

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра психиатрии и наркологии

**Е.А. Хмельницкая**

**АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:  
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

Минск, БелМАПО  
2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра психиатрии и наркологии

**Е.А. Хмельницкая**

**АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:  
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере  
дополнительного образования взрослых по профилю образования  
«Здравоохранение»

Минск, БелМАПО  
2020

УДК 616.89-085:615.214(075.9)

ББК 56.14я73

X 65

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 4 от 28.05.2020

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного  
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»  
от 09 июля 2020 года (протокол № 5)

**Автор:**

*Хмельницкая Е.А.*, доцент кафедры психиатрии и наркологии БелМАПО,  
кандидат медицинских наук

**Рецензенты:**

*Александров А.А.*, главный врач УЗ «Минский областной клинический центр  
«Психиатрия-наркология»», кандидат медицинских наук, доцент  
Кафедра психиатрии и медицинской психологии УО «Белорусский  
государственный медицинский университет»

**Хмельницкая Е.А.**

X 65

Антипсихотические препараты: механизмы действия и  
клинические эффекты: учеб.-метод. пособие/ Е.А. Хмельницкая. –  
Минск: БелМАПО, 2020. – 46 с.

ISBN 978-985-584-487-8

Учебно-методическое пособие основано на результатах современных клинических исследований, мета-анализов, систематических обзоров, а также материалах международных клинических рекомендаций и руководств по применению антипсихотических препаратов в лечении пациентов, страдающих шизофренией, аффективными и тревожными расстройствами. В пособии также представлены механизмы действия препаратов, особенности фармакодинамических профилей препаратов различных химических групп.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих образовательные программы переподготовки по специальностям «Психиатрия-наркология», «Психотерапия», а также повышения квалификации врачей-психиатров-наркологов, врачей-психотерапевтов.

УДК 616.89-085:615.214(075.9)

ББК 56.14я73

ISBN 978-985-584-487-8

© Хмельницкая Е.А., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</i>	4
<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	5
МЕХАНИЗМЫ           ДЕЙСТВИЯ           АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	5
КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	8
<i>Химическая классификация</i>	8
<i>Клиническая классификация антипсихотиков</i>	11
<i>Хлорпромазиновый эквивалент</i>	14
КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ	15
<i>Антипсихотическое действие</i>	15
<i>Антидефицитарное действие</i>	17
<i>Противорецидивное действие</i>	18
<i>Прокогнитивное действие</i>	19
<i>Антиманиакальное действие</i>	21
<i>Антидепрессивное действие</i>	23
<i>Нормотимическое действие</i>	27
<i>Противотревожный эффект</i>	32
<i>Снотворный эффект</i>	36
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	38
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	39

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – антипсихотики

АПВП – антипсихотики второго поколения

АППП – антипсихотики первого поколения

БАР – биполярное аффективное расстройство

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГТР – генерализованное тревожное расстройство

КБТ – когнитивно-бихевиоральная терапия

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

ОФК – комбинированный препарат оланзапина и флуоксетина

ПР – паническое расстройство

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина

ХПЭ – хлорпромазиновый эквивалент

ЭПС – экстрапирамидная симптоматика

ВАР – British Association for Psychopharmacology

CANMAT – Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

CATIE – Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness

CUtLASS – Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study

EUFEST – European First Episode Schizophrenia Trial

FDA – Food and Drug Administration

HR – Hazard Ratio

ISBD – International Society for Bipolar Disorders

MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

NNT – the number needed to treat

PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale

RR – Risk Ratio

WFSBP – World Federation of Societies of Biological Psychiatry

## **Введение**

Появление в 1952 году в арсенале психиатров первого антипсихотического препарата хлорпромазина совершило радикальные изменения в лечении шизофрении и других психозов. Антипсихотики (нейролептики) оказались способны достаточно эффективно купировать обострения, что позволило переместить основной объем помощи пациентам из стационарного в амбулаторное звено и способствовало активному развитию процессов деинституционализации. За прошедшие с момента синтеза хлорпромазина десятилетия в практику вошло большое количество других антипсихотиков, появились пролонгированные формы, препараты второго поколения с иными, нежели у хлорпромазина, механизмами действия. Проведено огромное количество исследований эффективности антипсихотических препаратов, у врачей накоплен большой опыт их применения, однако на ряд вопросов об эффектах антипсихотических препаратов в отношении тех или иных симптомов и возможности их применения при различных психических расстройствах, в различных клинических ситуациях ответы до сих пор неоднозначны.

В данном учебно-методическом пособии будут освещены механизмы действия антипсихотических препаратов и их клиническая эффективность в лечении различных доменов симптоматики шизофрении, аффективных (биполярного и большого депрессивного) расстройств, тревожных расстройств и нарушений сна.

## **МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

Антипсихотические препараты реализуют свои эффекты через взаимодействие с рецепторами различных нейромедиаторов. Соответственно профиль терапевтических и побочных эффектов антипсихотиков будет определяться профилем рецепторных взаимодействий и характером этих взаимодействий (агонист, антагонист, частичный агонист). Основной вклад в клинический профиль антипсихотиков вносит взаимодействие с дофаминовыми, серотониновыми, мускариновыми, гистаминовыми и адреналиновыми системами рецепторов.

### ***Дофаминовые рецепторы***

Дофамин – широко представленный в головном мозге нейротрансмиттер, вовлеченный в огромное количество функций, которые реализуются через взаимодействие дофамина с различными подтипами рецепторов. На сегодняшний день выделено как минимум пять подтипов

дофаминовых рецепторов, которые объединены в два семейства: D<sub>2</sub>-подобные (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) и D<sub>1</sub>-подобные (D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>). Все дофаминовые рецепторы метаботропные, связанные с G-белком. Рецепторы D<sub>1</sub>-семейства активируют аденилатциклазу, расположены на постсинаптической мембране; D<sub>2</sub>-подобные рецепторы – ингибируют аденилатциклазу, могут быть пре- и постсинаптическими. Пресинаптические рецепторы регулируют дофаминергическую передачу: при их блокаде усиливается передача дофамина, а при активации снижается. Большинство дофаминовых нейронов в головном мозге локализовано в четырех проводящих системах: мезолимбической, мезокортикальной, нигростриарной и тубероинфундибулярной [2, 63].

Механизм действия всех существующих на сегодняшний день антипсихотических препаратов (АП) базируется на гипотезе о значительной роли дофаминовой дисрегуляции в развитии симптомов шизофрении. В соответствии с этой гипотезой антипсихотическое действие связывается с дофаминовой блокадой, а именно, блокадой постсинаптических D<sub>2</sub>-рецепторов в мезолимбической системе [53].

Мезолимбическая система (проводящий путь) – дофаминергический нервный путь, который связывает вентральную область покрышки среднего мозга и лимбическую систему, в частности, прилежащее ядро и миндалину. Эта проводящая система отвечает за контроль поведения, эмоций, удовольствия, участвует в механизмах памяти, обучения и нейроэндокринной регуляции. Избыточная дофаминергическая активность в этой системе лежит в основе психотических симптомов (бред, галлюцинации, формальные нарушения мышления), с блокадой D<sub>2</sub>-рецепторов в этой области связывают воздействие антипсихотических препаратов на позитивную симптоматику.

Мезокортикальный путь связывает вентральную область покрышки с префронтальной корой и отвечает за когнитивные функции (исполнительские функции), мотивацию, эмоциональное реагирование. С гипофункцией дофаминовой системы в этой области связывают негативные и когнитивные симптомы шизофрении. Блокада D<sub>2</sub>-рецепторов в мезокортикальном проводящем пути может усиливать негативные и когнитивные нарушения, а стимуляция дофаминергической передачи, напротив, снижать эти проявления.

Нигростриарный путь соединяет черную субстанцию и вентральную часть покрышки с полосатым телом. Нигростриарная система отвечает за контроль движений, блокада D<sub>2</sub>-рецепторов в этой области приводит к экстарпирамидной симптоматике (ЭПС).

Тубероинфундибулярный путь, связывающий гипоталамус и гипофиз, контролирует секрецию пролактина, D<sub>2</sub>-блокада в нем отвечает за гиперпролактинемия.

Таким образом, выраженное сродство препарата к дофаминовым D<sub>2</sub>-рецепторам предполагает его эффективность в отношении позитивных симптомов, потенциальную способность ухудшать когнитивные функции и усиливать негативные симптомы, выраженность экстрапирамидной симптоматики и гиперпролактинемии. Нейровизуализационные исследования показали, что для развития антипсихотического эффекта необходима блокада 65-70% D<sub>2</sub>-рецепторов, ЭПС возникают при оккупации 80% рецепторов в стриатуме. При этом некоторые антипсихотики (клозапин, кветиапин) оказывают антипсихотическое действие при гораздо меньшей доле связанных рецепторов [53]. Роль других подтипов дофаминовых рецепторов в развитии тех или иных эффектов антипсихотиков пока неясна, но известно, что некоторые препараты обладают большим сродством к D<sub>4</sub>, чем к D<sub>2</sub>-рецепторам (например, клозапин), обладая при этом выраженным антипсихотическим действием.

### ***Серотониновые рецепторы***

Рецепторы к серотонину (5HT) представлены в головном мозге семью семействами, в некоторых семействах выделяют подтипы. Все серотониновые рецепторы, кроме 5HT<sub>3</sub>-рецепторов, метаботропные, связаны с G-белком. В контексте механизмов действия АП имеют наибольшее значение 5HT<sub>2a</sub>-рецепторы, в некоторой степени 5HT<sub>1a</sub> и 5HT<sub>2c</sub>.

С блокадой 5HT<sub>2a</sub>-рецепторов связывают «атипичность» антипсихотиков второго поколения (АПВП). В 1988 году P.Janssen и его коллегами была предложена гипотеза антагонизма серотонина и дофамина, согласно которой блокада 5HT<sub>2a</sub>-рецепторов приводит к повышению уровня дофамина в нигростриарной системе, что позволяет значительно снизить вероятность ЭПС [53]. Возможно, блокада этих рецепторов повышает дофаминовую передачу и в префронтальной области, что позволяет рассчитывать на улучшение когнитивных функций и ослабление негативных симптомов. Наличие при этом у препарата антагонизма к D<sub>2</sub>-рецепторам обуславливает его антипсихотическое действие. Сочетание антагонизма или частичного агонизма к D<sub>2</sub>-рецепторам и блокады 5HT<sub>2a</sub>-рецепторов может также обуславливать антимианикальную активность АП [63].

В снижении риска ЭПС, ослаблении негативной симптоматики и улучшении когнитивных функций, с большой вероятностью, играют роль и 5HT<sub>1a</sub>-рецепторы – пресинаптические ауторецепторы, локализованные в

ядрах шва. Активация этих рецепторов приводит к уменьшению выброса серотонина в 5HT<sub>2a</sub>-рецепторах и, соответственно, к повышению дофаминергической передачи в префронтальной коре. Есть предположение, что именно повышение серотонинергической передачи в 5HT<sub>1a</sub>-рецепторах отвечает за атипичность. Эта гипотеза находит подтверждение в ряде исследований на животных по крайней мере для некоторых препаратов [53]. Возможно, агонизм/частичный агонизм к этим рецепторам также вносит вклад в антиманиакальное действие антипсихотиков [63].

С блокадой 5HT<sub>2c</sub>-рецепторов связывают повышение массы тела и метаболический синдром, возможно, с ней связано также антидепрессивное действие.

Антипсихотики могут взаимодействовать и с другими подтипами 5HT рецепторов, но роль этих взаимодействий пока не ясна. Возможно, в механизмах антидепрессивного действия антипсихотиков играют роль взаимодействия с 5HT<sub>1b/d</sub>-, 5HT<sub>3</sub>-, 5HT<sub>7</sub>-рецепторами [63].

### *Другие рецепторные системы*

С антагонизмом к M<sub>1</sub>-холинорецепторам связаны периферические (сухость слизистых, атония кишечника и мочевого пузыря, нарушения зрения, нарушения сердечного ритма) и центральные (спутанность сознания, снижение когнитивных функций) холинолитические эффекты антипсихотических препаратов.

Блокада H<sub>1</sub>-гистаминорецепторов ответственна за повышение массы тела и сонливость/седацию, а блокада α<sub>1</sub>-адренорецепторов – за ортостатическую гипотензию, тахикардию и седацию, с блокадой α<sub>2</sub>-адренорецепторов может быть связано антидепрессивное действие [63]

## **КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

### *Химическая классификация.*

Профиль рецепторных взаимодействий препарата определяется его химической структурой, он похож у различных антипсихотических препаратов внутри одной химической группы. Таким образом, знание химической классификации позволяет ориентироваться в рецепторном профиле, а также основных клинических и побочных эффектах препарата. В соответствии с химической структурой выделяют несколько групп антипсихотиков [1, 2].

## 1. Фенотиазины.

**1.1. Алифатические** (хлорпромазин (аминазин), левомепромазин (тизерцин), алимемазин (терален)). В целом, для алифатических фенотиазинов характерна низкая рецепторная селективность: они обладают невысоким сродством к D<sub>2</sub>-рецепторам, при этом блокируют M<sub>1</sub>-, α<sub>1</sub>-, H<sub>1</sub>-рецепторы. Алифатические фенотиазины способны вызывать широкий спектр холинергических, адренергических и гистаминергических побочных эффектов, при этом выраженность экстрапирамидных симптомов и гиперпролактинемии у них невелика, антипсихотическая активность также относительно мало выражена.

**1.2. Пиперазиновые** (трифлуперазин (трифтазин), флуфеназин (модитен), тиопроперазин (мажептил), перфеназин (этаперазин)). У пиперазиновых фенотиазинов достаточно выражен аффинитет к D<sub>2</sub>-рецепторам, они обладают адреноблокирующими свойствами, в меньшей степени холинолитическими. Таким образом, эта группа препаратов, в целом, характеризуется достаточно высокой эффективностью в лечении продуктивной симптоматики, выраженными ЭПС, относительно мало выраженной сонливостью и холинолитическими явлениями.

**1.3. Пиперидиновые** (перициазин (неулептил), тиоридазин (сонопакс), пипотиазин (пипортил)). Пиперидиновые фенотиазины обладают относительно небольшой дофаминоблокирующей активностью и неизбирательным профилем: они в значительной степени блокируют мускариновые, гистаминовые, α-адренергические и серотониновые рецепторы. Вследствие такого фармакодинамического профиля эти препараты не обладают выраженной антипсихотической эффективностью и способностью вызывать ЭПС, но с большой вероятностью могут вызывать седацию и холинолитические эффекты.

## 2. Тиоксантены

**2.1. Алифатические** (хлорпротиксен). Алифатические тиоксантены по своей химической структуре и рецепторному, а, следовательно, и клиническому профилю схожи с алифатическими фенотиазинами.

**2.2. Пиперазиновые** (флупентиксол (флюанксол), зуклопентиксол (клопиксол)). По рецепторному профилю, эффектам и побочным эффектам пиперазиновые тиоксантены похожи на пиперазиновые фенотиазины. Для них характерен высокий аффинитет к D<sub>2</sub>-рецепторам, α<sub>1</sub>-адренорецепторам, 5HT<sub>2a</sub>-рецепторам и относительно небольшое сродство к гистаминовым и M<sub>1</sub>-холинорецепторам.

**3. Бутирофеноны** (галоперидол, трифлуперидол (триседил), дроперидол).

Бутирофеноны обладают селективным высоким аффинитетом к D<sub>2</sub>-рецепторам, относительно слабым аффинитетом к α<sub>1</sub>-адренорецепторам, крайне низким к M<sub>1</sub>- и H<sub>1</sub>-рецепторам. Эта группа препаратов высокоэффективна в отношении позитивной симптоматики, демонстрирует выраженные ЭПС и незначительные побочные эффекты, связанные с остальными рецепторными системами.

#### **4. Дифенилбутилпиперидины** (флуспирилен, пимозид, пенфлюридол).

Эта группа препаратов обладает высокой селективностью в отношении D<sub>2</sub>- и D<sub>3</sub>-дофаминовых и, возможно, 5HT<sub>7</sub>-рецепторов.

#### **5. Бензамиды** (сульпирид, амисульприд, тиаприд).

Для препаратов этой группы характерна выраженная селективность в отношении дофаминовых рецепторов 2-го и 3-го подтипов, которая обуславливает достаточно высокую антипсихотическую активность, а также высокий риск развития гиперпролактинемии и отсутствие эффектов, связанных с недофаминергическими рецепторными взаимодействиями.

#### **6. Производные диазепина, тиазепина, оксазепина** (клозапин, оланзапин, кветиапин, азенапин, локсапин).

В целом препараты этой группы обладают высоким сродством к D<sub>2</sub>-рецепторам и еще более выраженным сродством к 5HT<sub>2a</sub>-рецепторам, а также неселективным профилем в отношении других рецепторных систем.

#### **7. Производные бензисоксазола** (рисперидон, палиперидон, илоперидон).

Для этих препаратов также характерен высокий аффинитет к 5HT<sub>2a</sub>-рецепторам и несколько меньший – к D<sub>2</sub>-рецепторам. Но, в отличие от препаратов предыдущей группы, бензисоксазолы незначительно связываются с ацетилхолиновыми и гистаминовыми рецепторами, обладая менее выраженной способностью вызывать побочные явления в виде седации/сонливости, повышения массы тела, а также холинолитические эффекты.

#### **8. Производные индола** (сертиндол, зипразидон, луразидон).

Индолы также в большей степени блокируют 5HT<sub>2a</sub>-, чем D<sub>2</sub>-рецепторы, и обладают незначительным сродством к рецепторам других систем.

#### **9. Производные пиперазина** (арипипразол, карипразин, брекспипразол).

Пиперазины, в отличие от всех остальных групп антипсихотиков, являются частичными агонистами D<sub>2</sub>-рецепторов. Способность блокировать серотониновые рецепторы различается у препаратов внутри группы, с остальными рецепторными системами пиперазины взаимодействуют мало.

В целом по рецепторному профилю антипсихотики можно условно разделить на несколько групп:

- препараты, с высокой селективностью к D<sub>2</sub>-рецепторам (бутирофеноны, дифенилбутилпиперидины, пиперазиновые фенотиазины и пиперазиновые тиоксантены, бензамиды);
- препараты, неселективно блокирующие различные типы рецепторов (алифатические фенотиазины и тиоксантены, пиперидиновые фенотиазины);
- препараты, действующие главным образом на D<sub>2</sub>- и 5HT<sub>2a</sub>-рецепторы, с более высоким сродством к серотониновым рецепторам (индолы, бензисоксазолы);
- препараты с широким профилем и большим сродством к 5HT<sub>2a</sub>-, чем к D<sub>2</sub>-рецепторам (диазепины, тиазепины, оксазепины);
- частичные агонисты D<sub>2</sub>-рецепторов (пиперазины).

### ***Клиническая классификация антипсихотиков***

Исходя из клинических эффектов в настоящее время принято разделять антипсихотики на препараты первого и второго поколения [53, 63]. К *первому поколению* относятся фенотиазины, тиоксантены, бутирофеноны, дифенилбутилпиперидины и большинство бензамидов. Эти препараты называют еще типичными. К *антипсихотикам второго поколения (атипичным)* относятся диазепины (тиазепины, оксазепины), бензисоксазолы, индолы, бензамиды (амисульприд), пиперазины.

В отношении некоторых препаратов существуют различия в мнениях различных авторов. Например, локсапин, а также бензамиды сульприд, тиаприд, сультоприд в некоторых публикациях относят к атипичным препаратам, арипипразол, карипразин, брекспипразол – к препаратам 3-го поколения, а клозапин к препаратам 1-го поколения.

### ***Атипичные антипсихотики.***

Родоначальником атипичных антипсихотиков стал созданный в 1961 году клозапин – препарат, который при выраженной антипсихотической активности не вызывал ЭПС, что отличало его от существовавших в то время нейролептиков. Препараты нового поколения, синтезированные с ориентацией на такой профиль эффектов и побочных эффектов, и получили название атипичных антипсихотиков или антипсихотиков второго поколения.

Помимо низкого риска развития ЭПС антипсихотики второго поколения имели низкую вероятность развития поздней дискинезии и гиперпролактинемии. Их фармакодинамический профиль позволял рассчитывать на эффективность этих препаратов в отношении негативных и когнитивных симптомов шизофрении. В то же время атипичные

антипсихотики чаще типичных вызывают метаболические нарушения. Тем не менее они характеризуются, в целом, лучшей переносимостью и в настоящее время в большинстве стран применяются шире, чем препараты первого поколения.

«Атипичность» антипсихотиков второго поколения обусловлена особенностями их рецепторного профиля. Одним из ключевых аспектов является соотношение  $5HT_{2a}$ - и  $D_2$ -блокады в пользу  $5HT_{2a}$  – такая теория была выдвинута в 1988 году P.Janssen для объяснения «атипичности» (см. *Серотониновые рецепторы*) [53]. Чем выше у препарата соотношение аффинитета к серотониновым рецепторам и аффинитета к дофаминовым рецепторам, тем больше выражена «атипичность» – сочетание хорошего антипсихотического эффекта и низкой способности вызывать ЭПС. Такой механизм объясняет «атипичность» большинства антипсихотиков второго поколения (азепина, клозапина, илоперидона, оланзапина, палиперидона, кветиапина, рисперидона, сертиндола, зипразидона, зотепина), но не всех. Амисульприд, например, не обладает сродством к серотониновым рецепторам, арипипразол гораздо сильнее связывается с  $D_2$ -рецепторами, чем с  $5HT_{2a}$ , а оланзапин и рисперидон в больших дозах вызывают ЭПС, хотя блокада  $5HT_{2a}$ -рецепторов при этом наиболее выражена. В то же время некоторые препараты первого поколения (например, хлорпромазин) обладают достаточно высоким сродством к  $5HT_{2a}$ -рецепторам, но не имеют клинических признаков атипичности [53, 63].

Carriq et al. предположили, что «атипичность» по крайней мере ряда антипсихотиков второго поколения может быть связана с их способностью быстро диссоциироваться от  $D_2$ -рецепторов. Большинство типичных нейролептиков прочно связываются с  $D_2$ -рецепторами и долго находятся в этой связи, не давая возможности дофамину соединиться с рецептором. Некоторые атипичные антипсихотики, напротив, очень быстро покидают занятый  $D_2$ -рецептор и с освободившимся рецептором соединяется дофамин, но, поскольку антипсихотики имеют более высокое сродство к рецептору, молекула препарата снова его занимает, вытесняя дофамин и т.д. За то время, пока молекула дофамина связывается с рецептором, осуществляется дофаминергическая передача, достаточная для предотвращения ЭПС и других дофаминергических побочных эффектов [53]. Такой механизм характерен для кветиапина, клозапина, палиперидона, амисульприда, арипипразола.

Данные ряда исследований говорят о региональной селективности некоторых АПВП (оланзапина, рисперидона, кветиапина, сертиндола, амисульприда, клозапина), когда  $D_2/D_3$ -рецепторы блокируются

преимущественно в кортикальной и лимбической области, блокада их в стриатуме осуществляется в значительно меньшей степени [53].

Для амисульприда, помимо высокой селективности к  $D_2/D_3$ -рецепторам, характерен еще один специфический механизм действия: преимущественная блокада пресинаптических  $D_2$ -подобных рецепторов (ауторецепторов), что приводит к усилению выброса дофамина в синаптическую щель и, как следствие, может снижать выраженность ЭПС и негативных симптомов. В больших дозах при этом преобладает блокада постсинаптических  $D_2$ -рецепторов [56].

Арипипразол, карипразин и брекспипразол обладают принципиально иным, нежели остальные атипичные препараты, механизмом действия: они являются частичными агонистами пре- и постсинаптических дофаминовых рецепторов (арипипразол преимущественно  $D_2$ -рецепторов, брекспипразол и карипразин  $D_2$ - и  $D_3$ -рецепторов). При высоком содержании дофамина в синаптической щели частичные агонисты выступают как антагонисты, блокируя рецепторы, при низком содержании они являются агонистами, соответственно, снижая или усиливая дофаминергическую передачу в постсинаптических рецепторах. Пресинаптические дофаминовые ауторецепторы регулируют выброс дофамина в синаптическую щель по принципу негативной обратной связи; таким образом, эти препараты регулируют не только передачу дофамина, но и его высвобождение в синаптическую щель [53, 63]. Такой специфический механизм действия позволяет некоторым авторам отнести частичные агонисты пре- и постсинаптических дофаминовых рецепторов к антипсихотикам третьего поколения. [53].

В литературе обсуждается так же роль  $5HT_{1a}$ -рецепторов в прокогнитивном и антинегативном действии антипсихотических препаратов – активация этих рецепторов ведет к уменьшению выброса серотонина и, вследствие этого, к повышению дофаминергической передачи в префронтальной коре и нигростриарном пути [53, 63]. Кроме того, есть гипотеза, что прокогнитивный эффект частичных  $5HT_{1a}$ -агонистов реализуется путем нормализации дисбаланса между возбуждением и торможением в ГАМК-ергических интернейронах префронтальной коры и стимуляцию нейрогенеза в гиппокампе. Частичным агонизмом к  $5HT_{1a}$ -рецепторам обладают клозапин, кветиапин, зипразидон, арипипразол, брекспипразол, карипразин.

### *Хлорпромазиновый эквивалент*

В советской психиатрии было принято выделять различные аспекты клинических эффектов и на этом основании классифицировать нейролептики (с глобальным инцизивным действием, дезингибирующим, преимущественно антигаллюцинаторным и т.д.) [1]. В западной литературе такая классификация не встречается. Напротив, в литературе пишется, что все антипсихотики в эквивалентных дозировках обладают одинаковой эффективностью в отношении симптомов шизофрении и различаются лишь профилем побочных эффектов [2]. Для того, чтобы сравнивать дозировки разных препаратов, был предложен хлорпромазиновый эквивалент (ХПЭ). Это эмпирически установленная доза нейролептика, которая по силе антипсихотического воздействия эквивалентна эффекту 100 мг хлорпромазина. Более мощным (потентным) будет тот препарат, эффективная доза которого меньше, а ХПЭ больше. ХПЭ оценивается, исходя из -клинического опыта, мнения группы экспертов, исследований связывания D<sub>2</sub>-рецепторов; значения ХПЭ могут различаться по данным разных авторов и дают приблизительное представление о сопоставимых дозах АП, которое может быть полезным при переходе с одного препарата на другой [39, 64]. Понятие эквивалентных доз и ХПЭ для АПВП еще более приблизительное и менее клинически релевантное, чем для АППП [64]. В таблице 1 указаны коэффициенты пересчета дозы и эквивалентные дозировки АП, предлагаемые разными авторами.

**Таблица 1.** Коэффициенты пересчета и эквивалентные дозировки антипсихотиков

Препарат	ХПЭ [1]	Мг	Мг [64]	Коэфф. эквивалентности [39]
Хлорпромазин	1	100	100	1
Сульпирид	0,5	200	200	0,75
Левомепромазин	1,5	66,7	-	1,5
Хлорпротиксен	2	50	-	1,2
Зуклопентиксол	4	25	25	12
Трифлуперазин	10	10	5	30
Флупентиксол	20	5	3	60
Галоперидол	30	3,3	2	60
Амисульприд	1	100	200	0,86
Кветиапин	1	100	150	0,8
Клозапин	2	50	-	1,5
Зипразидон	2	60	40	3,75

Оланзапин	30	3,3	10	30
Рisperидон	75	1,3	1,5	1
Арипипразол	15	6,7	7,5	20

ХПЭ коррелирует со степенью связывания препарата с D<sub>2</sub>-рецепторами. Как правило, менее потентные препараты еще и менее селективны и обладают большим количеством недофаминовых побочных эффектов (именно поэтому их часто не используют в дозах, эффективных в отношении психотической симптоматики – в этих дозах слишком велика выраженность побочных эффектов, связанных с блокадой ацетилхолиновых, гистаминовых и адреналиновых рецепторов).

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

### *Антипсихотическое действие*

Существует огромное количество двойных слепых рандомизированных исследований, систематических обзоров и мета-анализов, которые демонстрируют эффективность антипсихотических препаратов первого поколения (кроме мепазина и промазина) как в отношении снижения интенсивности симптомов, так и в отношении длительности психоза по сравнению с плацебо и седативными препаратами. Причем все препараты продемонстрировали сходную эффективность, различаясь в дозировках и профилях побочных эффектов [79].

Атипичные антипсихотики тоже эффективнее, чем плацебо, купируют позитивную симптоматику [36], но остается открытым вопрос, имеют ли АПВП в этом отношении преимущество перед АППП [79]. Так, в мета-анализе Leucht et al. 2009 года, включившем в себя 150 двойных слепых рандомизированных клинических исследования (РКИ), амисульприд, клозапин, оланзапин и рисперидон купировали симптомы психоза эффективнее препаратов первого поколения (при этом размер эффекта был от небольшого до умеренного). Арипипразол, сертиндол, кветиапин, zipразидон, зотепин продемонстрировали эффективность, сходную с АППП [62].

Два крупных исследования, сравнивавших эффективность АППП и АПВП по ряду критериев (CATIE (Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness) в США в 2005 году и CUtLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) в Великобритании в 2006 году), продемонстрировали в целом отсутствие преимущества атипичных антипсихотиков перед конвенциональными, в том числе в отношении выраженности симптомов, которые в обоих исследованиях оценивались по

шкале PANSS и являлись вторичными показателями эффективности [42, 28]. Однако оба исследования имели методологические ограничения, которые необходимо учитывать, интерпретируя их результаты. Так, в исследовании CATIE сравнивали эффективность оланзапина, рисперидона, кветиапина и зипразидона с препаратом первого поколения перфеназином. При этом пациенты с симптомами поздней дискинезии не включались в группу перфеназина, кроме того из исследования преждевременно выбыла значительная часть пациентов – 74%, что могло повлиять на полученные результаты. Что касается исследования CUtLASS, конвенциональные антипсихотики были представлены в нем тринадцатью различными препаратами (хлорпромазин, флупентиксол, галоперидол, локсапин, метотримепразин, сульпирид, трифлуперазин, зуклопентиксол, флуфеназина деканоат, флупентиксола деканоат, галоперидола деканоат, пипотиазина пальмитат и зуклопентиксола деканоат), эффективность которых сравнивалась с рисперидоном, амисульпридом, оланзапином, зотепином и кветиапином, таким образом АППП и АПВП представляли собой довольно гетерогенные группы, при этом 49% пациентов из группы АППП получали сульпирид, который считается «наиболее атипичным» среди АППП, выборка в исследовании была относительно небольшой (n=227) и лишь 59% пациентов продолжили изначально назначенное лечение в течение всего исследования [79].

Еще в одном исследовании – EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial) – сравнивалась эффективность четырех АПВП (амисульприд, кветиапин, оланзапин и зипразидон) с галоперидолом. Различий в выраженности симптомов, измеренных по шкале PANSS, между группой, получавшей галоперидол, и группами, получавшими атипичные препараты, выявлено не было. При этом атипичные антипсихотики превосходили галоперидол по частоте случаев прекращения по любым - причинам [27]. Доля пациентов, продемонстрировавших клинически значимый ответ на терапию и достигших ремиссии, была также значительно больше в группах, принимавших АПВП [14].

В целом, говоря об эффективности антипсихотиков в отношении позитивных симптомов, можно констатировать, что и препараты первого, и препараты второго поколения эффективно купируют симптомы психоза, при этом убедительных данных о различиях в их эффективности нет. К такому выводу приходят и авторы обзора фармакопсихиатрической секции Всемирной Психиатрической Ассоциации на основе изучения 1600 рандомизированных исследований, включивших 62 антипсихотических препарата [79]. Однако есть данные, позволяющие полагать, что некоторые

АПВП могут иметь преимущество в эффективности над АППП и другими АПВП [62].

### *Антидефицитарное действие*

Негативные симптомы шизофрении различаются по своей природе: первичные негативные симптомы представляют собой одно из базовых проявлений шизофрении, в то время как вторичные негативные симптомы порождаются другими причинами. Эти симптомы могут быть вторичны по отношению к психотическим симптомам (например, социальная изоляция вследствие охваченности галлюцинаторно-бредовыми переживаниями или дезорганизации мышления). Они могут быть следствием побочных эффектов антипсихотической фармакотерапии (заторможенности, седации, паркинсонизма) или проявлением депрессии. Так же вторичные негативные симптомы могут появиться в условиях недостаточной стимуляции, в среде, бедной событиями и социальными взаимодействиями [19, 35]. Вторичные негативные симптомы редуцируются по мере устранения вызвавшей их причины.

К сожалению, в исследованиях крайне редко раздельно изучается воздействие антипсихотиков на первичную и вторичную негативную симптоматику, что затрудняет оценку эффективности препаратов. В целом, можно говорить о том, что все антипсихотики более эффективно, чем плацебо, редуцируют вторичные негативные симптомы [36]. В уже упоминавшемся мета-анализе Leucht et al. четыре АПВП (оланзапин, рисперидон, клозапин и амисульприд) были более эффективны в отношении негативных симптомов, чем АППП, остальные АПВП не продемонстрировали преимуществ [62]. Однако, почти все включенные исследования фокусировались на пациентах с обострением позитивных симптомов, поэтому нельзя исключить, что эффективность антипсихотиков была обусловлена ослаблением вторичных негативных симптомов вслед за редукцией психоза. Сходным образом, превосходство некоторых АПВП по сравнению с АППП может также объясняться меньшей выраженностью вторичной негативной симптоматики за счет меньшей выраженности экстрапирамидных симптомов [9].

В мета-анализе Fusar-Poli et al., который был посвящен оценке эффективности ряда методов лечения (АППП, АПВП, комбинированная фармакотерапия, антидепрессанты, глутаматергические препараты, психологические методы, транскраниальная магнитная стимуляция) по сравнению с плацебо в отношении негативных симптомов, не было выявлено существенных улучшений при применении АППП, в то время как АПВП

продемонстрировали статистически значимое ослабление негативных симптомов, которые измерялись соответствующими рейтинговыми шкалами. Однако эти статистически значимые изменения не являлись клинически значимыми [73].

В целом, можно говорить о том, что данных об эффективности АППП в отношении первичных негативных симптомов нет, данные о превосходстве АПВП неоднозначны [73, 79]. В ряде исследований амисульприд превосходил плацебо, при этом эффективная доза составляла 50-300 мг/сут [79]. В 6-месячном двойном слепом исследовании сравнивалась эффективность оланзапина в дозировках 5 мг/сут и 20 мг/сут, амисульприда 150 мг/сут и плацебо, были получены данные о превосходстве оланзапина в дозе 5 мг/сут над плацебо в отношении преимущественно негативной симптоматики. В еще одном РКИ, которое длилось 12 недель и сравнивало эффективность галоперидола и оланзапина, стойкая первичная негативная симптоматика ослабевала на фоне терапии оланзапином. Существуют некоторые данные об эффективности кветиапина и zipразидона в отношении первичной негативной симптоматики [79]. В крупном (n=460) РКИ получены данные об эффективности карипразина по сравнению с рисперидоном в отношении преимущественно негативной симптоматики, при этом в исследовании контролировалось влияние депрессивных, позитивных и экстрапирамидных симптомов, что снижает вероятность вклада вторичных негативных симптомов в полученные результаты [18].

Таким образом, можно говорить о том, что данных об эффективности АППП в отношении первичных негативных симптомов нет, данные о превосходстве АПВП над АППП неоднозначны [73, 79]. Наиболее убедительны данные об эффективности карипразина.

### ***Противорецидивное действие***

Антипсихотические препараты превосходят плацебо по своему противорецидивному действию – к такому выводу пришли авторы обзора Кохрейновского сообщества [48], который включил в себя 65 РКИ, опубликованных с 1959 по 2011 год (n=6493). Антипсихотики значительно эффективнее предотвращали обострения: по результатам 24 РКИ (n=2669) в группе, получавшей препараты, рецидивы наблюдались у 27% пациентов, в группе плацебо – у 64%, срок наблюдения составил от 7 до 12 месяцев. Частота госпитализаций также была ниже в группе активного лечения: у 10% пациентов по сравнению с 26% в группе плацебо (16 РКИ, n=2090). Кроме того, в группе плацебо пациенты значительно чаще досрочно прекращали

участие в исследовании вследствие неэффективности лечения и вследствие любых причин [48].

Эффективность АППП в отношении профилактики рецидивов шизофрении подтверждена в многочисленных исследованиях 70-80-х годов [79]. Атипичные антипсихотики также обладают способностью предотвращать обострения [44, 36, 62]. В мета-анализе Kishimoto et al., включившем 23 РКИ (n=4505) со средней длительностью наблюдения 61,9±22,4 недели, превосходство над АППП продемонстрировали только сертиндол и зипразидон, но в анализ было включено лишь по одному исследованию каждого из этих препаратов. Однако при анализе эффективности группы в целом АПВП предотвращали обострения более эффективно, чем АППП (29% и 37,5% соответственно) [44]. В уже упоминавшемся (см. *Антипсихотическое действие*) мета-анализе Leucht et al. было показано значительное превосходство противорецидивной активности рисперидона, оланзапина и сертиндола над конвенциональными антипсихотиками (в исследованиях остальных препаратов – амисульприда, арипипразола, клозапина, кветиапина, зотепина – сведений об их противорецидивной активности не сообщалось) [62]. Можно предположить, что некоторое преимущество АПВП в профилактике обострений может быть связано с лучшей переносимостью и, вследствие этого, меньшей частотой отказов от лечения. В пользу этого предположения может косвенно свидетельствовать более высокая частота досрочного прекращения участия в исследованиях среди пациентов, принимавших АППП, чем среди принимавших АПВП [48].

### *Прокогнитивное действие*

Когнитивные нарушения – один из ключевых доменов симптоматики при шизофрении. Более низкие показатели когнитивных функций отмечаются у пациентов еще до манифестации болезни, а также регистрируются у их родственников. Когнитивные нарушения независимы от других симптомов шизофрении (позитивных, негативных) и в высокой степени определяют успешность социальной и трудовой адаптации, а также эффективность реабилитационных мероприятий. При этом антипсихотические препараты, являющиеся базовой фармакотерапией при расстройствах шизофренического спектра, не продемонстрировали существенной эффективности в отношении когнитивного функционирования; данные исследований, посвященных прокогнитивной эффективности антипсихотиков, оказались достаточно противоречивыми [26, 79].

Многие авторы пишут о том, что АППП не оказывают прокогнитивного эффекта и даже могут ухудшать когнитивные функции, особенно при применении в высоких дозах, сопровождающемся ЭПС и дополнительным назначением холинолитиков [79]. Однако существуют исследования, в которых применение АППП приводило к улучшению результатов когнитивных тестов. Так, в мета-анализе, выполненном Cassens et al. выявлено, что выполнение некоторых когнитивных тестов ухудшалось при кратковременном приеме нейролептиков (до 3-х дней), в то время, как при длительном лечении (от 3-х дней до нескольких недель) отмечалось улучшение по ряду когнитивных параметров [51]. Результаты мета-анализа Mishara et al., включившего в себя результаты 34-х исследований (n=1026), показали небольшое, но статистически значимое улучшение когнитивных функций при лечении конвенциональными нейролептиками, размер эффекта составил 0,22. Авторы не выявили корреляции между дозами нейролептиков и размером эффекта [49]. Сходные результаты получены еще в одном мета-анализе (14 РКИ), где на фоне лечения галоперидолом отмечалось статистически значимое улучшение когнитивных функций (размер эффекта 0.18), существенных различий между низкими дозировками (менее 10 мг/сут) и высокими (более 10 мг/сут) не было, дозировки выше 24 мг/сут коррелировали с ухудшением результатов [4].

С появлением на рынке препаратов второго поколения, способных через блокаду 5HT<sub>2a</sub>-рецепторов повышать дофаминовую передачу в префронтальной коре, был связан определенный оптимизм в отношении лечения когнитивного дефицита. Многие исследования продемонстрировали улучшение когнитивных функций при назначении АПВП, в ряде исследований было обнаружено их превосходство над АППП [76]. При этом размер эффекта обычно был умеренный или небольшой, различий между разными АПВП не обнаруживалось, преимущество по сравнению с АППП было небольшим [26, 76]. В исследовании CATIE существенных различий между оланзапином, рисперидоном, кветиапином, зипразидоном и перфеназином выявлено не было, эффект для всех групп был статистически значимым, но небольшим [43]. Отсутствие различий в эффективности между АППП и АПВП было обнаружено и в исследовании Crespo-Facorro et al. [50]. Исследование EUFEST показало, что и АППП, и АПВП приводят к умеренному улучшению когнитивных функций [21]. В целом более поздние исследования демонстрировали одинаковую эффективность АПВП и АППП либо некоторое преимущество АПВП [26].

Интересные результаты получены в финском когортном исследовании, в котором обследовали людей с шизофренией из когорты родившихся в 1966

году в двух финских административных регионах. Всего было обследовано 66 пациентов и 191 человек контрольной группы, обследование проводилось в возрасте 43 года. Средняя продолжительность приема антипсихотиков составила 16,5 лет, кумулятивная доза оценивалась в «дозо-годах» (условная единица, показывающая, сколько лет занял бы прием препарата, если бы всю принятую за жизнь дозу пациент принимал бы из расчета 100 мг ХПЭ/сут). Более низкий уровень когнитивного функционирования ассоциировался с более высокими дозами антипсихотиков, принятыми в течение жизни (после поправки на пол, возраст начала болезни и суммарное число дней госпитализации за жизнь), различий между АПВП и АППП не наблюдалось. Авторы исследования указывают, что данные о прокогнитивном эффекте антипсихотической терапии получены в краткосрочных (от нескольких недель до двух лет) исследованиях, в то же время многолетний прием антипсихотических препаратов может отрицательно воздействовать на когнитивные функции, во всяком случае, применение высоких дозировок нежелательно [45].

Таким образом, на сегодняшний день однозначных данных об эффективности антипсихотической фармакотерапии в отношении когнитивных нарушений при шизофрении нет. Вероятно, антипсихотики уменьшают выраженность когнитивного дефицита, по крайней мере, в краткосрочной перспективе, но эффект этот небольшой или умеренный, остается неизвестной его клиническая значимость. Неизвестно, являются ли более эффективными АПВП, чем АППП, при этом данных о преимуществе АППП на сегодняшний день нет. Учитывая, что ЭПС и назначение холинолитиков отрицательно сказывается на когнитивных функциях [34], назначение АПВП, вероятно, предпочтительнее [79]. Поскольку существуют данные о возможном негативном воздействии высоких дозировок на когнитивное функционирование, в том числе в долгосрочной перспективе, лучше выбирать минимальные эффективные дозировки.

### *Антиманиакальное действие*

В лечении острой мании антипсихотические препараты стали применяться наряду с литием с момента появления в клинической практике хлорпромазина [72], который имел преимущество перед литием в виде более раннего наступления эффекта и большей эффективности в отношении поведенческих нарушений. Еще до появления препаратов второго поколения антипсихотики для лечения мании получали 91% пациентов в стационаре и 65% пациентов в амбулаторной практике, в большинстве случаев в комбинации с нормотимиками [5]. Несмотря на столь широкое

использование, существует мало исследований, позволяющих оценить сравнительную эффективность типичных нейролептиков для купирования симптомов острой мании. Наиболее изученным препаратом является галоперидол, в отношении которого не только подтверждена способность эффективно редуцировать симптомы острой мании, но и существуют сравнительные исследования с АПВП. Однако использование АППП, в том числе галоперидола, в лечении маниакальной или смешанной фазы биполярного расстройства ограничивается более высоким, по сравнению с шизофренией, риском развития ЭПС, поздней дискинезии, а также риском развития депрессии. Примечательно, что в мета-анализе Cavazzoni et al. ЭПС при лечении галоперидолом пациентов, страдающих биполярным аффективным расстройством (БАР), развивались чаще, чем при лечении пациентов, страдающих шизофренией, а частота развития ЭПС при лечении оланзапином между этими категориями пациентов была сходной [24]. Можно предположить, что риск развития ЭПС у пациентов с БАР выше при назначении АППП, но не выше при назначении АПВП, чем у пациентов с шизофренией [72]. Учитывая меньший риск побочных ЭПС, в настоящее время атипичные антипсихотики намного шире используются в лечении БАР, чем конвенциональные.

На сегодняшний день в ряде плацебо-контролируемых РКИ получены данные об эффективности в отношении маниакальных и смешанных эпизодов для арипипразола, оланзапина, рисперидона, палиперидона, кветиапина, zipразидона, азенапина [72], карипразина [17]. Есть сравнительные РКИ, которые показали сходную с литием эффективность оланзапина и кветиапина. Данные исследований, сравнивающих антиманиакальное действие оланзапина и вальпроатов, противоречивы. Оланзапин, рисперидон и кветиапин продемонстрировали равную с галоперидолом эффективность, но действие галоперидола развивалось раньше, чем у оланзапина. Хотя zipразидон эффективнее, чем плацебо, купировал симптомы мании, он уступал по своей эффективности галоперидолу, но при этом лучше переносился. В ряде исследований изучалась эффективность комбинированной терапии антипсихотиками и нормотимиками (в основном в случаях, когда ответ на монотерапию нормотимиками был недостаточным). Добавление к литию или вальпроату оланзапина, арипипразола, рисперидона было эффективнее по сравнению с монотерапией нормотимиком или комбинацией нормотимика и плацебо. В отношении эффективности комбинации кветиапина и нормотимика (лития или вальпроата) данные противоречивы, добавление zipразидона к литию не более эффективно, чем литий в монотерапии. Комбинация оланзапина с

карбамазепином не показала большей эффективности по сравнению с монотерапией карбамазепином [72].

В качестве препаратов первой линии лечения острого маниакального эпизода клиническое руководство британского NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) называет кветиапин, рисперидон, оланзапин и галоперидол, предлагая добавлять литий к этим препаратам в случае недостаточной эффективности. В случае, если пациент уже принимает литий, предлагается рассмотреть добавление к нему указанных антипсихотиков [13]. Руководство WFSBP относит к препаратам первого выбора арипипразол, рисперидон, zipразидон и вальпроаты, к препаратам второго выбора – азенапин, кветиапин, галоперидол, оланзапин, литий и карбамазепин [69]. Британская ассоциация психофармакологии (British Association for Psychopharmacology – BAP) рекомендует применять в первой линии кветиапин, рисперидон, оланзапин и галоперидол [33]. Канадское сообщество по лечению расстройств настроения и тревоги и Международное общество по биполярному расстройству (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments – CANMAT, International Society for Bipolar Disorders – ISBD) в своем руководстве предлагают еще более широкий набор антипсихотиков для лечения мании: наряду с вальпроатами и литием к препаратам первого выбора относятся арипипразол, азенапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, карипразин, ко второй линии относятся оланзапин, zipразидон и галоперидол (а также карбамазепин, комбинация лития и вальпроатов и электро-судорожная терапия) [16].

Таким образом, многие АПВП и галоперидол обладают сравнимым с нормотимиками антиманиакальным действием и могут применяться в лечении острой мании.

### ***Антидепрессивное действие***

История использования антипсихотических препаратов для лечения депрессивных расстройств насчитывает несколько десятилетий, во многих ранних исследованиях они продемонстрировали эффективность и переносимость, сравнимые с трициклическими антидепрессантами, при этом эффект при назначении антипсихотиков в ряде случаев наступал быстрее. Тем не менее, в силу высокого риска развития ЭПС у пациентов с аффективными расстройствами, а также риска развития таких опасных эффектов как злокачественный нейролептический синдром и поздняя дискинезия, назначение антипсихотиков для лечения депрессии не стало рутинной практикой, при этом комбинация антипсихотических препаратов с антидепрессантами оставалась средством выбора при лечении психотической

депрессии, а также применялась в случаях тяжелой и резистентной симптоматики. Со временем атипичные антипсихотики в силу большей переносимости практически полностью заменили препараты первого поколения в лечении депрессивных расстройств [59]. В настоящее время несколько АПВП продемонстрировали свою эффективность в лечении как биполярной, так и монополярной депрессии. На сегодняшний день Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США FDA (Food and Drug Administration) одобрила монотерапию кветиапином, комбинированный препарат оланзапина и флуоксетина (ОФК) и луразидон (как в монотерапии, так и совместно с нормотимиками) для лечения депрессивного эпизода БАР [6, 12, 38], кветиапин в форме замедленного высвобождения, оланзапин, брекспипразол и арипипразол для аугментации терапии антидепрессантами, а также ОФК в случае резистентной депрессии [59].

Эффективность кветиапина при биполярной депрессии была исследована в шести плацебо-контролируемых РКИ (в пяти – форма немедленного высвобождения, в одном – форма замедленного высвобождения). Во всех этих исследованиях кветиапин в дозировках 300 мг/сут и 600 мг/сут превосходил плацебо в снижении депрессивной симптоматики (размер эффекта от умеренного до выраженного), частоте ответа на терапию (снижение бала по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) на 50%) и частоте ремиссии (достижение  $\leq 12$  баллов по шкале MADRS). В сравнении с активным контролем – литием и пароксетином – кветиапин также продемонстрировал преимущество [6, 12, 38].

Оланзапин при лечении депрессивного эпизода БАР также превосходил плацебо по антидепрессивному действию (снижение балла по шкале MADRS, размер эффекта 0,32), частоте ответа на лечение и достижению ремиссии. Лечение комбинированным препаратом оланзапина с флуоксетином (ОФК) было эффективнее, чем монотерапия оланзапином, в отношении депрессивной симптоматики (размер эффекта 0,68), а также в частоте ответа и достижении ремиссии. В сравнительном исследовании с ламотриджином пациенты, получавшие ОФК достигли статистически более значимого улучшения в симптоматике, но с небольшим размером эффекта (0,24). Частота ответа на лечение существенно не различалась в группах, получавших ламотриджин и ОФК, время до достижения ответа было короче для ОФК [6, 12, 38].

В 6-тинедельном РКИ луразидон в диапазонах доз 20-60 мг/сут и 80-120 мг/сут приводил к более выраженной редукции балла по шкале MADRS

у пациентов с биполярной депрессией, чем плацебо (размер эффекта 0,51 для всех дозировок). Сходный результат был обнаружен и для комбинированной терапии луразидоном и нормотимиками: при добавлении луразидона к литию или вальпроатам происходила более выраженная редукция симптомов депрессии по шкале MADRS, чем при добавлении плацебо (размер эффекта 0,34) [6, 12, 38].

В обзоре Gao et al. эффективность указанных антипсихотиков в ответе на лечение и достижении ремиссии, которая оценивалась в количестве пациентов, которых необходимо пролечить для достижения одного результата (the number needed to treat – NNT), существенно не отличалась, однако заметно отличался профиль побочных эффектов и переносимость [38].

Арипипразол и зипразидон не показали эффективности в лечении биполярной депрессии [38].

В руководстве по лечению БАР Британской ассоциации психофармакологии предлагается начинать лечение депрессивного эпизода с кветиапина, луразидона, оланзапина, если пациент на момент развития депрессии не принимал другого лечения. Если пациент принимал долгосрочную терапию (например, нормотимиками), рекомендуется оптимизировать ее (проверить концентрацию препарата в крови, увеличить дозировку и т.д.), а в случае, если эти мероприятия не дадут желаемого результата, перейти на прием перечисленных АПВП [33]. Клиническое руководство NICE рекомендует начинать лечение биполярной депрессии с ОФК или монотерапии кветиапином [13]. Клиническое руководство CANMAT и ISBD в качестве препаратов первой линии называет кветиапин, литий, ламотриджин и луразидон и рекомендует начинать лечение биполярной депрессии с кветиапина [16]. WFSBP также рекомендует применять кветиапин в качестве первого препарата при депрессивном эпизоде БАР, а во второй линии называет ОФК и оланзапин (наряду с вальпроатами и ламотриджином) [70].

Что касается лечения рекуррентного депрессивного расстройства или отдельных депрессивных эпизодов (не в рамках БАР), безусловно, лидирующее положение остается за антидепрессантами. Однако, около 30% пациентов с депрессией, несмотря на терапию антидепрессантами, не достигают ремиссии, что заставляет искать способы лечения среди препаратов других классов. Одним из таких путей поиска является присоединение антипсихотика к терапии антидепрессантом. В силу меньшего риска развития ЭПС предпочтение отдается атипичным антипсихотикам. На сегодняшний день три АПВП одобрено FDA для

аугментации терапии антидепрессантами: арипипразол, кветиапин (форма замедленного высвобождения) и брекспипразол. Кроме того, ОФК одобрена для лечения резистентной депрессии [59].

Эффективность брекспипразола по сравнению с плацебо была подтверждена в двух клинических испытаниях III фазы, где пациентам, у которых не отмечалось адекватного ответа на терапию антидепрессантами в течение 8-ми недель, дополнительно назначался брекспипразол в дозе 1-3 мг/сут или плацебо. Через 6 недель снижение балла по шкале MADRS было значительно более выраженным в группах, получавших 2 и 3 мг/сут препарата, чем в группе, получавшей плацебо. Эффективность брекспипразола в дозе 1 мг/сут не отличалась существенно от плацебо [59].

Эффективность дополнения антидепрессивной терапии арипипразолом также подтверждена в ряде исследований, где арипипразол превосходил плацебо в снижении балла по шкале MADRS, частоте ответа на терапию и частоте ремиссий [59, 61].

Кветиапин в нескольких РКИ продемонстрировал эффективность не только как дополнительный к антидепрессивной терапии препарат, но и в монотерапии [59, 61]. Монотерапия кветиапином в дозировках 150 и 300 мг/сут снижала симптомы депрессии эффективнее, чем плацебо и дулоксетин [59].

Эффективность ОФК в отношении симптомов терапевтически резистентной депрессии, которая оценивалась, как снижение среднего балла по шкале MADRS, была выше по сравнению с монотерапией оланзапином, флуоксетином, нортриптилином и венлафоксином [59].

Существуют данные об эффективности рисперидона в комбинации с антидепрессантами, а также об эффективности амисульприда при дистимии [59, 61].

Руководство WFSBP рекомендует применять в дополнение к антидепрессантам кветиапин или арипипразол как одну из возможных стратегий при недостаточном ответе на терапию антидепрессантами (в случае, если не дали результата такие стратегии, как повышение дозы изначального антидепрессанта, смена антидепрессанта, а также комбинация двух антидепрессантов) и в случае депрессивного эпизода с психотическими симптомами [78]. Руководство NICE предлагает в тех же случаях добавлять арипипразол, оланзапин, кветиапин или рисперидон [25]. В руководстве CANMAT в качестве первой линии в дополнение к антидепрессанту рекомендуют арипипразол, кветиапин, рисперидон, в качестве второй линии брекспипразол и оланзапин [15].

В целом, результаты большинства исследований говорят о том, что добавление АПВП к антидепрессивной терапии приводит к небольшому или умеренному улучшению, однако сопровождается появлением соответствующих побочных эффектов (экстрапирамидные симптомы, увеличение массы тела, галакторрея, избыточная седация) и существенно хуже переносится, чем монотерапия антидепрессантами [61]. Исходя из этого, к стратегии комбинации антидепрессантов с антипсихотиками не стоит прибегать в качестве рутинной практики, а использовать лишь в случае терапевтически резистентной депрессии.

### *Нормотимическое действие*

Учитывая рекуррентный характер течения биполярного аффективного расстройства, поддерживающая терапия не менее важна в лечении этого заболевания, чем терапия острых аффективных эпизодов. На сегодняшний день золотым стандартом в поддерживающей фармакотерапии БАР остается литий, эффективный в предотвращении как маниакальных, так и депрессивных эпизодов. Однако, значительное число пациентов не отвечает на терапию литием или плохо ее переносят, что требует назначения других препаратов: антиконвульсантов и антипсихотиков. Из антипсихотиков FDA одобрила для поддерживающего лечения БАР арипипразол, оланзапин, кветиапин и zipразидон, а также пролонгированные формы рисперидона (в монотерапии и комбинации с нормотимиком) и арипипразола (в монотерапии) [41].

Эффективность антипсихотиков в предотвращении рецидивов БАР изучалась в ряде РКИ, систематических обзорах и мета-анализах. В обзор Fountoulakis et al. вошли три исследования, в которых оланзапин был эффективнее плацебо в предотвращении маниакальных, и депрессивных эпизодов (оценивалось время до рецидива) [67]. В систематический обзор Lindstrom et al., использовавший более строгие критерии оценки качества включенных исследований, вошли два исследования из упомянутых выше. Обзор отдельно оценивал эффективность препаратов в предотвращении любых, депрессивных и маниакальных эпизодов. Авторы делают вывод о том, что оланзапин эффективнее плацебо в отношении общего риска обострений (RR 0,52, 95% CI 0,38-0,71) [47]. Арипипразол был эффективнее плацебо в предотвращении маниакальных, но не депрессивных, эпизодов в двух исследованиях продолжительностью 26 и 100 недель, однако Lindstrom et al. пишут о невозможности сделать выводы на основании этих исследований в силу низкого качества полученных доказательств. Это связано с очень высоким уровнем выбывания пациентов из исследования –

через 100 недель катамнеза в исследовании осталось 9% исходной выборки в группе арипипразола и 6% в группе плацебо, что приводит к высокому риску систематической ошибки [47]. На основании двух исследований авторы обоих обзоров делают вывод об эффективности кветиапина в предотвращении маниакальных и депрессивных эпизодов [67] и общего риска обострений по сравнению с плацебо (HR 0,37, 95% CI 0,30-0,45) [47]. Палиперидон в одном исследовании был эффективнее плацебо в предотвращении мании для пациентов, которые ответили на лечение палиперидоном в остром маниакальном или смешанном эпизоде [67]. В обзор Lindstrom et al. это исследование включено не было [47]. Рисперидон в форме инъекций пролонгированного действия был эффективнее плацебо в отношении маниакальных эпизодов, [67] а также в отношении общего риска обострений (RR 0,61, 95% CI 0,47-0,80) [47]. Таким образом, Fountoulakis et al. делают в своем обзоре вывод, что оланзапин, кветиапин, рисперидон, арипипразол и палиперидон эффективны в предотвращении мании, а оланзапин и кветиапин – в предотвращении депрессии [67]. В обзоре Lindstrom et al. эффективными в отношении общего риска обострений названы оланзапин, кветиапин и рисперидон в пролонгированной форме, выводы об эффективности арипипразола сделаны не были в силу низкого качества доказательств, исследования эффективности палиперидона не были включены в обзор [47]. В плацебо-контролируемом исследовании эффективности поддерживающего лечения азенапином время до наступления обострения было значительно больше в группе азенапина [41].

В обзор Fountoulakis et al. было включено два сравнительных исследования оланзапина с нормотимиками. В одном оланзапин не отличался существенно от дивальпрокса по частоте обострений, а в сравнительном исследовании с литием оланзапин был эффективнее в предотвращении маниакальных и смешанных эпизодов и сопоставим в предотвращении депрессивных эпизодов [67]. В обзор Lindstrom et al. также были включены указанные исследования, однако выводы относительно сравнительной эффективности оланзапина сделаны не были, поскольку качество данных оценено как низкое [47]. В обзор Fountoulakis et al. вошло одно сравнительное исследование арипипразола с литием. Время до обострения мании и депрессии было одинаковым для обоих препаратов, однако наблюдался очень большой отсев из исследования: из 66 пациентов через 40 недель осталось 7 на арипипразоле и 13 на литии, что делает невозможной интерпретацию результатов [67]. В единственном исследовании кветиапина, включенном в оба обзора, и кветиапин, и литий были эффективнее плацебо в предотвращении любого аффективного эпизода, маниакального и

депрессивного эпизода, однако Lindstrom et al. делают вывод о большей эффективности кветиапина по сравнению с литием в предотвращении депрессивных и маниакальных эпизодов (HR 0,66, 95% CI 0,49-0,88) [47, 67].

Длительность ремиссии у пациентов, получавших комбинированное лечение оланзапином с литием или оланзапином с вальпроатами, не увеличилась по сравнению с комбинацией плацебо с литием или вальпроатами. Комбинация кветиапина с литием или дивальпроексом была, напротив, эффективнее, чем комбинация плацебо с соответствующим нормотимиком, в предотвращении и депрессивных, и маниакальных эпизодов независимо от полярности эпизода, в котором была назначена эта комбинация. Эффективнее, чем комбинация нормотимика с плацебо, была комбинация нормотимика с зипразидоном. Комбинация арипипразола с литием или вальпроатом увеличивала время до наступления обострения по сравнению с комбинацией этих нормотимиков с плацебо в одном исследовании. В другом исследовании комбинация арипипразола с дивальпроексом также была более эффективной, но результат не достиг статистической значимости. Комбинация арипипразола с ламотриджином увеличивала время до наступления маниакального или смешанного эпизода по сравнению с ламотриджином, но статистически не значимо. Добавление пролонгированных инъекций рисперидона к «обычному лечению» удлиняло время до обострения у пациентов с быстрыми циклами («обычное лечение» включало в себя нормотимики, антидепрессанты, анксиолитики в монотерапии или в комбинациях). Fountoulakis et al. на основании описанных исследований делают следующий вывод: нельзя утверждать, что комбинации в целом эффективнее, чем монотерапия. Но, похоже, что пациенты, стабилизированные на комбинации, могут ухудшаться при переводе на монотерапию, а комбинация с кветиапином и зипразидоном эффективнее, чем монотерапия нормотимиком [67]. Lindstrom et al. в своем обзоре пишут, что в комбинации с литием или вальпроатами арипипразол (RR 0,65, 95% CI 0,50-0,85), кветиапин (RR 0,38, 95% CI 0,32-0,46) и зипразидон (RR 0,62, 95% CI 0,40-0,96) снижали общий риск обострений у пациентов, которые стабилизировались на этой комбинации. Только комбинация с кветиапином была эффективна как в предотвращении маниакальных, так и депрессивных фаз. Комбинация с арипипразолом снижала число обострений маниакальных, но не депрессивных эпизодов. Выводы об эффективности оланзапина и рисперидона в комбинированной терапии не были сделаны из-за низкого качества исследований [47].

Большинство исследований эффективности поддерживающего лечения биполярного аффективного расстройства антипсихотиками имеют ряд

методологических проблем, которые затрудняют интерпретацию результатов. В частности, высокий уровень выбывания пациентов из исследования, в том числе в связи с ухудшением состояния, не позволяет оценить долгосрочные преимущества лечения. В большинстве случаев исследования начинаются с лечения маниакального эпизода, что может затруднять обнаружение эффекта в отношении фаз разной полярности. В большинстве исследований включаются пациенты, ответившие на лечение исследуемым препаратом острого эпизода (enriched design – «обогащенный» дизайн), поэтому неизвестно, будет ли препарат обладать профилактическим действием у людей, принимавших другое лечение в остром эпизоде [41, 71]. При таком дизайне обычно пациенты, ответившие на препарат, после стабилизации состояния рандомизируются на группу, которая продолжает лечение, и группу, которой лечение меняется на плацебо или другой препарат. Некоторые авторы полагают, что ухудшение состояния в контрольных группах может быть не обострением, а реакцией на отмену исходного препарата [71]. Профилактический эффект в отношении депрессивных эпизодов не выявлен для большинства антипсихотиков. Учитывая эти проблемы, а также побочные эффекты, некоторые авторы рекомендуют ограничить применение антипсихотических препаратов для поддерживающего лечения БАР теми пациентами, которые не отвечают на терапию литием, не переносят его или не хотят принимать [41].

Руководство WFSBP по долгосрочному лечению БАР относит, исходя из уровня полученных доказательств и переносимости препаратов, к препаратам 1-й линии аripипразол (категория доказательств А, полученных в исследованиях с «обогащенным» дизайном, в предотвращении мании и любого эпизода), ламотриджин (категория доказательств А, полученных в исследованиях с «обогащенным» дизайном, для депрессии и любого эпизода), литий (категория доказательств А, полученных в исследованиях с «необогащенным» дизайном, для мании и любого эпизода, категория доказательств В, полученных в исследованиях с «обогащенным» дизайном, для любого эпизода, мании и депрессии), кветиапин (категория доказательств А, полученных в исследованиях с «обогащенным» дизайном, для мании, депрессии и любого эпизода, категория доказательств С в выборках с быстрой цикличностью). К препаратам 2-й линии руководство относит оланзапин (категория доказательств А, полученных в исследованиях с «обогащенным» дизайном, для мании и любого эпизода, категория доказательств В, полученных в исследованиях с «обогащенным» дизайном, для депрессии, полученных в исследованиях с «необогащенным» дизайном, для мании, депрессии и любого эпизода; не отнесен к 1-й линии в связи с

проблемами переносимости и безопасности), рисперидон (категория доказательств А, полученных в исследованиях с «обогащенным» дизайном, для мании, категория доказательств В, полученная в выборках с быстрой цикличностью, для любого эпизода; не отнесен к 1-й линии в связи с проблемами переносимости и безопасности) [71].

NICE рекомендует, выбирая препарат для поддерживающей терапии, учитывать препарат, который был эффективен в лечении острого эпизода. В качестве препарата 1-й линии предлагается литий, а в случае его недостаточной эффективности – добавление вальпроата. В случае плохой переносимости лития или если его назначение неприемлемо по каким-либо причинам, рекомендовано вместо него назначать оланзапин, вальпроаты или кветиапин, если он был эффективен в лечении острого эпизода мании или депрессии [13].

В руководстве ВАР в качестве препарата 1-го выбора предлагается литий, в случае, если он неэффективен, плохо переносится или пациент не согласен его принимать, рекомендуется назначать вальпроаты, оланзапин, ламотриджин, кветиапин, карбамазепин. В случае плохого комплайенса предлагается рассмотреть пролонгированные инъекции рисперидона [33].

Руководство CANMAT и ISBD считает препаратами 1-линии выбора литий, кветиапин, вальпроаты, ламотриджин (для этих препаратов продемонстрированы лучшие результаты в исследованиях), азенапин, кветиапин в комбинации с литием или вальпроатом, арипипразол в комбинации с литием или вальпроатом, арипипразол в монотерапии, арипипразол пролонгированный. Ко 2-й линии относятся оланзапин, пролонгированный рисперидон, пролонгированный рисперидон в комбинации с нормотимиком, карбамазепин, палиперидон, луразидон в комбинации с литием или вальпроатами, зипразидон в комбинации с литием или вальпроатами [16].

В целом руководства предлагают при выборе препарата для долгосрочного лечения учитывать не только уровень иерархии полученных доказательств, но и предыдущий опыт эффективности и переносимости препаратов у конкретного пациента, преимущественную полярность эпизодов в течении болезни, а также эффективность препаратов в лечении острого эпизода. Если поддерживающее лечение проводится комбинацией лития или вальпроата и АПВП, периодически стоит пересматривать необходимость продолжения комбинированной терапии или переход на монотерапию нормотимиком.

### *Противотревожный эффект*

На сегодняшний день фармакологическое лечение тревожных расстройств включает в себя селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН), трициклические антидепрессанты, бензодиазепины, прегабалин (в случае генерализованного тревожного расстройства). Однако часто лечение не приносит удовлетворительных результатов. Так, недостаточный ответ на назначение препаратов первой линии отмечается примерно у 50% пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР), до 60% пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), почти у 30% пациентов с паническим расстройством (ПР) [75], что ведет к поиску альтернативных возможностей фармакотерапии, в качестве которых рассматриваются, в частности, антипсихотические препараты. АППП в лечении тревожных расстройств активно исследовались в 70-80-е годы, однако подавляющее большинство исследований имело значительные методологические ограничения и АППП, в целом, не демонстрировали существенной эффективности в отношении тревожных расстройств [31, 77,]. Исключение составляет трифлуперазин (трифтазин), который в крупном мультицентровом РКИ длительностью 4 недели (n=415) был эффективнее, чем плацебо, в дозировках 2-6 мг/сут в лечении ГТР [31]. Этот препарат был одобрен FDA для краткосрочного лечения непсихотической тревоги [46]. Учитывая отсутствие убедительных доказательств эффективности, а также высокий риск развития ЭПС и поздней дискинезии, АППП не рассматриваются в качестве препаратов для лечения тревожных расстройств [77].

Что касается противотревожной активности АПВП, большинство исследований посвящено их применению в качестве дополнения к основному лечению (ингибиторам обратного захвата серотонина или серотонина-норадреналина), очень мало исследована эффективность монотерапии. В основном фокус направлен на РКИ при отдельных тревожных расстройствах (генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, социофобия), а не на тревоге как симптоме при других психических заболеваниях.

Кветиапин – единственный АПВП, который продемонстрировал эффективность в монотерапии ГТР в сравнении с плацебо. Кветиапин превосходил плацебо в редукации симптомов тревожного расстройства, доле ответов на лечение и частоте ремиссий, что подтверждено в мета-анализе [55]. В сравнении с ингибиторами обратного захвата серотонина по тем же показателям эффективности существенных различий не было. В одном

исследовании кветиапин был эффективнее плацебо в поддерживающем лечении ГТР. Любопытно, что при добавлении к антидепрессанту в лечении резистентного ГТР в двух небольших открытых исследованиях, кветиапин не был эффективнее плацебо. Рисперидон и оланзапин в монотерапии не исследовались. В качестве дополнительного к СИОЗС препарата при лечении рефрактерного ГТР рисперидон не продемонстрировал существенных преимуществ. В группе, получавшей дополнительно к СИОЗС оланзапин, была выше доля респондеров по сравнению с плацебо, однако при этом отмечался значительный набор веса. В двух нерандомизированных исследованиях с маленькими выборками арипипразол продемонстрировал некоторое ослабление симптомов ГТР, а zipразидон в плацебо-контролируемом РКИ не был эффективнее плацебо ни в моно-терапии, ни в качестве дополнительного препарата [58, 68]. Таким образом, на сегодняшний день существуют данные об эффективности монотерапии кветиапином в лечении ГТР, что подтверждается результатами мета-анализа и обзора Кохрейновского сообщества [60, 55]. Оланзапин, возможно, эффективен в лечении резистентного ГТР в комбинации с СИОЗС, но его использование ограничено метаболическими побочными эффектами [58, 68].

В лечении панического расстройства существенной эффективности антипсихотиков выявлено не было. В руководстве WFSBP упоминается лишь оланзапин в монотерапии или в добавлении к СИОЗС среди препаратов 4-й линии выбора при резистентном ПР на основании данных небольшого открытого исследования [77]. В обзоре Wang et al., включившем в себя исследования, выполненные до 2013 года, делается вывод, что рисперидон, оланзапин и кветиапин могут быть эффективны и хорошо переносимы в монотерапии и в качестве дополнительных препаратов в лечении резистентного ПР [74]. Однако, эти выводы были сделаны на основании лишь семи исследований, из которых два (монотерапия рисперидоном и оланзапином) были двойными слепыми рандомизированными, одно (монотерапия рисперидоном) – рандомизированным частично слепым, четыре – открытыми с маленькими выборками. В двух РКИ паническое расстройство или панические симптомы были коморбидны биполярному аффективному расстройству, в третье рандомизированное исследование были включены пациенты с паническим расстройством и паническими атаками. Еще в двух открытых исследованиях выборки состояли из пациентов с ГТР и ПР (7 человек из 30 в исследовании рисперидона как дополнительного препарата и 10 человек из 23 в исследовании арипипразола как дополнительного препарата) и в двух небольших открытых исследованиях оланзапина (в качестве монотерапии и дополнительного

препарата) участвовали только пациенты с паническим расстройством [74], что не позволяет сделать окончательный и обоснованный вывод об эффективности тех или иных АПВП. В систематический обзор Perna et al. были включены 5 РКИ [40]: три, упоминавшихся в предыдущем обзоре (два исследования рисперидона и одно исследование кветиапина в монотерапии), одно исследование монотерапии зипразидоном и одно исследование комбинации кветиапина с СИОЗС/СИОЗСН. Во всех исследованиях, кроме одного, не было выявлено существенных преимуществ терапии антипсихотическими препаратами. В исследовании монотерапии кветиапином с дивальпроексом и плацебо у пациентов с БАР и коморбидным паническим или генерализованным тревожным расстройством кветиапин эффективнее, чем плацебо и дивальпроекс снижал симптомы по шкале тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Scale) и шкале паники Шихана (Sheehan Panic Scale), отмечалась статистически незначимая тенденция в пользу кветиапина по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Anxiety). В подгруппе пациентов с паническим расстройством также наблюдалось превосходство кветиапина, однако, в post-hoc сравнении отдельных групп (кветиапин, дивальпроекс, плацебо) обнаружилось, что кветиапин превосходил по своей эффективности дивальпроекс, но не отличался от плацебо. Авторы обзора делают вывод о том, что на данный момент нет достаточных доказательств, обосновывающих применение кветиапина, рисперидона и зипразидона для лечения панического расстройства или панического расстройства, коморбидного БАР [40].

Относительно применения АПВП при социофобии данных также очень мало. Pignon et al. в своем обзоре приводит данные 4-х исследований: 2 исследования кветиапина (одно РКИ и одно открытое исследование), 1 исследование рисперидона (неконтролируемое), 1 РКИ оланзапина. Все исследования краткосрочные (до 12 недель) с маленькими объемами выборок (от 7 до 15 человек). Таким образом, достаточных доказательств эффективности АП при социофобии нет [68].

Что касается применения АП в качестве дополнительного к СИОЗС препарата при ОКР, наиболее согласованные данные получены относительно рисперидона. Его эффективность в снижении выраженности симптомов ОКР подтверждена в двух мета-анализах, в один из которых вошло 4 РКИ [8], в другой 5 РКИ [10]. Систематический обзор Maher et al. включил в себя 3 РКИ рисперидона, объединенные результаты которых продемонстрировали увеличение вероятности ответа на лечение в группе рисперидона, однако авторы обзора указывают на высокую вероятность систематической ошибки,

связанной с публикацией результатов (publication bias), поэтому доказательную силу полученных данных они назвали умеренной [29]. В двух РКИ арипипразол продемонстрировал эффективность в редукции обсессивных и компульсивных симптомов, что подтвердилось в мета-анализах [8, 10]. В рандомизированном частично-слепом исследовании рисперидон был эффективнее арипипразола по частоте ответа на лечение (72,2% и 50% соответственно). Из 6 РКИ эффективности кветиапина в комбинации с СИОЗС в 4-х не было отмечено значимых различий между кветиапином и плацебо, положительный результат был получен в одном двойном-слепом и в одном частично-слепом РКИ [58]. Эффективность кветиапина не подтвердилась в двух мета-анализах [8, 10], в систематическом обзоре Maher et al. отмечено преимущество кветиапина по сравнению с плацебо, которое не было статистически значимым [29]. Несмотря на положительные результаты относительно эффективности оланзапина, полученные в одном РКИ с небольшой выборкой, в мета-анализах и систематическом обзоре этот препарат не отличался существенно от плацебо [8, 10, 29]. РКИ с палиперидоном также дало негативный результат [58]. Положительные результаты были получены для галоперидола. Еще в одном исследовании галоперидол был эффективнее не только плацебо, но и рисперидона, но при этом 5 из 12 пациентов в группе галоперидола досрочно прекратили участие в исследовании в связи с развитием ЭПС. Таким образом, на сегодняшний день можно говорить, что в качестве дополнительных препаратов к СИОЗС в лечении рефрактерного ОКР могут быть использованы рисперидон и арипипразол, эффективность кветиапина, оланзапина и палиперидона не подтверждена [68]. Учитывая плохую переносимость и высокий риск развития моторных побочных эффектов, галоперидол не рекомендовано применять при ОКР за исключением случаев, коморбидных с синдромом Туретта [8, 10, 29, 54, 58, 68].

Учитывая сложность и многообразие патофизиологических механизмов реализации тревоги при различных состояниях и тревожных расстройствах, а также разный фармакодинамический профиль разных АП, вероятно, нельзя говорить о противотревожном эффекте, как о присущем антипсихотикам как классу препаратов, скорее отдельные препараты могут обладать некоторой эффективностью при тех или иных тревожных расстройствах и типах тревоги. Подавляющее большинство исследований выполнено со значительными методологическими нарушениями. Что касается АППП существует лишь два достаточно корректных исследований их эффективности: трифлуперазина при ГТР и галоперидола при

рефрактерном ОКР, но их применение нецелесообразно из-за высокого риска ЭПС и поздней дискинезии. Подводя итог, можно говорить о том, что применение антипсихотических препаратов не оправдано при паническом расстройстве и социофобии, при генерализованном тревожном расстройстве может быть оправдана монотерапия кветиапином, при резистентном к лечению обсессивно-компульсивном расстройстве могут быть использованы арипипразол или рисперидон в качестве дополнительных препаратов [68].

Учитывая недостаточную доказательную базу и существенные долгосрочные побочные эффекты (поздняя дискинезия, метаболические нарушения, кардиологические побочные эффекты и т.д.) не нужно назначать АПВП в качестве препаратов 1-й и даже 2-й линии при лечении тревожных расстройств. Их можно рассматривать как резерв для рефрактерных случаев, где не помогли соответствующие препараты и их комбинации, а также психотерапия, или пациент отказывается от всех других вариантов лечения, или имеет к ним все противопоказания.

### ***Снотворный эффект***

Инсомния – распространенное состояние: по данным исследований в разных странах инсомния встречается у 5,8-19% населения. Это расстройство повышает риск многих соматических и психических заболеваний, снижает качество жизни и несет за собой значительное экономическое бремя [32]. В лечении расстройств сна наибольшую доказательную базу имеет когнитивно-поведенческая терапия (КБТ), которая и предлагается руководствами в качестве первой линии выбора. Если КБТ не эффективна или по каким-то причинам невозможна, предлагается применять бензодиазепины и агонисты бензодиазепиновых рецепторов (зопиклон, золпидем, эсзопиклон) [20, 32]. Многие антипсихотики, имеющие в своем фармакодинамическом профиле сродство (антагонизм) к  $H_1$ - и, в меньшей степени, к  $\alpha_1$ -рецепторам, обладают достаточно выраженным седативным и снотворным эффектом, в связи с чем их назначают для лечения нарушений сна. Среди АППП с этой целью применялись хлорпромазин, хлорпротиксен, тиоридазин и т.д., в настоящее время с этой целью чаще назначаются АПВП. Во многих странах кветиапин является одним из самых часто назначаемых препаратов для лечения нарушений сна: в Канаде его принимает 11% пациентов, в США в 2002 году он был шестым из 16 препаратов, наиболее часто назначаемых для улучшения сна, в Норвегии только 4% пациентов, получающих кветиапин, получают его по одобренным показаниям в адекватной терапевтической дозе, в остальных случаях он принимается в низких дозировках, в основном, в качестве снотворного препарата [65].

В нашей стране, вероятно, наиболее часто для лечения инсомний у пациентов с хроническими психическими расстройствами, такими, как шизофрения и БАР, назначается клозапин. Можно предположить, что пациентам с тревожными, связанными со стрессом, расстройствами, умеренными и легкими депрессивными эпизодами, чаще назначаются агонисты бензодиазепиновых рецепторов (зопиклон), а среди антипсихотиков предпочтение отдается кветиапину. Однако фармакоэпидемиологических исследований на эту тему не проводилось.

Что касается подтверждения эффективности антипсихотических препаратов в лечении расстройств сна, то убедительных доказательств на сегодняшний день нет. В двух нарративных обзорах сообщается об улучшении ряда параметров сна у пациентов, страдающих шизофренией, при назначении клозапина, оланзапина и палиперидона [22, 66]. В единственный существующий мета-анализ вошло лишь одно РКИ кветиапина с выборкой в 14 человек, в котором через две недели основные параметры в группе кветиапина не отличались значимо от плацебо, хотя и отмечалась тенденция в пользу препарата. Качество исследования было оценено как очень низкое [11]. Anderson and Vande Griend в своем обзоре, посвященном использованию кветиапина для лечения бессонницы, приходят к выводу, что надежные исследования эффективности и безопасности кветиапина отсутствуют. Учитывая это, а также профиль побочных эффектов и наличие альтернативных препаратов, кветиапин не показан для лечения инсомнии [7]. Руководства также рекомендуют избегать назначения кветиапина (и других антипсихотиков) в силу отсутствия доказательств их эффективности и неблагоприятного соотношения потенциальной пользы и риска. Их применение может быть уместно у пациентов, у которых другие методы лечения не дали результатов [32, 20].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Основной областью клинического применения антипсихотических препаратов по-прежнему остается лечение шизофрении и близких к ней расстройств: купирование психотической симптоматики и предотвращение рецидивов. На сегодняшний день не существует препаратов, убедительно продемонстрировавших эффективность в отношении негативных и когнитивных симптомов шизофрении. Ряд антипсихотиков второго поколения эффективен и рекомендован к применению в монотерапии и комбинации с другими препаратами при аффективных расстройствах: в маниакальной и депрессивной фазе биполярного аффективного расстройства, для поддерживающей терапии БАР, а также резистентных депрессивных эпизодах. В подавляющем большинстве случаев антипсихотики не должны применяться при тревожных и обсессивно-компульсивном расстройствах, а также при нарушениях сна.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мосолов, С.Н. Основы современной психофармакотерапии / С.Н. Мосолов. – М.: 1996. – 288 с.
2. Принципы и практика психофармакотерапии / Ф.Дж. Яничак [и др.] / пер. с англ. С.А. Малярова. – К.: Ника-Центр, 1999.- 728 с.
3. 5-HT<sub>2A</sub> and D<sub>2</sub> receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release / J. Ichikawa [et al.] // J. Neurochem. – 2001. – Vol. 76. – P. 1521-1531.
4. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: Dose effects and comparison to practice effects / M.D. Woodward [et al.] // Schizophr. Res. – 2007. – Vol. 89. – P. 211-224.
5. A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder / M. Tohen [et al.] // J. Affect. Disord. – 2001. – Vol. 65. – P. 85-93.
6. A review of FDA-approved treatment options in bipolar depression / R.S. Mcintyre [et al.] // CNS Spectrums. – 2013. – Vol. 8, Suppl.1. – P. 1 – 21.
7. Anderson, S.L. Quetiapine for insomnia: A review of the literature / S.L. Anderson, J.P. Vande Griend // Am. J. Health-Syst. Pharm. – 2014. – Vol. 71. – P. 394-402.
8. Antipsychotic Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: An Update Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials / M. Dold [et al.] // Int. J. Neuropsychopharm [Electronic resource]. – 2015. – Vol. 18, № 9. – Mode of access: <https://academic.oup.com/ijnp/article/18/9/pyv047/854257>. – Date of access: 14.04.2020.
9. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and metaanalysis / M. Krause [et al.] // Eur. Arch. Psych.Clin. Neurosci. – 2018. – Vol. 268. – P.625-639.
10. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis / D. Veale [et al.] // BMC Psych. [Electronic resource]. – 2014. – Vol. 14, № 317. – Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/317>. – Date of access: 14.04.2020.
11. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review / W. Thompson [et al.] // Sleep Med. – 2016. – Vol. 22. – P.13-17.
12. Avery, L.M. Bipolar depression: Managing patients with second generation antipsychotics / L.M. Avery, S.D, Drayton // Intern. J. Psych. Med. – 2016. – Vol. 51, № 2. – P. 145-159.
13. Bipolar disorder: the assessment and management. Clinical guideline [Electronic Resource] / NICE. – 2014. – Mode of access: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg185/resources/bipolar-disorder-assessment-and-management-pdf-35109814379461>

14. Boter, H. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: An open randomized clinical trial (EUFEST) / H. Boter // *Schiz. Res.* – 2009. – Vol. 115. – P. 97-103.
15. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments / S.H. Kennedy [et al.] // *Can. J. Psych.* – 2016. – Vol. 61. – P. 540-560.
16. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder / L.N. Yatham [et al.] // *Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 97-170.
17. Cariprazine in Bipolar Depression and Mania: State of the Art / M. Mazza [et al.] // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* – 2018. – Vol. 17, № 10. – P. 723-727.
18. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial / D. Nemeth [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P. 1103-1113.
19. Carpenter, W.T. Treatment of Negative Symptoms / W.T. Carpenter, D.W. Heinrichs, L.D. Alphs // *Schizophr. Bull.* – 1985. – Vol. 11, №3. – P. 440-452.
20. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline / M.J. Sateia [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 307-349.
21. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST) / M. Davidson [et al.] // *Am. J. Psych.* – 2009. – Vol. 166. – P. 675-682.
22. Cohrs, S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effects of antipsychotics / S. Cohrs // *CNS Drugs.* – 2008. – Vol. 22. – P. 939-962.
23. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania / R.F. Prien [et al.] // *Arch. Gen. Psych.* – 1972. – Vol. 26. – P. 146-153.
24. Comparison of treatment-emergent extrapyramidal symptoms in patients with bipolar mania or schizophrenia during olanzapine clinical trials / P.A. Cavazzoni [et al.] // *J. Clin. Psych.* – 2006. – Vol. 67. – P. 107-113.
25. Depression: the NICE guideline on the treatment and management of depression in adult (updated edition) [Electronic Resource] / National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. – London, 2010. – Mode of access. - <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guideline-pdf-4840934509>. – Date of access: 11.04.2020.

26. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges / S.K. Hill [et al.] // *Expert Rev Neurother.* – 2010. – Vol. 10, №3. – P. 43-57.
27. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial / R.S. Kahn [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 1085-1097.
28. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia / J.A. Lieberman [et al.] // *New Eng. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209-1233.
29. Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-Label Uses in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis / A.R. Maher [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306, № 12. – P. 1359-1369.
30. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression / M. Tohen [et al.] // *Arch. Gen. Psych.* – 2003. – Vol. 60. – P. 1079-1088.
31. Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review / K. Gao [et al.] // *J. Clin. Psych.* – 2006. – Vol. 67, № 9. – P. 1327-1340.
32. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia / D. Riemann [et al.] // *J. Sleep Res.* – 2017. – Vol. 26, №6. – P. 675-700.
33. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology / G.M. Goodwin [et al.] // *J. Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 30. – P. 495-553.
34. Extrapyramidal symptoms and cognitive test performance in patients with schizophrenia / G. Fervaha [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2015. – Vol. 161. – P. 351-356.
35. Galderisi, S. Deficit schizophrenia: An overview of clinical, biological and treatment aspects / S. Galderisi, M. Maj // *Eur. Psych.* – 2009. – Vol. 24. – P. 493-500.
36. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. / S. Leucht [et al.] // *Molec. Psych.* – 2009. – Vol. 14. – P. 429-447.
37. How to compare doses of different antipsychotics: A systematic review of methods / M.X. Patel [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 149. – P. 141-148.
38. Important clinical features of atypical antipsychotics in acute bipolar depression that inform routine clinical care: a review of pivotal studies with number needed to treat. K. Gao [et al.] // *Neurosci. Bull.* – 2015. – Vol. 31, № 5. – P. 572-588.
39. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing / D.M. Gardner [et al.] // *Am. J. Psych.* – 2010. – Vol. 167. – P. 686-693.
40. Is There Room for Second-Generation Antipsychotics in the Pharmacotherapy of Panic Disorder? A Systematic Review Based on

- PRISMA Guidelines / G. Perna [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* [Electronic Resource]. – 2016. – Vol. 17, № 551. – Mode of access: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/4/551/htm#cite>. – Date of access: 14.04.2020.
41. Jauhar, S. Controversies in bipolar disorder: role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy / S. Jauhar, A.H. Young // *Int. J. Bipol. Disord* [Electronic resource]. – 2019. – Vol. 7, 10. – Mode of access: <https://journalbipolardisorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-019-0145-0>. – Date of access: 12.04.2020.
  42. Jones, P.B. Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1) / P.B. Jones // *Arch. Gen. Psych.* – 2006. – Vol. 63. – P. 1079-1087.
  43. Keefe, R.S.E. Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients with Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial / R.S.E. Keefe // *Arch. Gen. Psych.* – 2007. – Vol. 64. – P. 633-647.
  44. Kishimoto, T. Relapse Prevention in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Second-Generation Antipsychotics versus First-Generation Antipsychotics / T. Kishimoto // *Mol. Psych.* – 2013. – Vol. 18, №1. – P. 53-66.
  45. Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort / A.P. Husa [et al.] // *Psych. Res.* – 2017. – Vol. 247. – P. 130-138.
  46. Lorenz, R.A. Adjunctive Use of Atypical Antipsychotics for Treatment-Resistant Generalized Anxiety Disorder / R.A. Lorenz, C.W. Jackson, M. Saitz // *Pharmacother.* – 2010. – Vol. 30, № 9. – P. 942-951.
  47. Maintenance Therapy With Second Generation Antipsychotics for Bipolar Disorder - A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Lindstrom [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2017. – Vol. 213. – P. 138-150.
  48. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia (Review) / S. Leucht [et al.] // *Cochrane Library* [Electronic Resource]. – 2012. – Iss. 5. – Mode of access: <http://cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/1651858.cd008016.pub2.full> – Date of access: 08.04.2020.
  49. Mishara, A.L. A Meta-Analysis and Critical Review of the Effects of Conventional Neuroleptic Treatment on Cognition in Schizophrenia: Opening a Closed Book / A.L. Mishara, T.E. Goldberg // *Biol. Psych.* – 2004. – Vol. 55. – P. 1013-1022.
  50. Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison / B. Crespo-Facorro [et al.] // *J. Clin. Psych.* – 2009. – Vol. 70. – P. 717-729.
  51. Neuroleptics: Effects on Neuropsychological Function in Chronic Schizophrenic Patients / G. Cassens [et al.] // *Schizophr. Bull.* – 1990. – Vol. 16, №3. – P. 477-499.

52. Occupancy of Striatal and Extrastriatal Dopamine D2 Receptors by Clozapine and Quetiapine / R.M. Kessler [et al.] // *Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 31. – P. 1991–2001.
53. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents / S. Miyamoto [et al.] // *Molec. Psych.* – 2012. – Vol. 17 (12). – P. 1206–1227.
54. Psychopharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) / A. Del Casale [et al.] // *Curr. Neuropharm.* – 2019. – Vol. 17. – P. 710–736.
55. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / N. Maneeton [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2016. – Vol. 10. – P. 259–276.
56. Reinolds, G.P. Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia / G.P. Reinolds // *J. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 18(3). – P. 340–345.
57. Robertson, M.M. Major tranquillisers used as antidepressants. A review / M.M. Robertson, M.R. Trimble // *J. Affect. Disord.* – 1982. – Vol. 4. – P. 173–193.
58. Role and clinical implications of atypical antipsychotics in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, trauma-related, and somatic symptom disorders: a systematized review / U. Albert [et al.] // *Int. Clin. Psychopharm.* – 2016. – Vol. 31, № 5. – P. 249–258.
59. Second Generation Antipsychotics in the Treatment of Major Depressive Disorder: An Update / S.M. Wang [et al.] // *Chonnam Med. J.* – 2016. – Vol. 52. – P. 159–172.
60. Second-generation Antipsychotics for Anxiety Disorders / A.M. Depping, [et al.] // *Cochrane Library [Electronic resource]*. – 2010. – Iss. 12. – Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008120.pub2/full>. – Date of access: 13.04.2020.
61. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia / K. Komossa [et al.] // *Cochrane Library [Electronic Resource]*. – 2010. – Iss. 12. – Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008121.pub2/epdf/full> – Date of access: 10.04.2020.
62. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis / S. Leucht [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 31–41.
63. Stahl, S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 4th Ed. [Electronic resource] / S.M. Stahl. – 2013. – Mode of access: <https://doctorlib.info/pharmacology/stahls-essential-psychopharmacology-4/1.html>. – Date of access: 05.04.2020.
64. Taylor, D.M. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*, 13<sup>th</sup> edition / D.M. Taylor, T.R.E. Barnes, A.H. Young. – Wiley Blackwell, 2018. – 873 p.

65. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescriptions in Norway 2004-2015 / P. Gjerden [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 73. – P. 1173-1179.
66. The effects of second generation antipsychotics in healthy subjects and patients with schizophrenia / J. Monti [et al.] // *Sleep. Med. Rev.* – 2017. – Vol. 33. – P. 51-57.
67. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm / K.N. Fountoulakis [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharm.* – 2017. – Vol.20. – P. 121-179.
68. The Place of Antipsychotics in the Therapy of Anxiety Disorders and Obsessive-Compulsive Disorders / B. Pignon [et al.] // *Curr. Psych. Rep.* [Electronic resource]. – 2017. – Vol.19, № 103. – Mode of access: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-017-0847-x>. – Date of access: 13.04.2020.
69. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania / H. Grunze [et al.] // *World J. Biol. Psych.* – 2009. – Vol. 10. – P. 85-116.
70. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression / H. Grunze [et al.] // *World J. Biol. Psych.* – 2010. – Vol. 11. – P. 81-109.
71. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder / H. Grunze [et al.] // *World J. Biol. Psych.* – 2012. – Vol. 14. – P. 154-219.
72. Tohen, M. Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania / M. Tohen, E. Vieta // *Bipolar Disorders.* – 2009. – Vol. 11, Suppl. 2. – P. 45-54.
73. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials / P. Fusar-Poli [et al.] // *Schizophr. Bull.* – 2015. – Vol. 41, №4. – P. 892-899.
74. Wang, H.R. The potential role of atypical antipsychotics in the treatment of panic disorder / H.R. Wang, Y.S. Woo, W.M. Bahk // *Hum. Psychopharm. Clin. Exp.* – 2014. – Vol. 29. – P. 405-413.
75. Weber, S. Prevalence of antipsychotic prescriptions among patients with anxiety disorders treated in inpatient and outpatient psychiatric settings / S. Weber, A.M. Wehr, A.M. Duchemin // *J. Affect. Disord.* – 2016. – Vol.192. – P. 292-299.
76. Woodward, N.D. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia / N.D. Woodward // *Int. J. Neuropsychopharm.* – 2005. – Vol. 8. – P. 457-472.
77. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and

- Post-Traumatic Stress Disorders – First Revision / B. Bandelow [et al.] // World J. of Biol. Psych. – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 248-312.
78. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders/ M. Bauer [et al.] // World J. Biol. Psych. – 2013. – Vol. 14. – P. 334-385.
79. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance / A.Hasan [et al.] // World J. Biol. Psych. – 2012. – Vol. 13. – P. 318-378.

Учебное издание

**Хмельницкая Екатерина Александровна**

**АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:  
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.05.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,88. Уч.- изд. л. 2,14. Тираж 70 экз. Заказ 127.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.