

Эквивалентные дозировки антипсихотических препаратов

О.В. Филилеева¹, С.Н. Мосолов²

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 имени П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

В клинической практике, а также при проведении исследований и мета-анализов уже давно возникла необходимость в достоверных оценках эквивалентных дозировок антипсихотических препаратов. В соответствии с концепцией хлорпромазиновых эквивалентов, все антипсихотики являются взаимозаменяемыми в соответствии с их эквивалентными дозировками. В последних обзорах были заново посчитаны минимальные эффективные дозировки большинства существующих антипсихотических препаратов второго поколения (АВП), приведены оланзапиновые эквиваленты, а также еще раз пересчитаны хлорпромазиновые эквиваленты всех доступных лекарственных форм. На основании анализа литературы получены следующие минимальные эффективные дозировки АВП и их оланзапиновые эквиваленты: арипипразол – 10 мг/1,33; азенапин – 10 мг/1,33; клозапин – 300 мг/40; галоперидол – 4 мг/0,53; илоперидон – 8 мг/1,07; лurasидон – 40 мг/5,33; оланзапин – 7,5 мг/1; палиперидон – 3 мг/0,4; кветиапин – 150 мг/20; рисперидон – 2 мг/0,27; сертиндол – 12 мг/1,6; zipрасидон – 40 мг/5,33. В результате трех статистических анализов (метода средневзвешенных соотношений, прямых и непрямых соотношений) определены следующие эквивалентные дозировки 1 мг/сут оланзапина: амисульприд 38,3 мг/сут, арипипразол 1,4 мг/сут, азенапин 0,9 мг/сут, хлорпромазин 38,9 мг/сут, клозапин 30,6 мг/сут, галоперидол 0,7 мг/сут, кветиапин 32,3 мг/сут, рисперидон 0,4 мг/сут, сертиндол 1,1 мг/сут, zipрасидон 7,9 мг/сут. Расчитаны оланзапиновые эквиваленты (1 мг/сут) для антипсихотиков первого поколения: хлорпромазин 38,9 мг/сут, хлорпро-тиксен 17,1 мг/сут, флуфеназин 0,5 мг/сут, галоперидол 0,6 мг/сут, перфеназин 3,5 мг/сут, тиоридазин 37,1 мг/сут, трифлуоперазин 1,1 мг/сут. В настоящее время концепция эквивалентных дозировок включает ряд методик со своими преимуществами и недостатками и не учитывает различия в эффективности и переносимости антипсихотиков, а также направленности их действия. Необходимы дальнейшие исследования, в которых метод сравнения антипсихотических препаратов будет усовершенствован и экстраполирован на парентеральные формы введения. Кроме того, в оценку необходимо включить не только пациентов с острым приступом, но и другие группы больных шизофренией (с преобладанием негативной симптоматики, резистентные к терапии, в медикаментозной ремиссии, с первым эпизодом, подростки и пожилые).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики, эквивалентные дозировки, хлорпромазиновые эквиваленты, оланзапиновые эквиваленты

КОНТАКТ: profmosolov@mail.ru

Список сокращений:

АВП – антипсихотики второго поколения
АПП – антипсихотики первого поколения
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
ОСД – определенная суточная дозировка
BNF – Британский национальный формуляр
PANSS – Шкала позитивных или негативных синдромов
BPRS – Краткая психиатрическая оценочная шкала
CATIE – Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness study (Клиническое исследование эффективности применения антипсихотических препаратов)

ICSAD – Международное консенсусное исследование по дозировкам антипсихотических препаратов

В клинической практике, а также при проведении исследований и мета-анализов уже давно назрела необходимость в корректном сравнении различных антипсихотических препаратов. Такая информация нужна врачам, работающим в стационарах и полустационарах, в ситуациях замены или комбинирования антипсихотических препаратов, полученные оценки необходимы ученым для разработки дизайна исследований, в которых проводится сравнение антипсихотических средств, а также во всех случаях, когда требуется корректное сравнение антипсихотических препаратов для вычисления затрат на лечение, при составлении клинических рекомендаций и алгоритмов [1–7].

Впервые данный вопрос был поднят в работе Davis с соавт. в 1974 г. [8]. Автор проанализировал

все РКИ с фиксированной дозировкой и вычислил средние дозировки антипсихотиков, эквивалентные хлорпромазину (впоследствии такие эквиваленты получили название хлорпромазиновых). Эта методика долгие годы служила основанием для пересчета и подбора эквивалентных дозировок антипсихотических средств, она вошла в основные руководства и формуляры по психофармакотерапии, в том числе в нашей стране [9–14].

В соответствии с концепцией хлорпромазиновых эквивалентов, которые в целом соответствуют силе связывания препарата с D₂-рецепторами, все антипсихотики являются взаимозаменяемыми в соответствии с их эквивалентными дозировками [8–12] и делятся на низкопотентные, требующие применения высоких доз и имеющие маленький хлорпромазиновый эквивалент (к ним относятся преимущественно седативные нейролептики), и высокопотентные, при применении которых аналогичный антипсихотический эффект достигается с использованием более низких дозировок. В эту группу попадают преимущественно мощные, инцизивные антипсихотики, имеющие соответственно высокий хлорпромазиновый эквивалент и способные предотвращать прогрессирование шизофренического процесса [11, 15–17]. В продолжение традиции Davis был предложен еще ряд методов сравнения дозировок антипсихотических препаратов – метод дозозависимых кривых для определения дозировки, близкой к максимальной [18]; методы, основанные на максимальных лицензированных дозировках различных препаратов [19, 20]; концепция определенных суточных доз ВОЗ [21];

разнообразные экспертные методы консенсусной оценки [22–24]. При оценке эквивалентности дозировок в качестве важного параметра предлагается учитывать также переносимость эффективных дозировок.

Оценку эффективности или терапевтической эквивалентности осложняет отсутствие установленных универсальных пороговых критериев редукции симптомов при проведении лекарственной терапии. Несмотря на то, что 20%-ная редукция симптомов по общему баллу шкалы PANSS [25] широко применяется для регистрации клинического эффекта в научных исследованиях, данный показатель эквивалентен только «минимальному улучшению» по шкале общего клинического впечатления (CGI) [26]. Для больных с обострением психотической симптоматики в РКИ часто в качестве адекватного порога клинического ответа на препарат используют 50%-ную редукцию балла по шкале PANSS [27, 28]. Применяют и другие различные способы оценки терапевтической эффективности [29, 30], что определяет широкую вариативность значений соотношения доза – ответ [31]. Более адекватной оценкой для установления эквивалентных дозировок, по-видимому, могло бы служить достижение клинической ремиссии, критерии которой в отношении шизофрении разработаны недостаточно [32, 33], или комплексное понятие эффективности (результативности) терапии, включающее оценку функционирования больных и качества их жизни с учетом переносимости терапии [33].

В настоящее время существует ряд методов определения эквивалентных дозировок:

- 1) методы расчета эквивалентов:
 - а) применяющие хлорпромазиновые эквиваленты [8, 24, 34];
 - б) использующие максимальные дозировки [18, 19, 35];
 - в) использующие ОСД [21];
 - г) использующие минимальные эффективные дозировки [1];
 - д) применяющие средневзвешенные дозировки [2];
- 2) метод экспертных соглашений (консенсусных оценок) [22, 23, 36, 37].

Сравнительная характеристика методов определения эквивалентов приведена в табл. 1.

В 2003 г. классический метод Davis [8] впервые был экстраполирован на АВП [34] – (методика, наиболее часто применяющаяся в настоящее время за рубежом). Авторы проанализировали данные РКИ с фиксированной дозировкой по пяти АВП, доступным на тот момент, и идентифицировали их минимальные эффективные дозировки. Минимальная эффективная доза устанавливалась как низшая доза, превосходящая плацебо по основной оценке эффективности (общий балл BPRS либо PANSS). По результатам исследования минимальные эффективные дозировки составили: для рисперидона – 4 мг/сут, для оланзапина – 10 мг/сут, для кветиапина – 150 мг/сут, для zipрасидона – 120 мг/сут, для арипипразола – 15 мг/сут и для галоперидола – 4 мг/сут. Установленные минимальные эффективные дозы были приведены к хлорпромазиновому эквиваленту следующим образом: сначала были опре-

делены эквивалентные дозировки по галоперидолу, а затем эквиваленты по галоперидолу были переведены в эквивалентные дозировки по хлорпромазину с применением общего правила: 2 мг/сут галоперидола соответствуют 100 мг/сут хлорпромазина. Выявленные дозировки, эквивалентные 100 мг/сут хлорпромазина, составили: галоперидол – 2 мг, рисперидон – 2 мг, оланзапин – 5 мг, кветиапин – 75 мг, zipрасидон – 60 мг и арипипразол – 7,5 мг.

Важное ограничение предложенного метода заключалось в его зависимости от РКИ с фиксированной дозировкой для установления подтвержденной минимальной эффективной дозы, которая являлась базой для установления эквивалентов. Иногда в РКИ низкие дозировки, являющиеся промежуточными между неэффективными и минимально эффективными, в клинической практике могут быть достаточно эффективными. Однако с учетом того, что такие дозировки не были исследованы с применением методов доказательной медицины, их нельзя использовать в установлении эквивалентных дозировок.

Предложенные в обзоре Woods [34] эквиваленты основывались на небольшом объеме исследований, например, на плацебо-контролируемом исследовании с фиксированной дозировкой по галоперидолу [38] с пересчетом эквивалентов галоперидола в эквиваленты по хлорпромазину. Аналогично этой стратегии, данные по рисперидону, оланзапину, кветиапину, zipрасидону и арипипразолу также были получены на основе небольшого числа исследований. Минимальные эффективные дозы были определены только в одном из двух исследований для каждого препарата. Достоверность в показателях подтвержденной минимальной эффективной дозы подкреплялась, по мнению авторов, данными о том, что воздействие дозировок, меньших, чем подтвержденные минимальные эффективные дозы (рисперидон – 2 мг/сут, оланзапин – 1 мг/сут и приблизительно 6,6 мг/сут, кветиапин – 75 мг/сут, zipрасидон – 40 и 80 мг/сут, арипипразол – 2 и 10 мг/сут), не отличаются от воздействия плацебо в 9 из 11 сравнительных исследований. Однако воздействие средних дозировок, таких как 3 мг/сут рисперидона или 8 мг/сут оланзапина, не было исследовано. Другим ограничением предложенного метода является тот факт, что соответствие показателей эквивалентности по одному из пунктов в диапазоне дозировок необязательно определяет аналогичную эквивалентность для больших дозировок. Расчет эквивалентности основывается на кривых дозозависимых ответов с использованием данных по всем исследованным дозировкам, однако к этому подходу следует применить допущение, что порядок соотношения дозы и эффекта для разных лекарственных препаратов будет идентичным. Авторы считали, что в качестве альтернативы предложенному методу с фиксированными дозировками можно выбирать повторение метода с гибкими дозировками, применявшегося в ранее упоминаемых классических работах Davis [8]. При этом метод гибких дозировок может дать необъективную оценку терапевтической эквивалентности.

В 2014 г. Leucht с соавт. [1] опубликовали обзор по всем существующим методам сравнения дозировок

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов расчета эквивалентов [1–3]

Параметр сравнения	Хлорпромазиновые эквиваленты			Максимальные дозировки	
	Оригинальный метод	Метод, адаптированный для АВП	Линейные сравнения	Близко к эффективным	Лицензированные
Метод эквивалентной дозировки					
Класс антипсихотических препаратов	АПП	АВП	АВП	АПП и АВП	АПП и АВП
Работа	[8]	[34]	[23]	[18]	[19, 35]
Методология	Идентифицированы сходно эффективные препараты. Соотношения оценивались для хлорпромазина 100 мг	Минимальные эффективные дозировки (минимальная доза, превосходящая плацебо) сходно эффективных препаратов. Галоперидоловые эквиваленты конвертированы в хлорпромазиновые эквиваленты	Кoeffициенты регрессии для эквивалентов галоперидола 2 мг и хлорпромазина 100 мг	Конструирование дозозависимых кривых. Близкая к эффективной максимальная дозировка, вызывающая клинический эффект с минимальными побочными эффектами	Назначенная дозировка делилась на максимальную лицензированную дозировку и конвертировалась в проценты
Источник данных	РКИ с гибкими дозировками, в которых сравнивается хлорпромазин с АВП	Исследования с фиксированными дозировками	Консенсусные оценки	РКИ	Максимальные суточные дозировки, основанные на данных лицензий
Число антипсихотических препаратов	15	6	14	19	18
Число проанализированных исследований	238	633	57	127	3
Ключевые ограничения	Нет стандартизованного измерения эффективности в источниках	Несогласованность минимальных эффективных дозировок галоперидола и хлорпромазина	Изначально допущена линейность эквивалентности дозировок	Неадекватные данные для конструирования дозозависимых кривых	Максимальная дозировка основана преимущественно на переносимости, а не на эффективности
	ОСД		Метод минимальных эффективных доз	Классический метод средневзвешенных дозировок	
Метод эквивалентной дозировки	–	–	Минимальные эффективные дозировки	Средневзвешенные дозировки	
Класс антипсихотических препаратов	АПП и АВП	АВП и АПП	АВП	АВП и АПП	
Работа	[21]	[3]	[1]	[2]	
Методология	Допущенная средняя суточная профилактическая дозировка конкретного препарата	ОСД, представленные ВОЗ, сравнивались с методом минимальной эффективной дозировки и классическим методом средней дозировки, консенсусным методом	Минимальная эффективная дозировка препарата, превосходящая плацебо в двух исследованиях	Соотношения средних дозировок (средневзвешенные соотношения), полученные в исследованиях	
Источник данных	Выбор средней дозировки для конкретного препарата	Дозировки, представленные ВОЗ (2012), результаты исследований Leucht et al. (2014, 2015)	РКИ с фиксированными диапазонами дозировок, «неэффективными» дозировками	РКИ с гибкими дозировками	
Число антипсихотических препаратов	56	57	14	14	
Ключевые ограничения	Нет данных о терапевтической эффективности, метод только технически измеряет прием препарата	Изначально не разрабатывались для оценки эквивалентных дозировок, могут применяться как эквивалентные, если нет данных других исследований	Может применяться только у пациентов с острым приступом/обострением шизофрении	Не исследовались данные с фиксированными дозировками из-за малой доступности соответствующих исследований	

антипсихотиков и предложили собственную концепцию, в которой была усовершенствована методика Woods [34] и были дополнительно рассмотрены восемь АВП. Представлен оригинальный метод оценки минимальных эффективных дозировок, который имеет свои преимущества и ограничения [1]. В отличие от метода Woods [34] были рассчитаны оланзапиновые эквиваленты, потому что минимальная эффективная дозировка галоперидола, по мнению авторов, точно неизвестна. Для удобства ссылок они представили галоперидоловые и рисперидоновые эквиваленты. Продолжая традицию Woods, авторы не стали исследовать минимальную эффективную дозировку хлорпромазина, поскольку литература по хлорпромазину практически полностью состоит из устаревших исследований с недостаточными выборками больных [39], которые отличаются по методологической точности от большинства исследований АВП. В отличие от Woods, авторы включили РКИ, где применялись дозировки лекарств, которые, как предполагалось, были неэффективными (например, оланзапин 1 мг/сут), а также исследования, в которых применялись фиксированные дозировки или «диапазон фиксированных дозировок». Для последних авторы изначально сделали допущение, что эффективным был высший лимит в интервале дозировок. В мета-анализе оценивали галоперидол и АВП (амисульприд, арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, луразидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, сертиндол, зипрасидон и зотепин) у взрослых больных с обострениями шизофрении или шизоаффективного психоза. Из анализа исключили исследования у подростков, пожилых больных, пациентов с первым эпизодом, больных с медикаментозной ремиссией (преимущественно длительные исследования профилактики рецидивов), пациентов с преобладанием негативной симптоматики и пациентов с терапевтической резистентностью

(исключая клозапин, который лицензирован для лечения резистентности), поскольку в этих популяциях могли потребоваться другие дозировки. Поэтому результаты этого исследования не могут быть экстраполированы для вышеуказанных категорий больных. В общей сложности было изучено 73 исследования и получены минимальные эффективные дозировки АВП, а также их оланзапиновые эквиваленты (дозировки, эквивалентные оланзапину 1 мг/сут), которые представлены в табл. 2.

В 2015 г. Leucht с соавт. [2] представили классический метод средневзвешенных дозировок, прямых и не прямых соотношений, в соответствии с которым пересчитали оланзапиновые эквиваленты как для АВП, так и для АПП, учитывавшихся в оригинальной работе Davis [8]. Авторы выявили все РКИ с гибкими дозировками по АВП, хлорпромазину и галоперидолу у пациентов с острым приступом шизофрении. В обзор было включено 75 исследований с 16 555 участниками. В анализ включались только те исследования, в которых допускалось использование как самой маленькой, так и самой большой дозировок, что было определено целевым диапазоном дозировки для конкретного препарата. Целевые диапазоны суточных дозировок были получены из работы ICSAD [23] и составили: амисульприд – 400–800 мг, арипипразол – 15–30 мг, хлорпромазин – 300–600 мг, клозапин – 200–500 мг, галоперидол – 5–10 мг, оланзапин – 10–20 мг, палиперидон – 6–9 мг, рисперидон – 4–6 мг, сертиндол – 12–20 мг, зипрасидон – 120–160 мг, зотепин – 100–300 мг, кветиапин – 400–750 мг, азенапин – 10–20 мг, луразидон – 40–120 мг, илоперидон – 12–24 мг. В изученных исследованиях врачи устанавливали индивидуальную дозировку конкретным больным по их клинической реакции, не зная, какое лекарство было на самом деле назначено. Полученные в результате исследования средние дозировки считались

Таблица 2. Минимальные эффективные и эквивалентные дозировки АВП [1]

Препарат	Минимальная эффективная дозировка	Дозировки, эквивалентные оланзапину 1 мг	Дозировки, эквивалентные рисперидону 1 мг	Дозировки, эквивалентные галоперидолу 1 мг	Дозировки, эквивалентные хлорпромазину 100 мг
Арипипразол	10	1,33 (1)	5 (2,5)	2,5 (2,2)	4 (3,6)
Азенапин	10	1,33 (1)	5 (2,5)	2,5 (2,2)	4 (3,6)
Клозапин	300?	40 (30)	150 (75)	75 (67)	120 (107)
Галоперидол	4 (4,5)	0,53 (0,45)	2 (1,13)	1	1,6
Луразидон	40	5,33 (4)	20 (10)	10 (8,9)	16 (14,2)
Оланзапин	7,5 (10)	1	3,75 (2,5)	1,88 (2,2)	3 (3,6)
Палиперидон	3 (6)	0,4 (0,6)	1,5 (1,5)	0,75 (1,3)	1,2 (2,1)
Кветиапин	150 (250)	20 (25)	75 (62,5)	37,5 (55,6)	60 (88,9)
Рисперидон	2 (4)	0,27 (0,4)	1	0,5 (0,9)	0,8 (1,4)
Сертиндол	12 (16)	1,60 (1,6)	6 (4)	3 (3,6)	4,8 (5,7)
Зипрасидон	40 (80)	5,33 (8)	20 (20)	10 (17,8)	16 (28,4)

Примечание. В скобках указаны эквиваленты с учетом анализа чувствительности.

Таблица 3. Методы расчета оланзапиновых эквивалентов [2]

Дозировки, эквивалентные оланзапину 1 мг/сут							
Препарат	n	Средневзвешенные (SD)	Прямые соотношения (SD)	Непрямые соотношения (SD)	Метод минимальных эффективных дозировок	Консенсусный метод, предложенный Andreasen et al. [26]	Метод соглашения, предложенный Gardner et al. [27]
Амисульприд	390	38,33 (8,76)	38,17 (1,61)	31,41 (7,01)	п.а.	п.а.	34,48
Арипипразол	1013	1,41 (0,3)	1,33 (0,2)	1,26 (0,25)	1,33	1,34	1,49
Азенапин	913	0,89 (п.а.)	0,99 (п.а.)	0,99 (п.а.)	1,33	п.а.	п.а.
Клозапин	88	30,62 (18,64)	п.а.	39,96 (п.а.)	40	22,8	20
Хлорпромазин	451	38,88 (16,9)	п.а.	28,77 (8,38)	п.а.	21,31	30,3
Галоперидол	1953	0,74 (0,22)	0,89 (0,02)	0,76 (0,25)	0,53	0,39	0,5
Луразидон	п.а.	п.а.	п.а.	п.а.	5,33	п.а.	п.а.
Оланзапин	4341	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Палиперидон	п.а.	п.а.	п.а.	п.а.	0,4	п.а.	0,45
Кветиапин	1261	32,27 (7,4)	27,64 (2,04)	31,84 (6,97)	20	29,97	37,04
Рисперидон	1623	0,38 (0,12)	0,27 (0,1)	0,27 (0,1)	0,27	0,28	0,3
Сертиндол	314	1,08 (0,2)	1,06 (п.а.)	0,94 (0,29)	1,6	п.а.	1,0
Зипрасидон	1071	7,92 (1,56)	6,48 (0,97)	6,67 (1,12)	5,33	10,48	8,0

Примечание: n – число участников в анализе средневзвешенных дозировок; п.а. – не применимо.

оптимальными для соответствующих больных и могли использоваться для подсчета эквивалентных дозировок у различных препаратов. Авторы заново рассчитали оланзапиновые эквиваленты, поскольку именно для оланзапина было доступно большинство исследований с гибкими дозировками и широкими диапазонами. В проведенном анализе учитывались только исследования, в которых препарат прямо сравнивался с оланзапином (метод «прямых соотношений»). Если требовалось конвертировать амисульприд в оланзапиновый эквивалент, могли

использоваться не только исследования, в которых напрямую сравнивались амисульприд с оланзапином, но также и исследования, в которых сравнивались амисульприд с другим антипсихотиком, переведенным в оланзапиновый эквивалент (метод «непрямых соотношений») [2]. Результаты исследования приведены в табл. 3.

Авторы определили оланзапиновый эквивалент хлорпромазина, полученный методом средневзвешенных дозировок, и хлорпромазиновые эквивалентные дозировки для АПП, которые приведены в табл. 4.

Число исследований и пациентов, доступных для анализа по каждому антипсихотическому препарату, сильно различается. Например, для оланзапина были доступны данные нескольких тысяч больных, в то время как по клозапину – только 60 больных. Основной анализ «средневзвешенная дозировка» имел ряд достоинств, поскольку он включал данные из всех исследований с гибкими дозировками, а в анализе «прямых соотношений» изначально определялись соотношения дозировок для каждого конкретного исследования и использовались только сравнения с оланзапином.

В 2016 г. Leucht с соавт. провели оценку эквивалентных дозировок для всех доступных лекарственных форм (таблетированных, парентеральных короткого и пролонгированного действия) – 57 АПП и АВП [3]. Было показано, что дозировки, посчитанные разными методами, в целом сравнимы (хотя и с исключениями). В табл. 5 представлены данные по суточным дозировкам ВОЗ, исследованиям Leucht в 2014–2015 гг., а также данные метода консенсусной экспертной оценки (Gardner et al., 2010) [1–3, 23].

Таблица 4. Оланзапиновые эквиваленты для АПП

Препарат	Дозировка, эквивалентная хлорпромазину 100 мг*	Дозировка, эквивалентная оланзапину 1 мг
Хлорпромазин	100	38,9
Хлорпротиксен	43,9	17,1
Флуфеназин	1,2	0,5
Галоперидол	1,6	0,6
Перфеназин	8,9	3,5
Тиоридазин	95,3	37,1
Трифлуоперазин	2,8	1,1

* Представлены дозировки, эквивалентные 100 мг/сут хлорпромазина в соответствии с публикацией Davis [8].

** Представлены оланзапиновые эквиваленты, полученные путем оценки соотношения эквивалентности между оланзапином и хлорпромазином: 1 мг оланзапина = 38,9 мг хлорпромазина или 100 мг хлорпромазина = 2,572 мг оланзапина

Таблица 5. Сравнительная оценка оланзапиновых эквивалентов по данным различных методик [3]

Препарат	ОСД		Оланзапиновые эквиваленты (соответствующие оланзапину 1 мг/сут)				
	Таблетированная форма	Парентеральная форма короткая/пролонгированная	Метод ОСД таблетированная форма	Метод ОСД Парентеральная форма короткая/пролонгированная	Метод минимальных эффективных дозировок	Классический метод средневзвешенных дозировок	Консенсусный метод Gardner et al. (23)
Амисульприд	400	-/-	40	-/-	-	38,33	34,48
Арипипразол	15	15/-	1,5	1,5/-	1,33	1,41	1,49
Азенапин	20	-/-	2	-/-	1,33	0,89	
Хлорпромазин	300	100/-	30	10/-	-	38,88	30,3
Хлорпротиксен	300	50/-	30	5/-	-	-	25
Клозапин	300	300/-	30	30/	40	30,62	20
Флупентиксол	6	-/4	0,6	-/0,4	-	-	0,5
Флуфеназин	10	-/1	1	-/0,1	-	-	0,6
Галоперидол	8	8/3,3	0,8	0,8/0,33	0,53	0,74	0,5
Левомепромазин	300	100/-	30	10/-	-	-	20
Луразидон	60	-/-	6	-/-	5,33	-	-
Оланзапин	10	10/10	1	1/1	1	1	1,00
Палиперидон	6	-/2,5	0,6	-/0,25	0,4	-	0,45
Перициазин	50	20/-	5	2/-	-	-	2,50
Перфеназин	30	10/7,0	3	1/0,7	-	-	1,49
Промазин	300	100/-	30	10	-	-	-
Кветиапин	400	-/-	40	-/-	20	32,27	37,04
Рисперидон	5	-/2,7	0,5	/0,27	0,27	0,38	0,3
Сертиндол	16	-/-	1,6	-/-	1,6	1,08	1,00
Суплеприд	800	800	80	80	-	-	40,0
Тиоридазин	300	-/-	30	-/-	-	-	25,0
Тиаприд	400	400	40	40	-	-	

Обсуждение

Методика хлорпромазиновых эквивалентов, начиная с 70-х годов XX в., долгие годы служила основой для пересчета и подбора эквивалентных дозировок антипсихотических средств и, несмотря на изначально существующие ограничения, вошла в основные руководства и формуляры по психофармакотерапии, в том числе в нашей стране [8–13]. В процессе дальнейшей разработки данной методики проводились многочисленные исследования и мета-анализы, в результате которых появились и другие методы расчета эквивалентов. В настоящее время концепция эквивалентных дозировок является комплексной, учитывающей ряд методик, которые, в свою очередь, имеют как преимущества, так и недостатки. Основным недостатком всей концепции является изначальное допущение, что антипсихотики взаимозаменяемы в соответствии с их эквивалентными дозировками, хотя совершенно очевидно, что нейрхимический профиль, включая основной механизм антипсихотического действия (антагонизм к D₂-рецепторам) препаратов, достаточно разнообразен и, следовательно, клинический антипсихотический эффект не может полностью исчерпываться только

параметрами применяемой дозы [9, 10, 40–42]. Важным ограничением всех существующих в настоящий момент методик является отсутствие исследований на специфических популяциях пациентов – (больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики, резистентных к терапии, в медикаментозной ремиссии, с первым эпизодом, подростков и пожилых). Немаловажным является допущение и о линейности взаимоотношения между дозировками. Например, считается, что увеличение вдвое дозы рисперидона – то же самое, что увеличение вдвое дозировки кветиапина. Однако дозозависимые кривые ответа каждого конкретного препарата обычно сигмоидальны [18, 41], т.е. после определенного порога более высокие дозировки приводят к увеличению числа побочных эффектов, но не к увеличению эффективности [18, 42]. Таким образом, утверждение, что удвоение дозировки рисперидона – то же самое, что удвоение дозировки кветиапина, справедливо только для линейной части дозозависимых кривых, до тех пор пока они не достигнут плато [18, 41].

В классической методике Davis [8] средние дозировки, полученные в клинических исследованиях, зависели от predeterminedного диапазона дозировок, внутри которого была возможна титрация

дозы. Примером является исследование CATIE [43], где использовались следующие препараты в четырех конкретных дозировках: оланзапин 7, 5; 15; 22,5 или 30 мг/сут; кветиапин 200; 400; 600; 800 мг/сут; рисперидон 1,5; 3; 4,5; 6 мг/сут; ziprasidon 40; 80; 120; 160 мг/сут; перфеназин 8; 16; 24; 32 мг/сут. При этом средние дозировки каждого препарата получились ниже третьей ступени дозировки (оланзапин 20,1 мг/сут, кветиапин 543,4 мг/сут, рисперидон 3,9 мг/сут, ziprasidon 112,8 мг/сут, перфеназин 20,8 мг/сут). Выбор всех диапазонов дозировок был основан на рекомендациях производителей лекарственных препаратов, но в процессе исследования стало очевидным, что средняя дозировка рисперидона была занижена, а оланзапина – несколько завышена. В том же исследовании нижний диапазон дозировки галоперидола (кроме небольшого числа исключений) начинался только с 4–5 мг/сут, хотя, не исключено, что для многих больных достаточны и более низкие дозы.

В одном из последних мета-анализов Leucht et al. (2013) приведены данные о существовании различий между эффективностью АВП, а также о выраженности их побочных эффектов (в частности, увеличение пролактина, изменение веса и влияния на интервал QT) [44]. Попытка учесть эти факторы была предпринята в работе Davis и Chen [18] при анализе исследований, направленных на поиск средних эффективных доз (ЭД50) или эффективных дозировок, близких к максимальным (ЭД95). Однако авторам не хватило качественных и сопоставимых исследований по поиску дозировки одного и того же препарата.

Экспертные методы консенсусных оценок [22–24] не отвечают современным требованиям доказательной медицины. Возможно, они более уместны для получения целевого/оптимального диапазона дозировок, чем для подсчета эквивалентных дозировок.

Это также справедливо и для нескольких обзоров Cochrane, в которых предпринята попытка выявить оптимальные дозировки антипсихотических препаратов путем мета-анализа их эффективности и побочных эффектов. Поскольку в приведенных исследованиях нет соответствующего дизайна для того, чтобы найти эквивалентные дозировки [45], в них скорее сравнивается эффективность и переносимость для определения оптимальной дозировки каждого препарата.

Концепция определенных суточных дозировок ВОЗ была разработана преимущественно для технического измерения периода полувыведения препарата, а не для определения эквивалентных дозировок [21, 46]. Определенные суточные дозировки – это «общепринятые средние профилактические дозировки» у взрослых пациентов [21, 46].

«Максимум лицензированные методики» [19, 20] выражают дозировки как процент максимума лицензированной дозы данного лекарства. Например, согласно BNF [47], максимальная дозировка хлорпромазина – 1000 мг/сут – соответствует 100%. Очевидно, что возможность использования данного метода для определения эквивалентных дозировок зависит от исходного допущения, что максимальные лицензированные дозировки соответствуют максимальным эффективным дозировкам. Так, в резюме производственных характеристик рисперидона указано, что эффективные диапазоны дозировок варьируются от 4 до 16 мг, но последующие клинические исследования показали, что дозы свыше 6–8 мг/сут связаны исключительно с увеличением побочных эффектов и не повышают эффективность препарата [48–50].

В настоящее время концепция эквивалентных дозировок является комплексной, в ней учитывается несколько методик, разработанных при изначальном допущении, что все антипсихотики взаимозаменяемы в соответствии с их эквивалентными дозировками. Все данные для расчета таких эквивалентов получены при изучении исследований пациентов с обострением / острым приступом шизофрении, поэтому использование в клинической практике полученных эквивалентов ограничено. Однако при острой необходимости замены одного антипсихотика другим (например, в случае индивидуальной непереносимости или угрожающих жизни осложнений, таких как агранулоцитоз, увеличение QT(c) свыше 450 мс, ЗНС и т. п.), назначая стартовую дозировку нового препарата (при лечении взрослых пациентов с обострением / острым приступом шизофрении), можно ориентироваться на данные исследований эквивалентов и предполагать подобный эффект в ответ на целевую симптоматику. Необходимы дальнейшие исследования, в которых метод сравнения антипсихотических препаратов будет расширен и усовершенствован с учетом направленности их действия, различий в их эффективности и индивидуальной переносимости (в том числе выраженности побочных эффектов), и в оценку будут включены различные группы пациентов (например, больные шизофренией с преобладанием негативной симптоматики, резистентные к терапии, в медикаментозной ремиссии, с первым эпизодом, подростки и пожилые). Также необходимы исследования, в которых будут адекватно рассчитаны эквивалентные дозировки парентеральных соединений короткого и пролонгированного действия. В идеале данные методики с учетом всех преимуществ и недостатков следует адаптировать и использовать при разработке новых алгоритмов лечения и составлении клинических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40. – P. 314–326.
1. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1397–1402.
2. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42. – P. 90–94.
1. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40. – P. 314–326.
2. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1397–1402.
3. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42. – P. 90–94.

4. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
5. Потапов А.В., Рыжкин П.В., Мосолов С.Н. Стратегии перевода больных на длительную амбулаторную терапию антипсихотическими препаратами пролонгированного действия (на примере инъекционного рisperидона в микросферах) // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 11–18.
6. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. и др. Обновленная редакция 2012 г. по длительной терапии шизофрении и тактике ведения пациентов с индуцированными антипсихотическими препаратами побочными эффектами. Ч. 2 // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № ТВ2. – С. 3–36.
7. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Ч. 1. Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № ТВ1. – С. 3–40.
8. Davis J.M. Dose equivalence of the antipsychotic drugs // J Psychiatr Res. – 1974. – Vol. 11. – P. 65–69.
9. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 242 с.
10. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова. – 2-е изд., испр. и перераб. – М.: БИНОМ, 2004. – 301 с.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – 12-е изд., перераб. и доп. – М.: Человек и лекарство, 2011. – 956 с.
12. Психиатрия: справочник практического врача / под ред. А.Г. Гофмана. – 2-е изд., перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 608 с.
13. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 624 с.
14. Незнанов Н.Г., Мосолов С.Н., Иванов М.В. Психофармакотерапия // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, А.Ю. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 976 с. – С. 820–893.
15. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
16. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: Эко, 2007 (М.: Щербинская типография). – 1003 с.
17. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – 18-е изд., перераб. и доп. – М.: Видокс, 2017. – 847 с.
18. Davis J.M., Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics // J Clin Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 24. – P. 192–208.
19. Milton J., Lawton J., Buckley A. Neuroleptic prescribing practice // Psychiatr Bull. – 1995. – Vol. 19. – P. 575–576.
20. Mace S., Taylor D. A prescription survey of antipsychotic use in England and Wales following the introduction of NICE guidance // Int J Psych Clin Pract. – 2005. – Vol. 9. – P. 124–126.
21. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. – Oslo, Norway: ATC Index with DDDs, 2012.
22. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D. et al. Optimising pharmacologic treatment of psychotic disorders // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 1–100.
23. Gardner D.M., Murphy A.L., O'Donnell H. et al. International consensus study of antipsychotic dosing // Am J Psychiatry. – 2010. – Vol. 167. – P. 686–693.
24. Andreasen N.C., Pressler M., Nopoulos P. et al. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 255–262.
25. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 13 (2). – P. 261–276.
26. Leucht S., Kane J.M., Kissling W. et al. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores // Br J Psychiatry. – 2005. – Vol. 187. – P. 366–371.
27. Leucht S., Kane J.M., Kissling W. et al. What does the PANSS mean? // Schizophr Res. – 2005. – Vol. 79 (2–3). – P. 231–238.
28. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
29. Martin S., Loo H., Peuskens J. et al. A double blind randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months // Curr Med Res Opin. – 2002. – Vol. 18 (6). – P. 355–362.
30. Fleischhacker W.W., McQuade R.D., Marcus R.N. et al. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia // Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 65 (6). – P. 510–517.
31. Citrome L., Reist C., Palmer L. et al. Impact of real-world ziprasidone dosing on treatment discontinuation rates in patients with schizophrenia or bipolar disorder // Schizophr Res. – 2009. – Vol. 115 (2–3). – P. 115–120.
32. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А. и др. Разработка и валидизация стандартизованных критериев терапевтической ремиссии при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 3. – С. 2–6.
33. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Цукарзи Э.Э. Стандартизованные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: методич. указания. – М.: ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, 2017. – 73 с.
34. Woods S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 663–667.
4. Mosolov S.N., Czukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoy terapii shizofrenii // Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
5. Potapov A.V., Ry'vkin P.V., Mosolov S.N. Strategii perevoda bol'ny'x na dlitel'nyu ambulatornyu terapiyu antipsichoticheskimi preparatami prolongirovannogo dejstviya (na primere in'ekcionnogo risperidona v mikroferax) // Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv. – 2014. – № 1. – S. 11–18.
6. Xasan A., Falkai P., Vobrok T. i dr. Obnovlennaya redakciya 2012 g. po dlitel'noj terapii shizofrenii i taktike vedeniya pacientov s inducirovanny'mi antipsichoticheskimi preparatami pobochny'mi e'ffektami. Ch. 2 // Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv. – 2014. – № TV2. – S. 3–36.
7. Xasan A., Falkai P., Vobrok T. i dr. Rukovodstvo po biologicheskoy terapii shizofrenii vseмирnoj federacii obshhestv biologicheskoy psixiatrii (WFSBP). Ch. 1. Obnovlennaya redakciya 2012 g. po terapii ostrogo pristupa shizofrenii i terapevтически rezistentny'x sluchaev // Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv. – 2013. – № TV1. – S. 3–40.
8. Davis J.M. Dose equivalence of the antipsychotic drugs // J Psychiatr Res. – 1974. – Vol. 11. – P. 65–69.
9. Mosolov S.N. Osnovy' psixofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 242 s.
10. Psixofarmakologicheskie i protivoseiznicheskije preparaty, razreshenny'e k primeneniyu v Rossii / pod red. S.N. Mosolova. – 2-e izd., ispr. i pererab. – M.: BINOM, 2004. – 301 s.
11. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvenny'x sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vy'p. IV. – 12-e izd., pererab. i dop. – M.: Chelovek i lekarstvo, 2011. – 956 s.
12. Psixiatriya: spravochnik prakticheskogo vracha / pod red. A.G. Gofmana. – 2-e izd., pererab. – M.: MEDpress-inform, 2010. – 608 s.
13. Psixiatriya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. T.B. Dmitrievoy, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova, V.Ya. Semke, A.S. Tiganova. – M.: GE'OTAR-Media, 2017. – 624 s.
14. Neznanov N.G., Mosolov S.N., Ivanov M.V. Psixofarmakoterapiya // Psixiatriya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, A.Yu. Aleksandrovskogo. – M.: GE'OTAR-Media, 2018. – 976 s. – S. 820–893.
15. Mosolov S.N. Sovremennaya antipsichoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii // Russkij medicinskij zhurnal. – 2004. – T. 12, № 10. – S. 646–652.
16. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvenny'x sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasneceva. – 8-e izd., pererab. i dop. – M.: E'ko, 2007 (M.: Shherbinskaya tipografiya). – 1003 s.
17. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvenny'x sredstv (formulyarnaya sistema). – 18-e izd., pererab. i dop. – M.: Vidoks, 2017. – 847 s.
18. Davis J.M., Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics // J Clin Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 24. – P. 192–208.
19. Milton J., Lawton J., Buckley A. Neuroleptic prescribing practice // Psychiatr Bull. – 1995. – Vol. 19. – P. 575–576.
20. Mace S., Taylor D. A prescription survey of antipsychotic use in England and Wales following the introduction of NICE guidance // Int J Psych Clin Pract. – 2005. – Vol. 9. – P. 124–126.
21. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. – Oslo, Norway: ATC Index with DDDs, 2012.
22. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D. et al. Optimising pharmacologic treatment of psychotic disorders // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 1–100.
23. Gardner D.M., Murphy A.L., O'Donnell H. et al. International consensus study of antipsychotic dosing // Am J Psychiatry. – 2010. – Vol. 167. – P. 686–693.
24. Andreasen N.C., Pressler M., Nopoulos P. et al. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 255–262.
25. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 13 (2). – P. 261–276.
26. Leucht S., Kane J.M., Kissling W. et al. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores // Br J Psychiatry. – 2005. – Vol. 187. – P. 366–371.
27. Leucht S., Kane J.M., Kissling W. et al. What does the PANSS mean? // Schizophr Res. – 2005. – Vol. 79 (2–3). – P. 231–238.
28. Mosolov S.N. Shkaly' psixometricheskoy ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepciya pozitivny'x i negativny'x rasstrojstv. – M.: Novy'j cvet, 2001. – 238 s.
29. Martin S., Loo H., Peuskens J. et al. A double blind randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months // Curr Med Res Opin. – 2002. – Vol. 18 (6). – P. 355–362.
30. Fleischhacker W.W., McQuade R.D., Marcus R.N. et al. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia // Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 65 (6). – P. 510–517.
31. Citrome L., Reist C., Palmer L. et al. Impact of real-world ziprasidone dosing on treatment discontinuation rates in patients with schizophrenia or bipolar disorder // Schizophr Res. – 2009. – Vol. 115 (2–3). – P. 115–120.
32. Mosolov S.N., Potapov A.V., Shafarenko A.A. i dr. Razrabotka i validizaciya standartizirovanny'x kriteriev terapevтической remissii pri shizofrenii // Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv. – 2011. – № 3. – S. 2–6.
33. Mosolov S.N., Potapov A.V., Czukarzi E.E. Standartizirovanny'e kliniko-funkcional'ny'e kriterii terapevтической remissii pri shizofrenii: metodich. ukazaniya. – M.: FGBU «NMIЦPN im. V.P. Serbskogo» MZ RF, 2017. – 73 s.
34. Woods S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 663–667.

35. Yorston G, Pinney A. The use of high dose antipsychotic medication // *Psychiatr Bull.* – 1997. – Vol. 21. – P. 566–569.
36. Buckley P.F. Dosing equivalency of second-generation antipsychotic medications // *J Clin Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 25 (5). – P. 501–502.
37. Simpson G.M., Mahmoud R.A., Lasser R.A. et al. A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67 (8). – P. 1194–1203.
38. Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 782–791.
39. Adams C.E., Awad G., Rathbone J. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – Vol. 2. – 26CD000284.
40. Карпсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004. – 167 с.
41. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
42. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Каплетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике* / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
43. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
44. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382. – P. 951–962.
45. Li C. Xia J., Wang J. Risperidone dose for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 4. – CD007474.
46. Patel M.X., Arista I.A., Taylor M. et al. How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 149 (1–3). – P. 141–148.
47. Committee J.F. British National Formulary, 64 ed. – London, UK: Royal Pharmaceutical Society and BMJ Publishing Group Ltd., 2012.
48. Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 825–835.
49. Chouinard G., Jones B., Remington G. et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13. – P. 25–40.
50. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multinational, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group // *Br J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 166. – P. 712–727.

Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs

О.В. Филилеева¹, С.Н. Мосолов²

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

SUMMARY:

In clinical practice, as well as in conducting research and meta-analysis, there has long been a necessity for reliable estimates of equivalent dosages for antipsychotic drugs. According to the concept of chlorpromazine equivalents, all antipsychotics are interchangeable in accordance with their dose equivalents. In the latest reviews, the minimum effective dosages of most existing second-generation antipsychotics (SGAs) were calculated, olanzapine equivalents were listed, and the chlorpromazine equivalents of all available dosage forms were recalculated. Based on the review of the literature, the minimum effective dosages of SGAs and their olanzapine equivalents amount to: aripiprazole – 10mg/1.33; azenapine – 10 mg / 1.33; clozapine – 300 mg / 40; haloperidol – 4 mg / 0.53; iloperidone – 8 mg / 1.07; lurasidone – 40 mg / 5.33; olanzapine – 7.5 mg / 1; paliperidone – 3 mg / 0.4; quetiapine – 150 mg / 20; risperidone – 2 mg / 0.27; sertindole – 12 mg / 1.6; ziprasidone – 40 mg / 5.33. The following equivalent dosages were obtained using three types of statistical analysis (weighted average ratio method, direct and indirect ratio methods) 1 mg/day olanzapine: amisulpride – 38.3 mg/day, aripiprazole – 1.4 mg/day, azenapine – 0.9 mg/day, chlorpromazine – 38.9 mg/day, clozapine – 30.6 mg/day, haloperidol – 0.7 mg/day, quetiapine – 32.3 mg/day, risperidone – 0.4 mg/day, sertindole – 1.1 mg/day, ziprasidone – 7.9 mg/day. The olanzapine equivalents (1 mg/day) for SGA were calculated, the results amounting to: chlorpromazine – 38.9 mg/day, chlorprothixene – 17.1 mg/day, fluphenazine 0.5 mg/day, haloperidol 0.6 mg/day, perphenazine 3.5 mg/day, thioridazine 37.1 mg/day, trifluoperazine 1.1 mg/day. Currently, the concept of dose equivalents includes a number of methods with their own advantages and disadvantages and does not take into account the differences in the effectiveness of antipsychotics and tolerance for them, as well as their directionality. Further studies are needed, in which the method of comparing antipsychotic drugs will be improved, extrapolated to parenteral compounds, and the assessment will include not only patients with an acute schizophrenia, but other groups of patients with schizophrenia (with a predominance of negative symptoms, those resistant to therapy, in remission, experiencing the first episode, adolescents and the elderly).

KEY WORDS: antipsychotics, dose equivalents, chlorpromazine equivalents, olanzapine equivalents

CONTACT: profmosolov@mail.ru