

# **Современные стратегии терапии шизофрении и постшизофренической депрессии**

Н.Н. Петрова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра психиатрии и наркологии

# Общие принципы выбора терапевтической тактики при шизофрении

- Необходимо эффективно устранять:
  - Продуктивные расстройства →
  - Негативные симптомы → • Уровень социальной адаптации
  - Когнитивные симптомы → • Качество жизни
- Особое внимание:
  - Безопасность → • Соматическое здоровье больных шизофренией
  - Переносимость → • Длительный прием лекарственных препаратов

**Факторы  
определяющие  
выбор терапии  
(Sadock B.et al., 2005)**

```
graph TD; A[Факторы определяющие выбор терапии (Sadock B.et al., 2005)] --> B[Связанные с больным]; A --> C[Связанные с врачом]; A --> D[Связанные с лекарством];
```

**Связанные  
с больным**  
- Лечение должно  
поддерживаться  
больным  
(комплаенс)

**Связанные  
с врачом**  
- Назначение средств,  
адекватных  
состоянию  
больного  
- Контроль за  
терапией

**Связанные  
с лекарством**  
- Средства  
с доказанной  
эффективностью  
  
- Безопасность  
терапии

# Выбор антипсихотика

Различие антипсихотиков - только в спектре побочных эффектов.

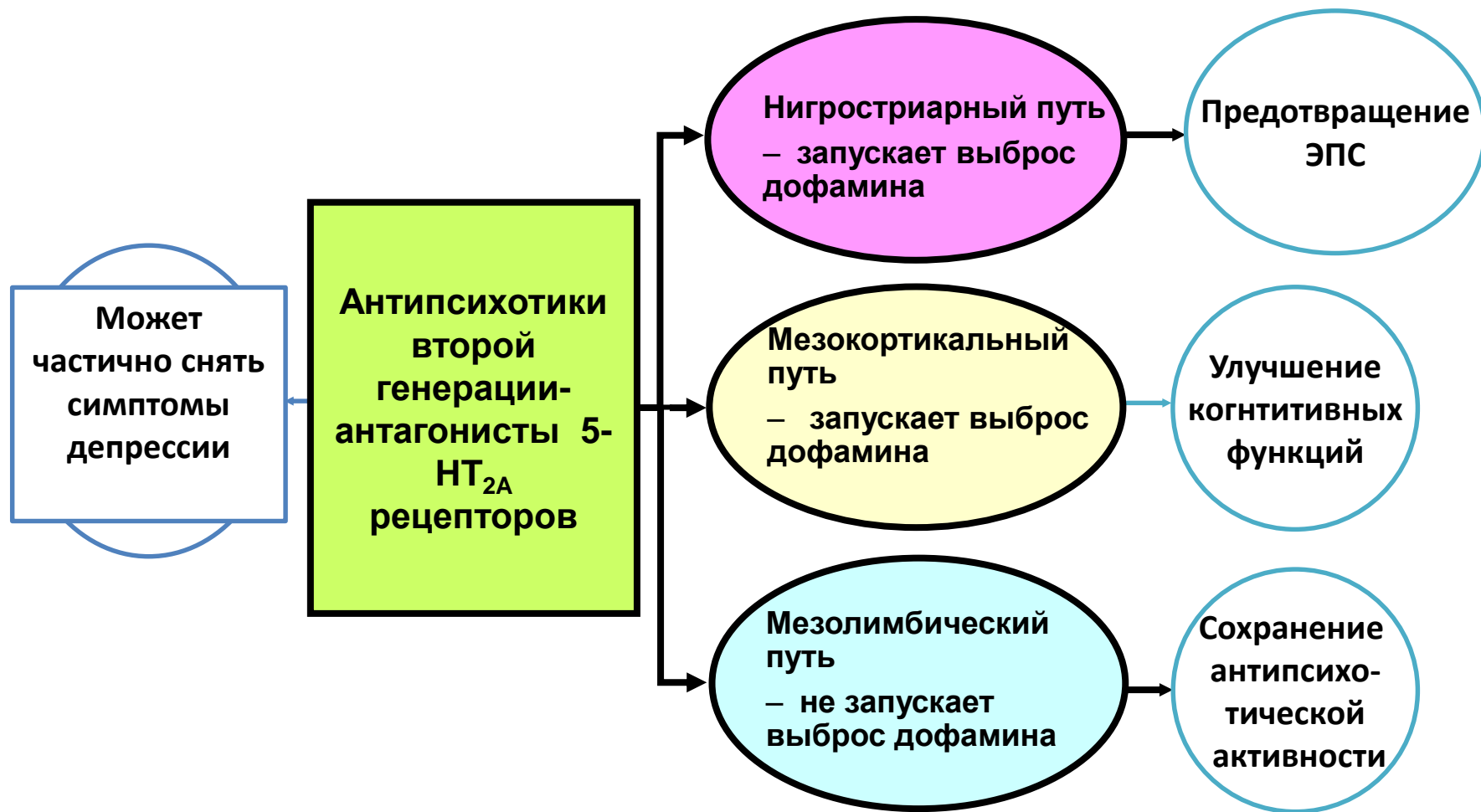
Показатель польза/риск наиболее оптимален у антипсихотиков нового поколения.

Мосолов С.Н., 2002; Малин Д.И., 2003; Бурковский Г.В. и соавт., 2004;  
Аведисова А.С. и соавт. 2005; Бугрова Е.И., 2007; Fenton W.S. et al., 1997; Osby U.,  
et al., 2000; Allison D.B. et al., 2003; Мосолов С.Н., 2000;  
Горобец Л.Н., 2007; Чомский А.Н., 2008; Читая Н.Н., 2009; Arana G.W. et al., 2004;  
Stahl S.M., 2004; Haddad P., 2004; Stöhlberger C. et al., 2005; Leon J. et al., 2007

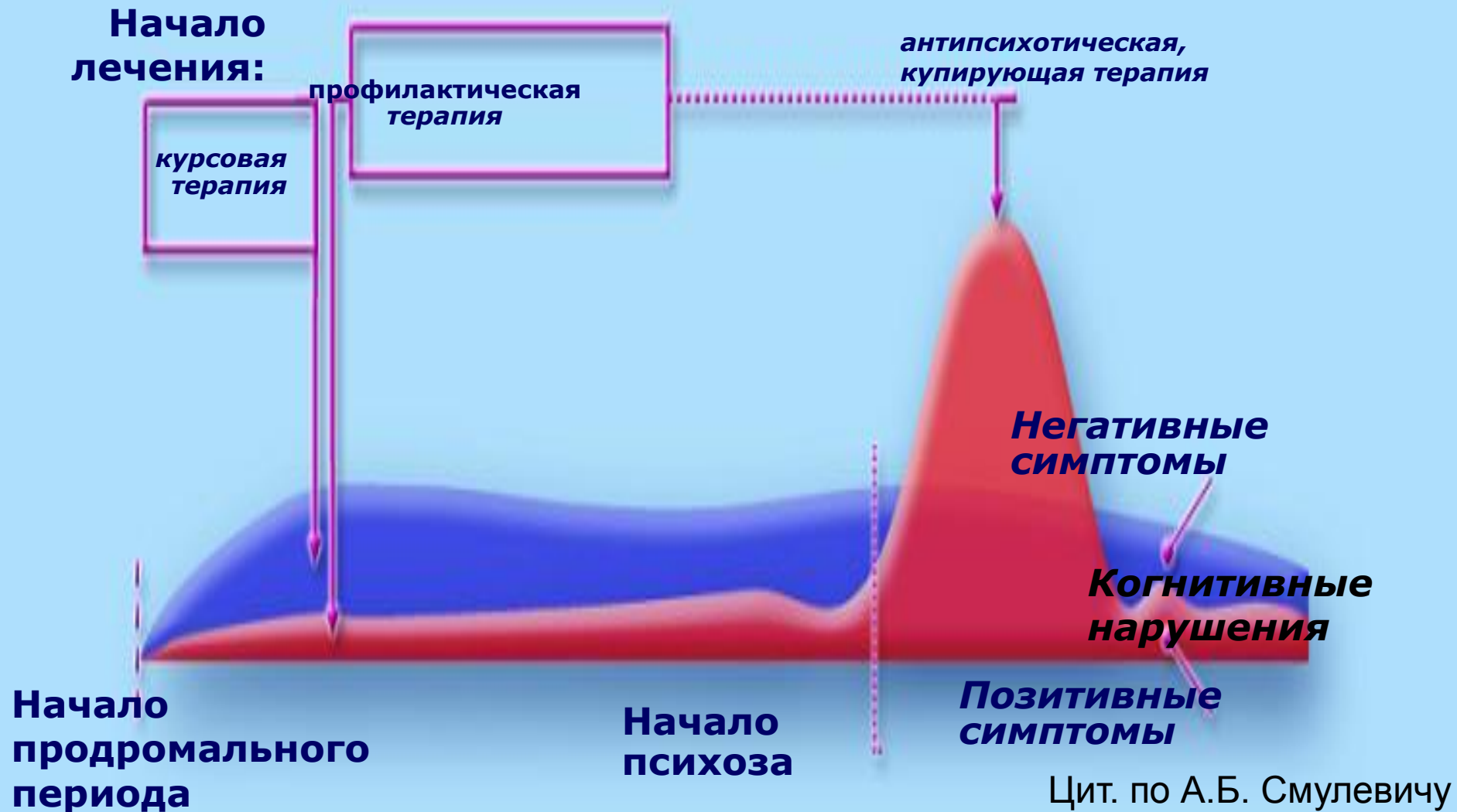
Антипсихотики различаются только по силе неспецифического седативного или стимулирующего (активирующего) эффектов

Попов Ю.В., Вид В.Д., 1997; Цыганков Б. Д., Агасарян Э. Г., 2010;  
Baldessarini RJ, Tarazi FI.; 2006; Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW.,  
2007; Gelder M, Gath D, Mayou R., 1997;  
Janicak PG, Davis JM, Presckorn SH et al., 1999; Shader R., 1998

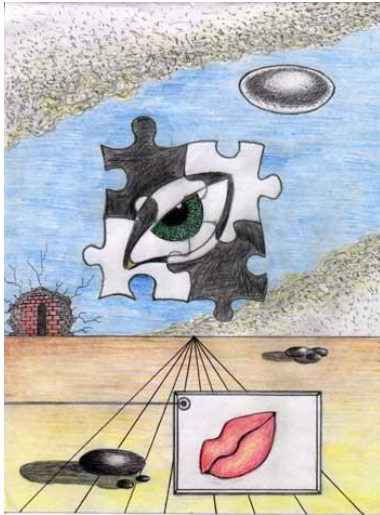
# Роль антагонизма 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов в лечении шизофрении



# Современная стратегия терапии шизофрении



# Цели купирующей терапии шизофрении



Редукция острых  
симптомов

Снижение риска  
самоповреждения и  
агрессии по отношению к  
окружающим

Уменьшение возбуждения

***Улучшение ролевого  
функционирования***

# **Преимущества антипсихотиков второй генерации при купировании острых психозов**

По темпу  
редукции  
продуктивной  
симптоматики  
не уступают  
классическим  
нейролептикам

Превосходят  
традиционные  
нейролептики  
по влиянию на  
тревожную и  
аффективную  
симптоматику

Хорошая  
переносимость

С.Н.Мосолов и соавт. Психиатрия и психофармакотерпия. Том1, №2, 2000 г. 12с.  
Попов М.Ю. Психиатрия и психофармакотерапия Том 4/N 2/2002. 34с



# Терапия возбуждения при психозах (когда пероральная терапия возможна)

Острый психоз с возбуждением/агрессией



Ограничение внешних раздражителей, терапевтические техники  
снижения возбуждения, архитектура и атмосфера отделения



Таблетированная лекарственная форма  
антипсихотика 2 генерации



Комбинация бензодиазепинов с атипичным АП,  
при необходимости - увеличение дозы



Терапевтический эффект



Постепенный переход на монотерапию ААП

# Алгоритм терапии некупирующегося психотического возбуждения

Таблетированная лекарственная форма антипсихотика 2 генерации



Комбинация бензодиазепинов с атипичным АП, увеличение дозы АА,  
назначение инъекционных форм АА



Парентеральные формы традиционных нейролептиков  
(предпочтительно – высокопотентных)



Комбинация с низкопотентными (седативными)  
антипсихотиками



«быстрая транквилизация»



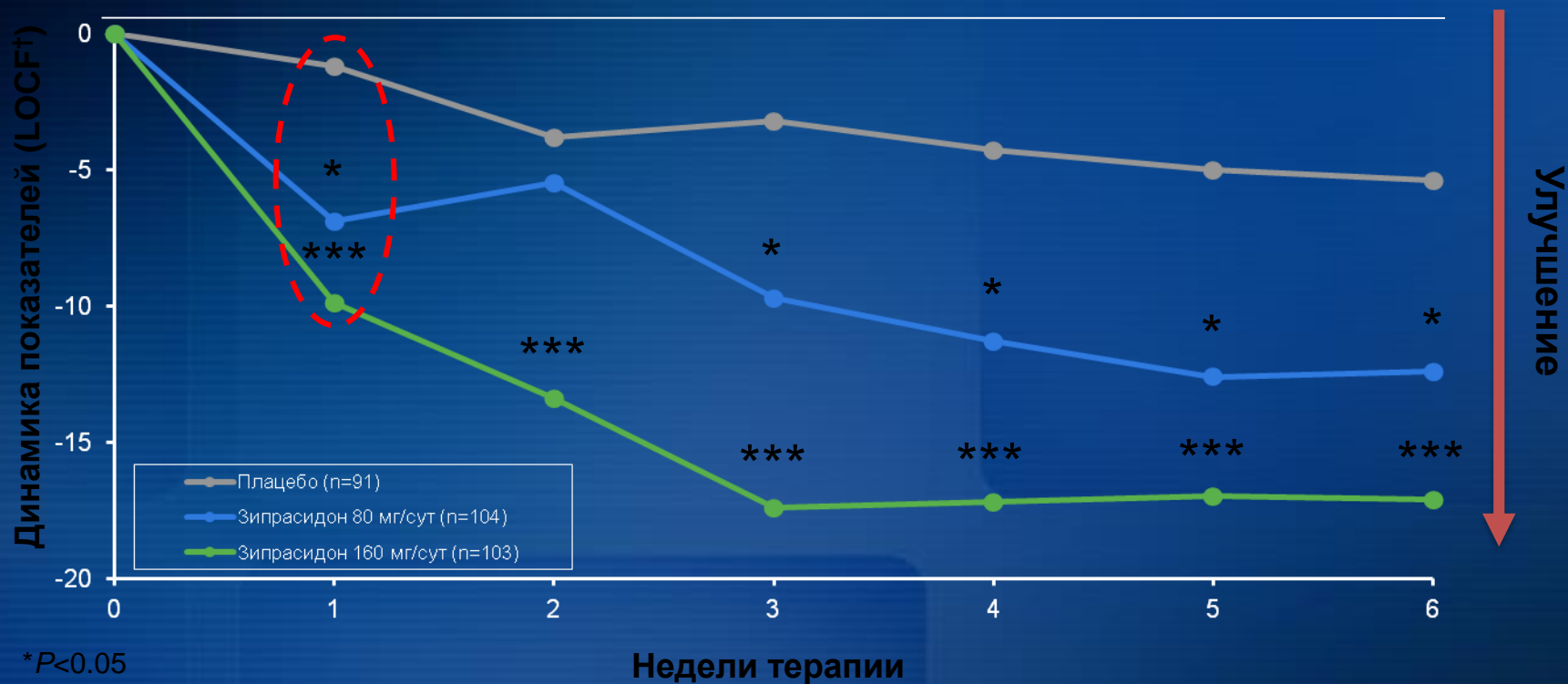
ЭСТ

## 6-недельное исследование zipразидона 80 и 160 мг у пациентов с шизофренией в острой фазе

Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, et al, and the Ziprasidone Study Group.  
Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia  
and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial.  
*Neuropsychopharmacology*. 1999;20:491-505.

# Значительное уменьшение общих психопатологических симптомов, начиная с 1-й недели терапии

## Динамика по шкале PANSS ‡



\* $P < 0.05$

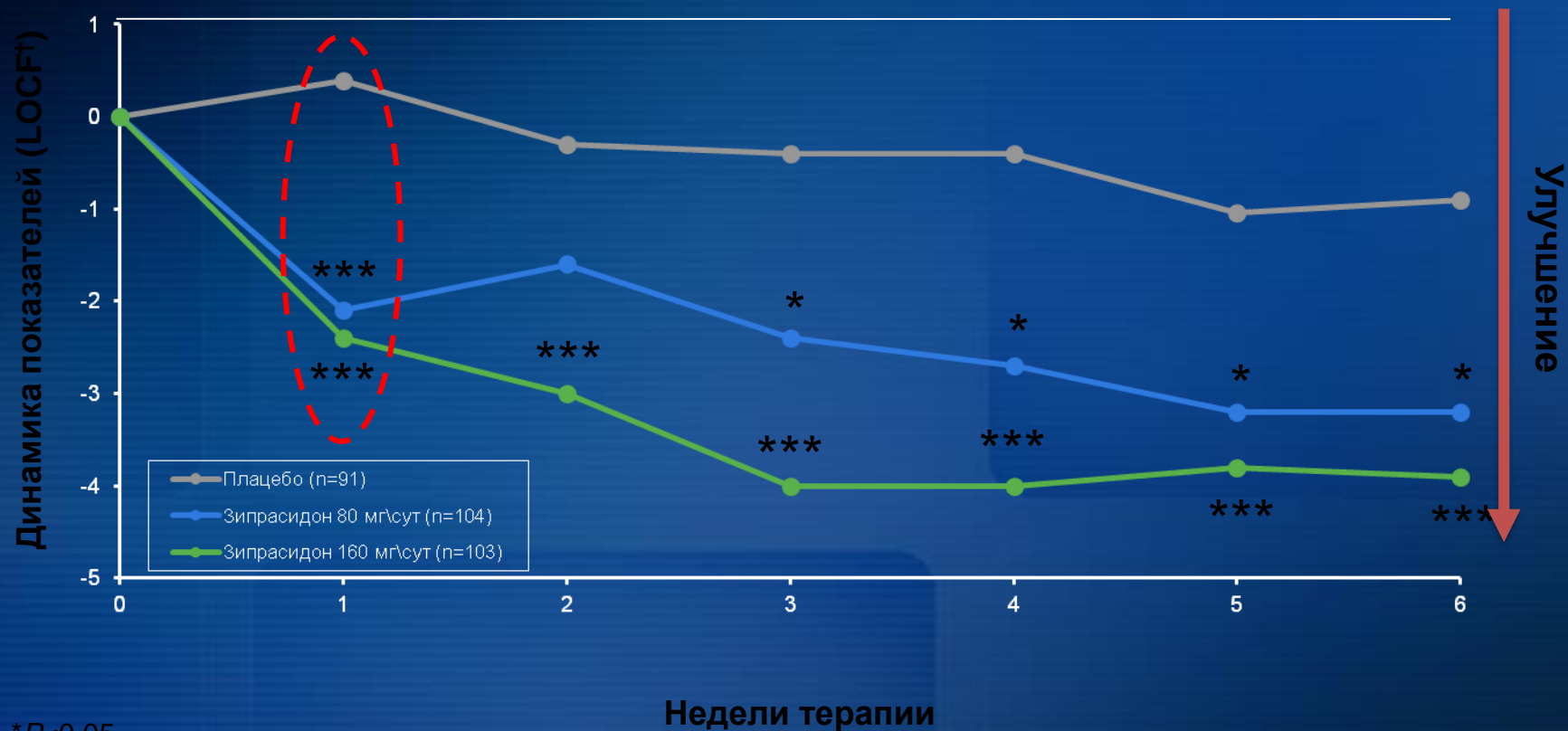
\*\*\* $P < 0.001$

†LOCF = Last observation carried forward.

‡Первичный критерий эффективности.

## Значительное уменьшение негативных симптомов, начиная с 1-й недели терапии

### Динамика негативных симптомов по шкале PANSS ‡



\* $P < 0.05$

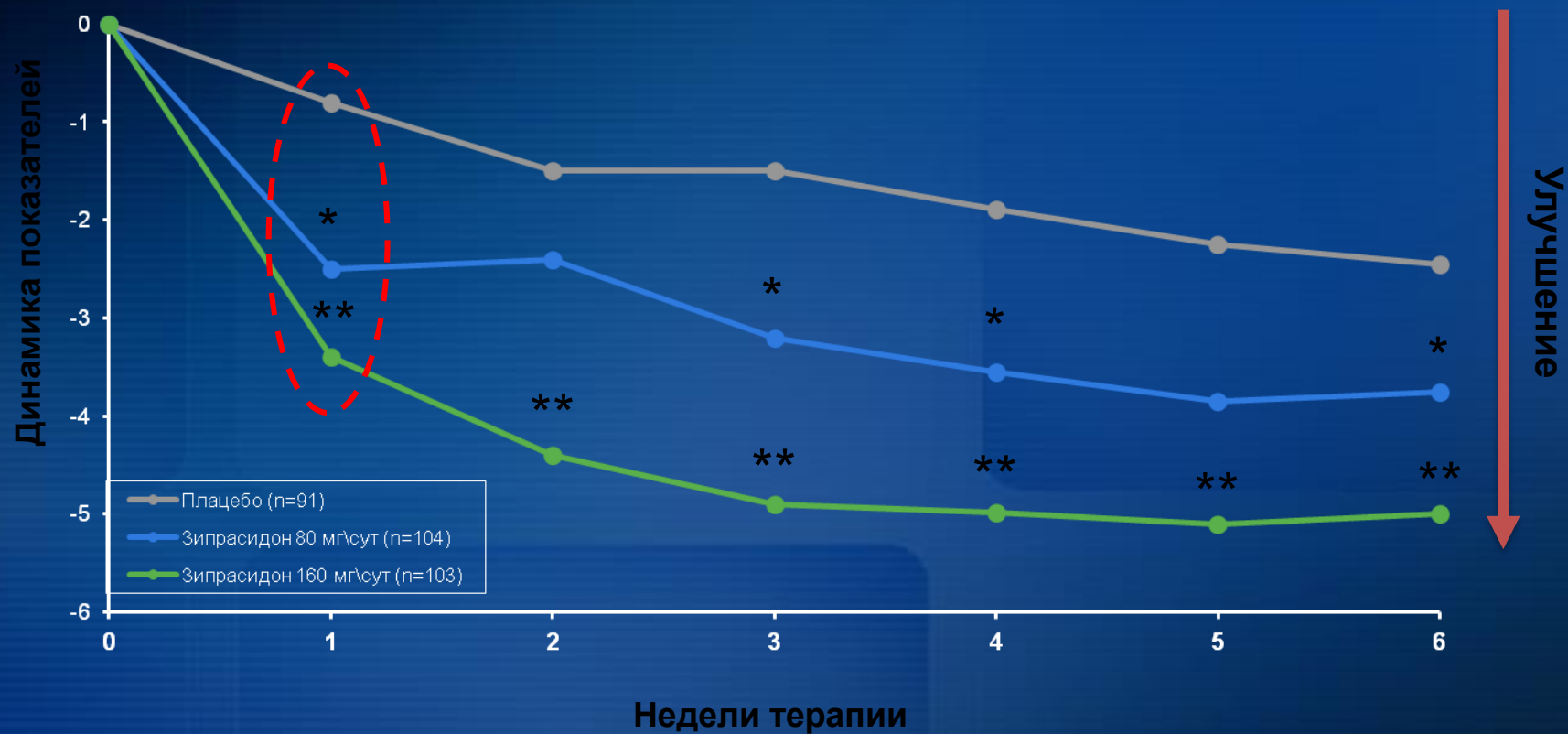
\*\*\* $P < 0.001$

†LOCF = Last observation carried forward.

‡Первичный критерий эффективности.

## Значительное улучшение социального функционирования

### Динамика социальной активности по шкале PANSS



\* $P < 0.05$  vs baseline.

\*\* $P < 0.01$  vs baseline.

## Значительное уменьшение депрессивной симптоматики (при терапии в дозе 160мг\сут)

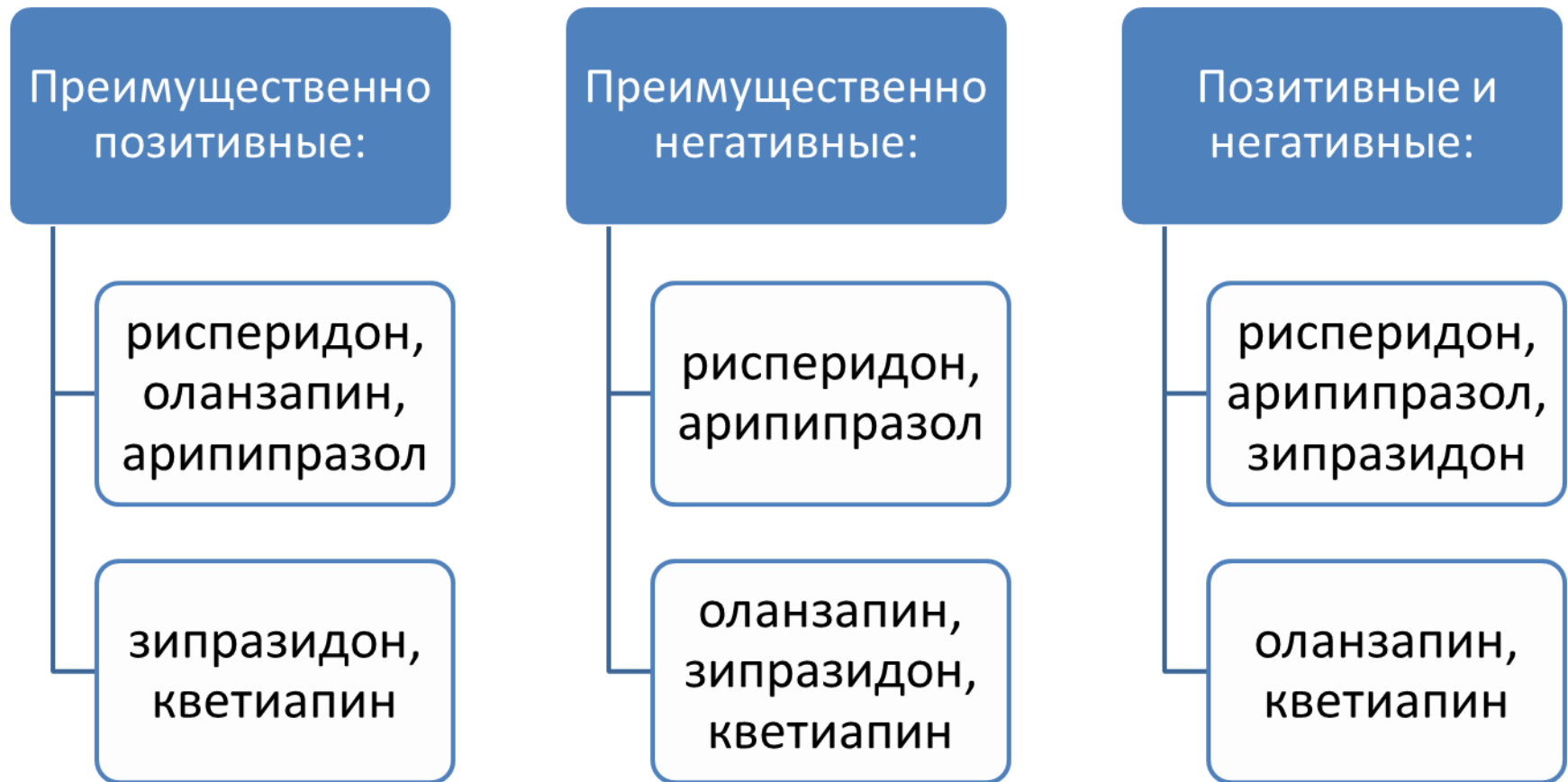
### Динамика по шкале MADRS†



\* $P < 0.05$  vs placebo.

†Вторичный критерий эффективности.

# Дифференцированная психофармакотерапия пациентов с первым эпизодом





# Фазы антипсихотической терапии

## Эффективность

- ♦ Позитивные симптомы
- ♦ Враждебность, агрессия
- ♦ Медленный переход от в/м к пероральным формам
- ♦ Коморбидные депрессивные/ маниакальные симптомы

- ♦ Негативные симптомы
- ♦ Депрессивные симптомы
- ♦ Когнитивные нарушения
- ♦ Профилактика суицида

**Контроль поведения (ажитации)**

**1 - 3 дня**

- ♦ Острая дистония
- ♦ Седация
- ♦ Ортостатическая гипотензия
- ♦ Удлинение QTc

**1 - 28 недель**

- ♦ ЭПС
- ♦ Лекарственные взаимодействия
- ♦ Прибавка веса тела
- ♦ Гиперпролактинемия
- ♦ Гипергликемия
- ♦ Удлинение QTc

**≥ 6 месяцев**

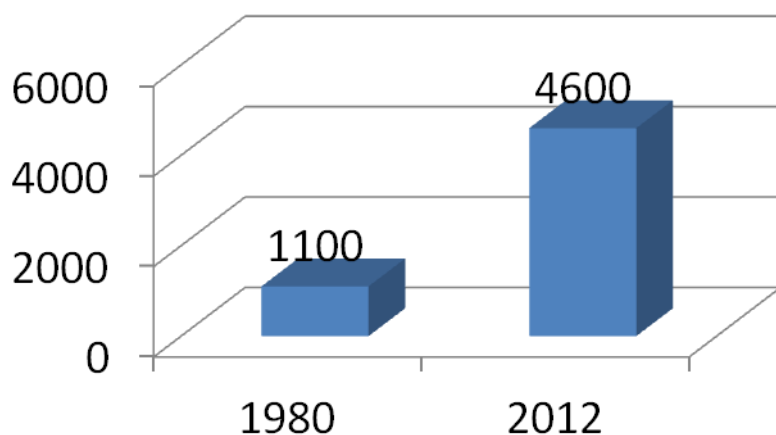
- ♦ Поздняя дискинезия
- ♦ Гиперпролактинемия
- ♦ Прибавка в весе
- ♦ Гипергликемия
- ♦ Удлинение QTc

**Профилактика обострений**

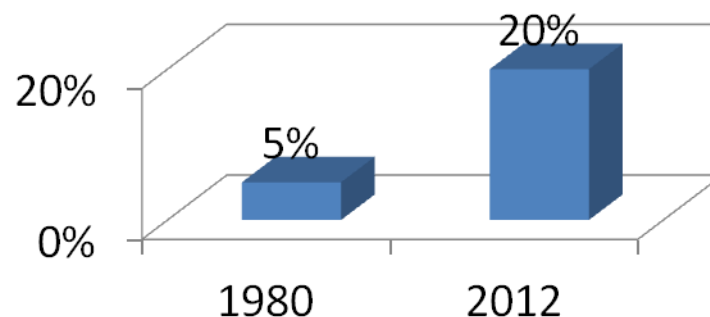
## Безопасность

# Количество полнотекстовых статей, посвященных негативным симптомам


Число публикаций



От числа всех статей,  
опубликованных по теме  
шизофрении



- По данным англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed, созданной Национальным центром биотехнологической информации (National Center for Biotechnological Information – NCBI) на основе раздела «биотехнология» Национальной медицинской библиотеки США (National Library of Medicine – NLM) (PubMed search, 2012).



Разграничение негативных расстройств с определением понятия «дефект-симптомов» - предмет актуального обсуждения и научной дискуссии во всем мире

Неоднозначность диагностических критериев и спорностью условий категоризации

Попытки определения клинико-психопатологической сущности «дефект-симптомов» как основных, «ядерных» нарушений шизофрении, а также инструментов его диагностики - первостепенная задача современной психиатрической науки

Актуально в свете обсуждения места нозологической дефиниции шизофрении при создании МКБ-11.

# DSM-V: «А»

## Негативная симптоматика

### **снижение волевых побуждений**

(avolition, безволие;  
снижение волевых  
побуждений/обеднение  
социальных  
контактов/ангедония)

### **снижение эмоциональной выразительности**

(уплощенный аффект)

оскудение  
речи

ангедония

обеднение  
социальных  
контактов

## Взгляд клиницистов на диагностику негативной симптоматики




Канада, опрос 206 психиатров (D.Lutgens и соавт., 2013)

# Предикторы негативной симптоматики



# Возможные патогенетические механизмы негативной симптоматики, дефицита



гипофронтальность (Meltzer HY)
сглаживание межполушарной асимметрии (Crow TJ)
мозговая дизметрия (Andreasen N), (гипокамповальная дисфункция)
серотониновая дисфункция, префронтальная гипоактивность (Svensson et al 1993; Wolkin et al 1992; Opler 1994; Breier 1995; Carpenter 1995)

гипофронтальность (Meltzer HY)

сглаживание межполушарной асимметрии (Crow TJ)

мозговая дизметрия (Andreasen N), (гипокамповальная дисфункция)

серотониновая дисфункция, префронтальная гипоактивность (Svensson et al 1993; Wolkin et al 1992; Opler 1994; Breier 1995; Carpenter 1995)

# Концепция позитивной/негативной шизофрении

## Симптомы шизофрении



### **ПОЗИТИВНЫЕ симптомы 1 ранга (K. Schneider, 1955)**

- явления психического автоматизма  
(эхо мыслей, отнятие, открытость, вкладывание, наплывы мыслей)
- псевдогаллюцинации
- бредовое восприятие



### **негативные первичные (E. Bleuler, 1911) базисные (G. Huber, 1977) симптомокомплексы**

- Аспонтанность
- Оскудение речи
- Притупленность аффекта
- Стереотипии
- Социальная отгороженность
- Когнитивный дефицит



## Базисные стадии

в продроме, в  
качестве «форпост-  
синдромов»

в постпсихотических  
периодах (обратимые  
и стойкие  
постпсихотические  
синдромы)

резидуальные  
синдромы (астено-  
анергические).  
Феноменологически=  
«чистый дефект»

# Шизофрения

J.S. Strauss, N. Andreasen, T. Crow, S. Hirsch  
(1980-90-е гг)

ПОЗИТИВНАЯ, или ПЛЮС  
симптомы (искажение или  
преувеличение функций)

негативная (утрата,  
искажение функций)

острое течение с  
преобладанием  
продуктивных  
симптомов

отсутствие  
выраженного  
интеллектуального  
снижения

повышение  
плотности D2-  
дофаминовых  
рецепторов

постепенное  
начало

нарастающее  
интеллектуальное  
снижение

расширение  
боковых  
желудочков

# Дихотомические концепции позитивных и негативных симптомов

- При острых психозах динамика позитивных и негативных симптомов идет параллельно

- трехфакторная модель P.F. Liddle (1987, 1992)

- пятифакторная модель J.-P. Lindenmayer (1995) на основе PANSS



Возникают до начала  
терапии, чем отличаются от  
связанных с ЭПС

Возникают до начала  
психотического эпизода, чем  
отличаются от связанных с  
психозом

**Первичные негативные  
симптомы в отличие от  
вторичных негативных  
симптомов**

В большей степени  
оцениваются больными и их  
родственниками как  
изменение характера, чем  
признаки болезни

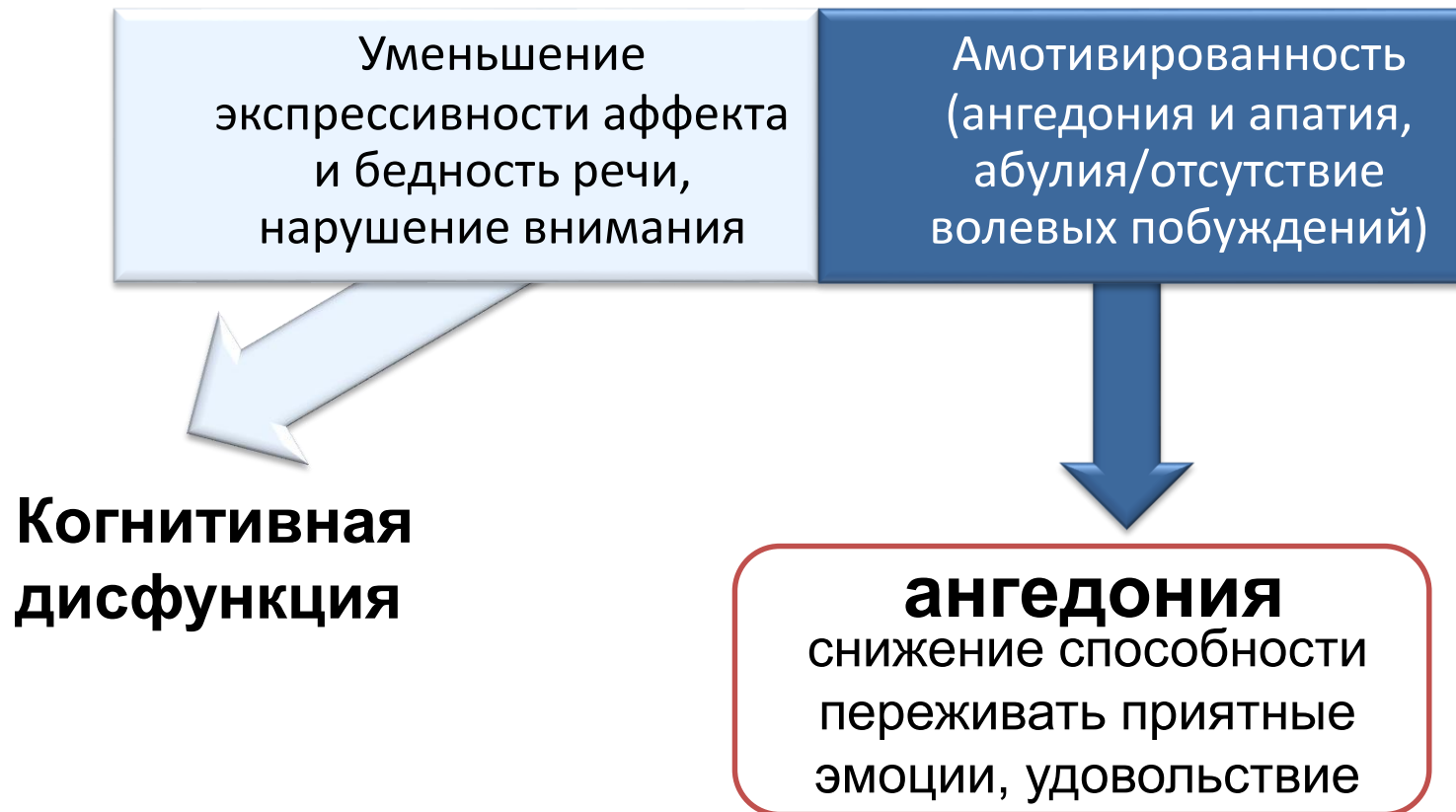
Проявляют себя чаще  
снижением мотивации,  
инициативы, способности  
принимать решения,  
планировать

# Вторичные негативные симптомы

- Как элемент психотических проявлений → Нарушение социальных контактов
- Как элемент побочных эффектов → Снижение быстроты эмоциональных реакций, моторная заторможенность, медленная речь
- Как элемент депрессии или госпитализма → Ангедония. Социальная отгороженность, апатия

# Перекатегоризация подбластей негативных СИМПТОМОВ

(G.Foussias, G.Remington 2010)

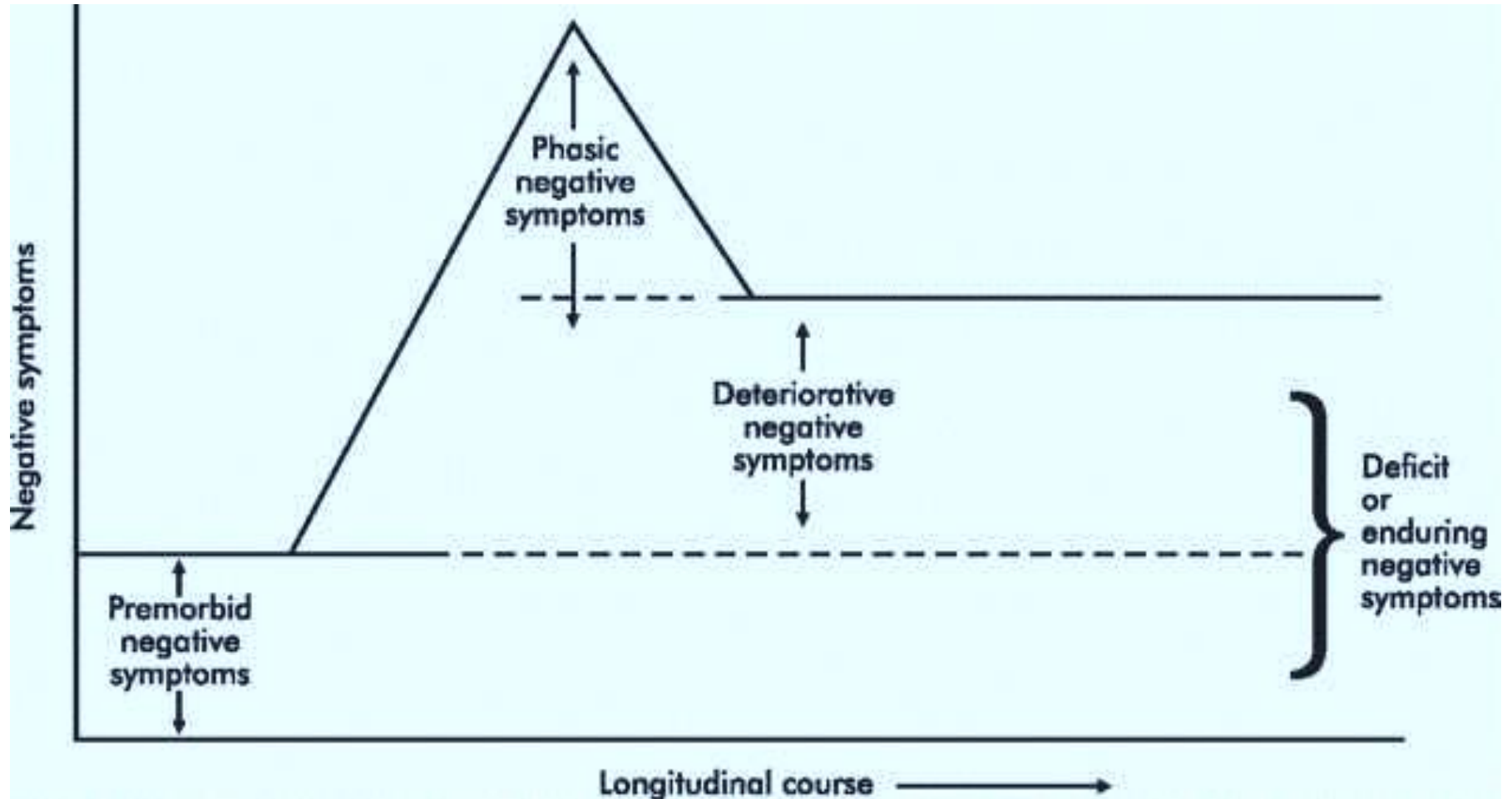


Больные шизофренией, несмотря на нарушения во внешней эмоциональной выразительности не испытывают нарушений во внутреннем переживании эмоций (т.е. не имеют гедонистического дефицита)

# Негативные симптомы

(incl. «enduring negative subtype»)

Ahmed A.O., Strauss G.P., Bushanan R.W., Kikpatrick B., Carpenter W.T,2014).



Andreasen et al. 1994; Berman and Weinberger 1990; Bermanzohn and Siris 1992; Tandon and Greden 1989; Tandon et al. 1991

Негативные симптомы могут не выявляться, но они присутствуют в клинической картине болезни, так как включены в закономерность психопатологическую развитие продуктивных расстройств

Негативные симптомы шизофрении в фокусе исследователя, клинициста и пациента (по материалам 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии)

Ж.Наро, директор научного и образовательного направления Parc Sanitari Sant Joande Deu

Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина №02 2014



# Значение негативных симптомов

У пациентов с более выраженными негативными симптомами по SANS по сравнению с лицами с менее выраженными негативными симптомами

хуже прогноз

более низкий  
уровень  
социального  
функционирования

более низкий  
уровень качества  
жизни (the Quality  
of Life Scale – SQL)

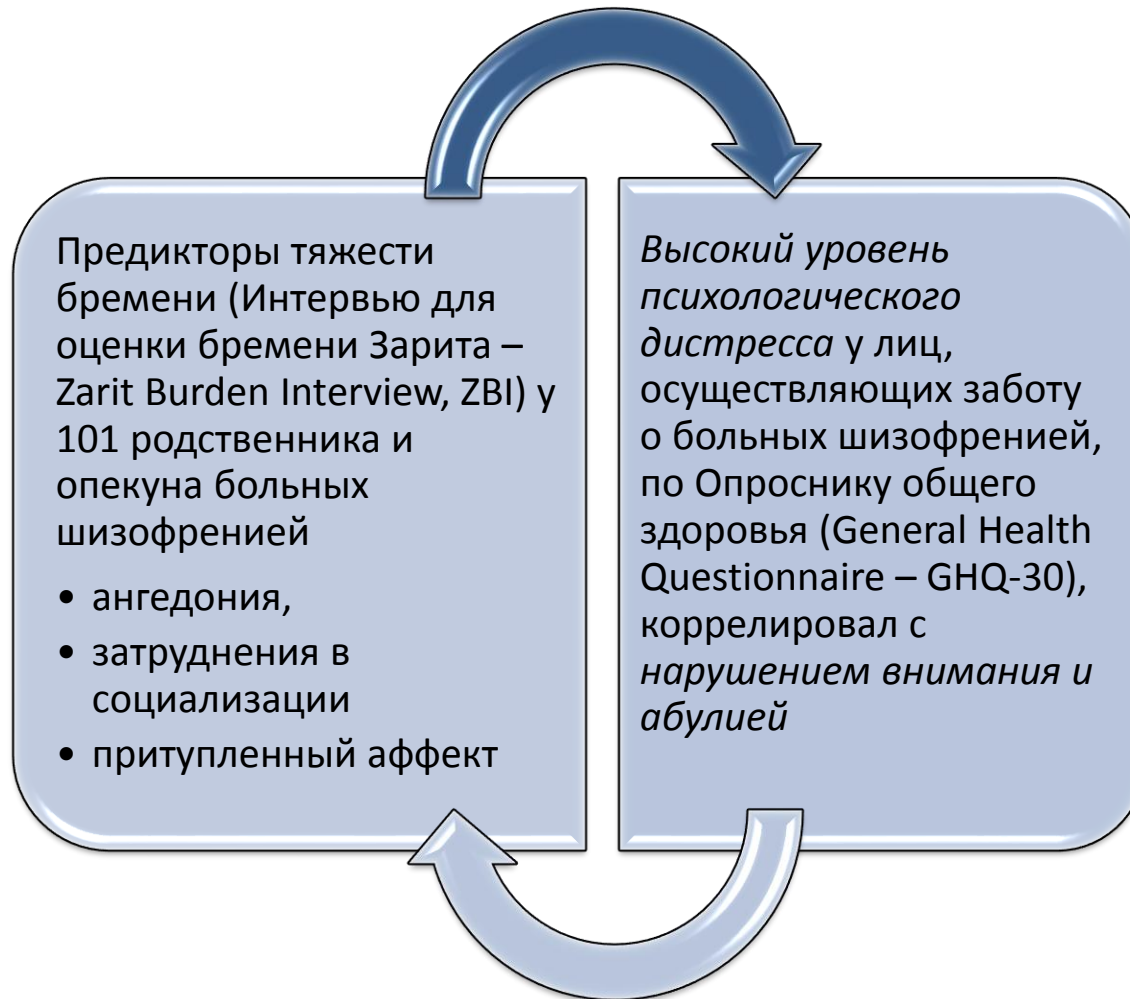
больше степень  
расстройства  
мышления

# Негативные симптомы в клинической практике

Многоцентровое исследование с участием 1704 больных шизофренией, шизофреноформным и шизоаффективным расстройством, получающих амбулаторную антипсихотическую терапию, показало, что у **57,6% пациентов отмечаются негативные симптомы, в т.ч. 12,9% первичные**

Негативные симптомы коррелировали с фактором мужского пола, возраста старше 40/45 лет (женщины и мужчины), со статусом вне брака, безработицей, более высоким показателем по шкале общего клинического впечатления CGI и общим баллом PANSS, более низким уровнем позитивных симптомов PANSS, продолжительностью лечения более 52 нед. и высокой дозой антипсихотика.

# Негативные симптомы - фактор, определяющий бремя и дистресс у родственников пациентов



## Взгляд клиницистов на диагностику и терапию негативной симптоматики

• 83%

высокая  
распространенность  
негативных симптомов,  
которые не отвечают на  
терапию

• 76%

можно отличать  
проявления негативных  
симптомов, депрессии  
и ЭПС

• 50%

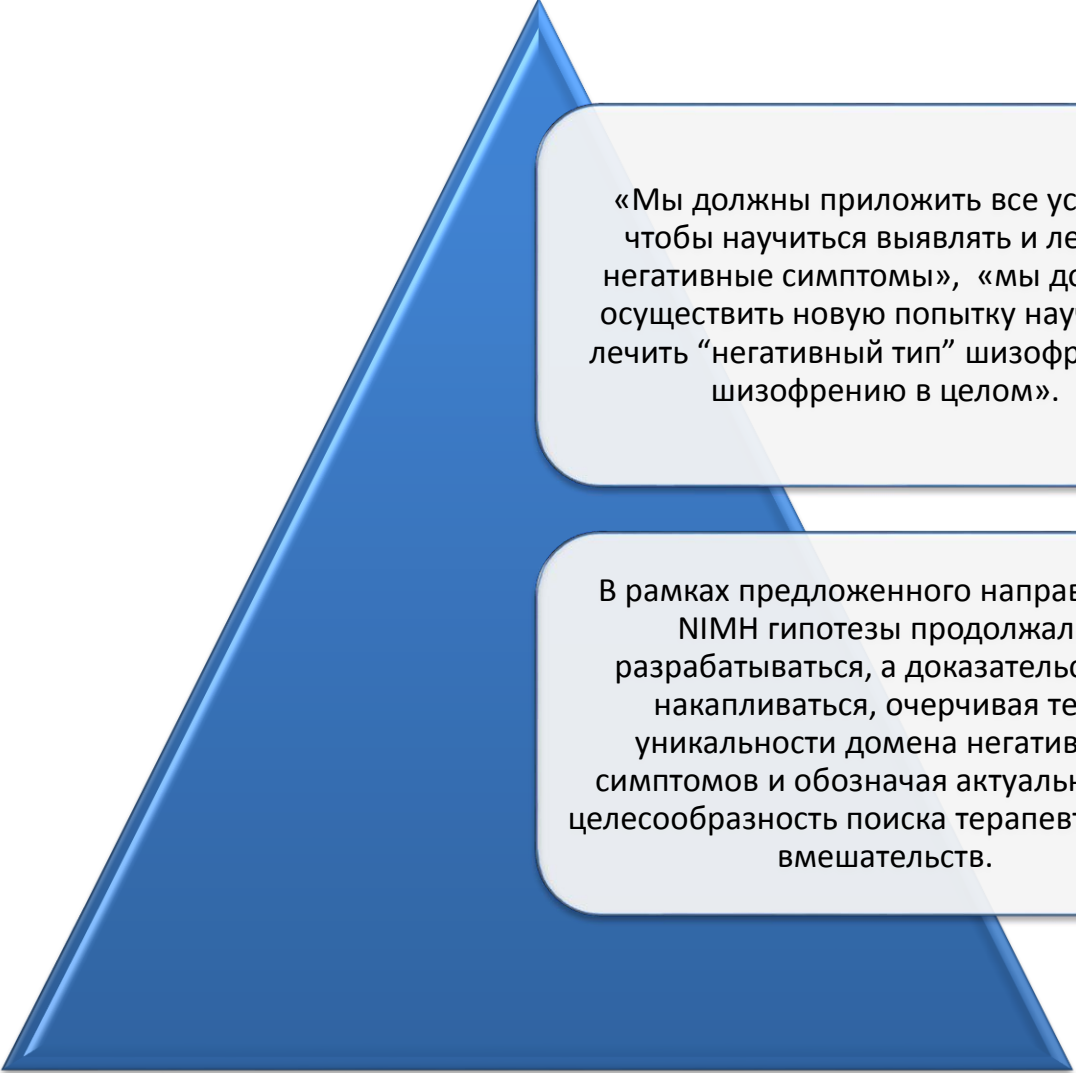
главной мишенью  
терапии являются  
позитивные симптомы,  
а их выраженность и  
отсутствие лечения  
непосредственно  
связаны с  
формированием  
негативных симптомов

• 96,5%

негативные симптомы  
оказывают влияние на  
функциональный  
прогноз больных и  
наносят ущерб семье

Канада, опрос 206 психиатров (D.Lutgens и соавт., 2013)

# Консенсус NIMH



«Мы должны приложить все усилия, чтобы научиться выявлять и лечить негативные симптомы», «мы должны осуществить новую попытку научиться лечить “негативный тип” шизофрении и шизофрению в целом».

В рамках предложенного направления NIMH гипотезы продолжали разрабатываться, а доказательства – накапливаться, очерчивая тему уникальности домена негативных симптомов и обозначая актуальность и целесообразность поиска терапевтических вмешательств.

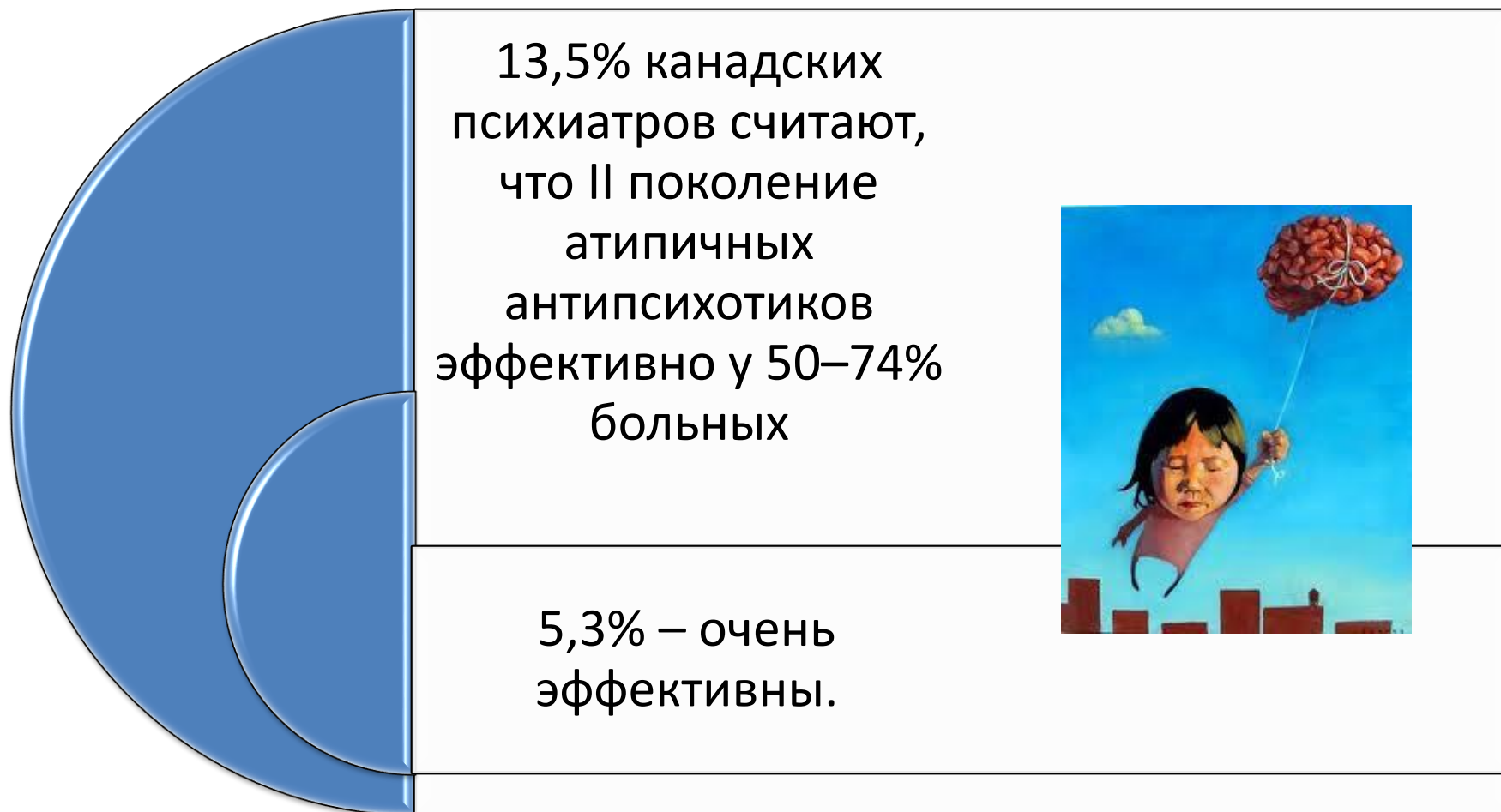
## Галоперидол в терапии негативной симптоматики

эффективен в  
сравнении с плацебо

сравним по  
эффективности с  
кветиапином

однако амисульприд,  
зипразидон,  
оланзапин и  
рисперидон являются  
более эффективными  
в отношении  
редукции негативных  
симптомов, чем  
галоперидол

# Трансляция результатов исследований в клиническую практику (взгляд клиницистов на диагностику и терапию негативной симптоматики)



# Эффективность антипсихотической терапии негативных расстройств

## Антипсихотики

- не эффективны в отношении первичных негативных симптомов,
- редуцируют вторичные негативные относительно позитивных симптомов

R.Tandon, 2010

Метаанализ, целью которого являлось сравнение эффективности антипсихотиков II поколения в терапии негативных симптомов шизофрении, показал, что большинство атипичных антипсихотиков достоверно эффективно в отношении негативных симптомов, но их эффективность является продуктозависимой

- J. Darbà и соавт., 2013



# Эффективность антипсихотиков второй генерации в отношении негативных симптомов

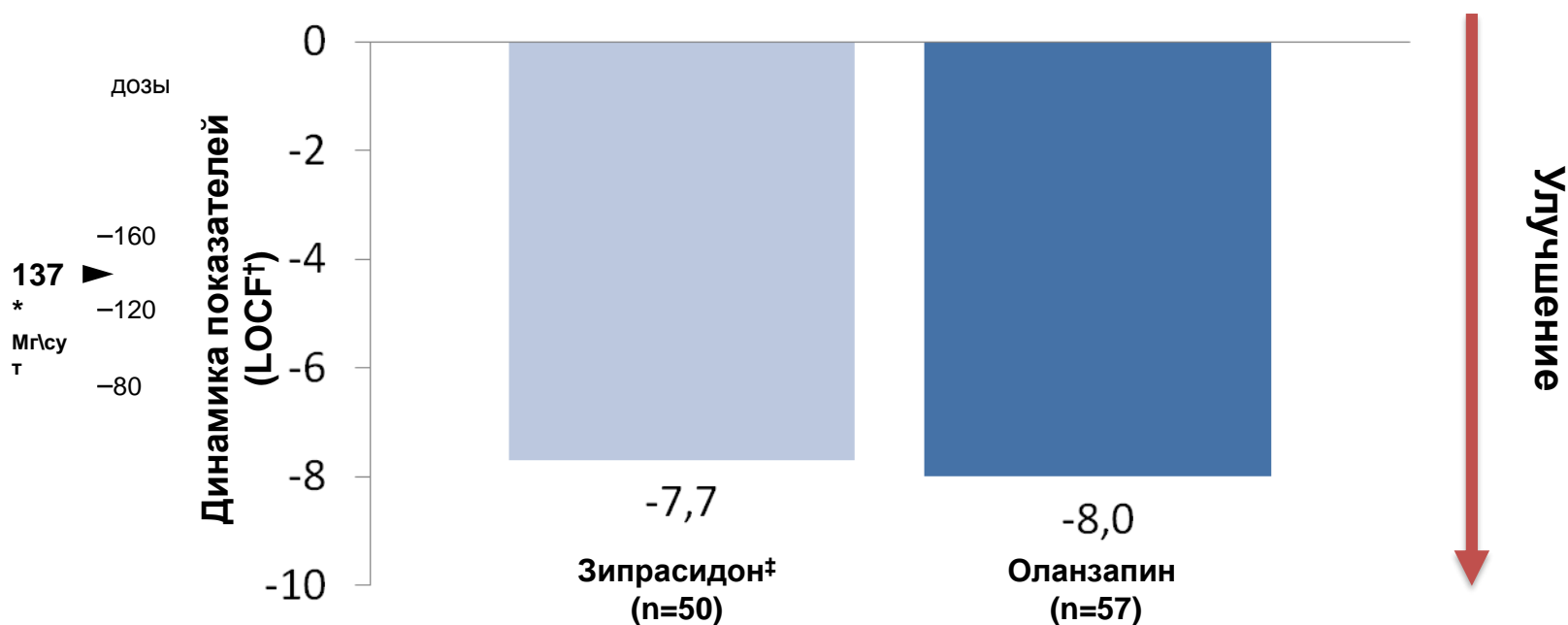
Отдельные атипичные антипсихотики эффективны в терапии негативных симптомов по сравнению с плацебо, значения статистического показателя силы эффекта  $d$  Кохена:

- амисульприд – 0,52
- зипрасидон – 0,46
- оланзапин – 0,43,
- рисперидон – 0,40,
- кветиапин – 0,36

PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),  
Proquest Health and Medical Complete, Science Citation Index Expanded,  
и Current Contents Connect в период с 1966 по 2006 г.

# Эффективность в отношении негативных симптомов

Динамика подшкалы негативных симптомов PANSS Negative Subscale<sup>§</sup>



\* Средняя доза зипрасидона 137 мг/сут.

† LOCF = Last observation carried forward.

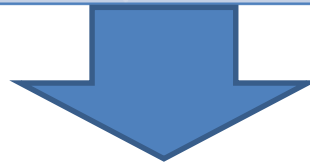
§ первичный критерий эффективности.

6-месячное сравнительное исследование  
зипрасидона и оланзапина у пациентов с  
шизофренией

# Рекомендации

Невозможно определить ту небольшую группу больных, которой не грозят повторные обострения

Разрушающие последствия приступов




Антипсихотическое поддерживающее лечение показано практически всем больным шизофренией

Исключение:

- побочные эффекты > последствий обострения;
- очень мягкие психотические эпизоды

# Руководство по биологической терапии Всемирной федерации обществ биологической терапии (WFSBP). Обновленная ред. 2012г.



на 1-2 года после первого психоза,
на 2-5 лет у пациентов с одним рецидивом
на протяжении более 5 лет (иногда пожизненно) у больных с несколькими эпизодами
Монотерапия
Непрерывная
Определенности в отношении дозы нет
The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14 : 2 – 44

# **Преимущество антипсихотиков второй генерации при проведении длительной терапии по сравнению с антипсихотиками первого поколения**

- Также эффективны в отношении позитивных симптомов
- Более эффективны в отношении негативных, аффективных симптомов и когнитивного функционирования
- Лучшая переносимость из-за существенно меньшего риска развития ЭПР и гипотонии
- «Мягкие» признаки клинического улучшения – качество жизни, субъективное отношение к терапии
- Улучшение комплайенса

M.Yarema, N. Sartorius, 2007

**Применение антипсихотиков второй генерации снижает частоту рецидивов на 80%**

Смулевич, 2005

# Частота развития экстрапирамидных побочных эффектов при применении антипсихотиков

Побочные эффекты	гал	ами	ари	кло	ола	рис	кве	зип	сер
Акатизия/ паркинсонизм	+++	+	+	0	+	++	+	+	+
Поздняя дискинезия	+++	(+)	?	0	(+)	(+)	?	?	(+)
ЗНС	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?	(+)

**0 – отсутствует; (+) – отдельные случаи (нет разницы с плацебо); + - очень редкие (менее 1%); ++ - редкие (менее 10%); +++ - частые (более 10%); ? – данные отсутствуют**

Психиатрическая помощь больным шизофренией.  
Клиническое руководство, 2007

# Частота развития гиперпролактинемии при применении атипичных антипсихотиков

Побочные эффекты	гал	ами	ари	кло	ола	рис	кве	зип
Гиперпролактинемия	+++	+++	(+)	0	(+)	++	(+)	(+)
Галакторея	++	++	(+)	0	0	++	0	0
Дисменорея	++	++	(+)	0	0	++	(+)	0

0 – отсутствует; (+) – отдельные случаи (нет разницы с плацебо); + - очень редкие (менее 1%); ++ - редкие (менее 10%); +++ - частые (более 10%); ? – данные отсутствуют

# Частота метаболических побочных эффектов при применении антипсихотиков

Побочные эффекты	гал	ами	ари	кло	ола	рис	кве	зип
Нарушения обмена глюкозы	(+)	(+)	+	+++	+++	++	+	0
Нарушения липидного обмена	(+)	(+)	+	+++	+++	++	+	0
Увеличение веса тела*	+	+	+	+++	+++	++	+	0

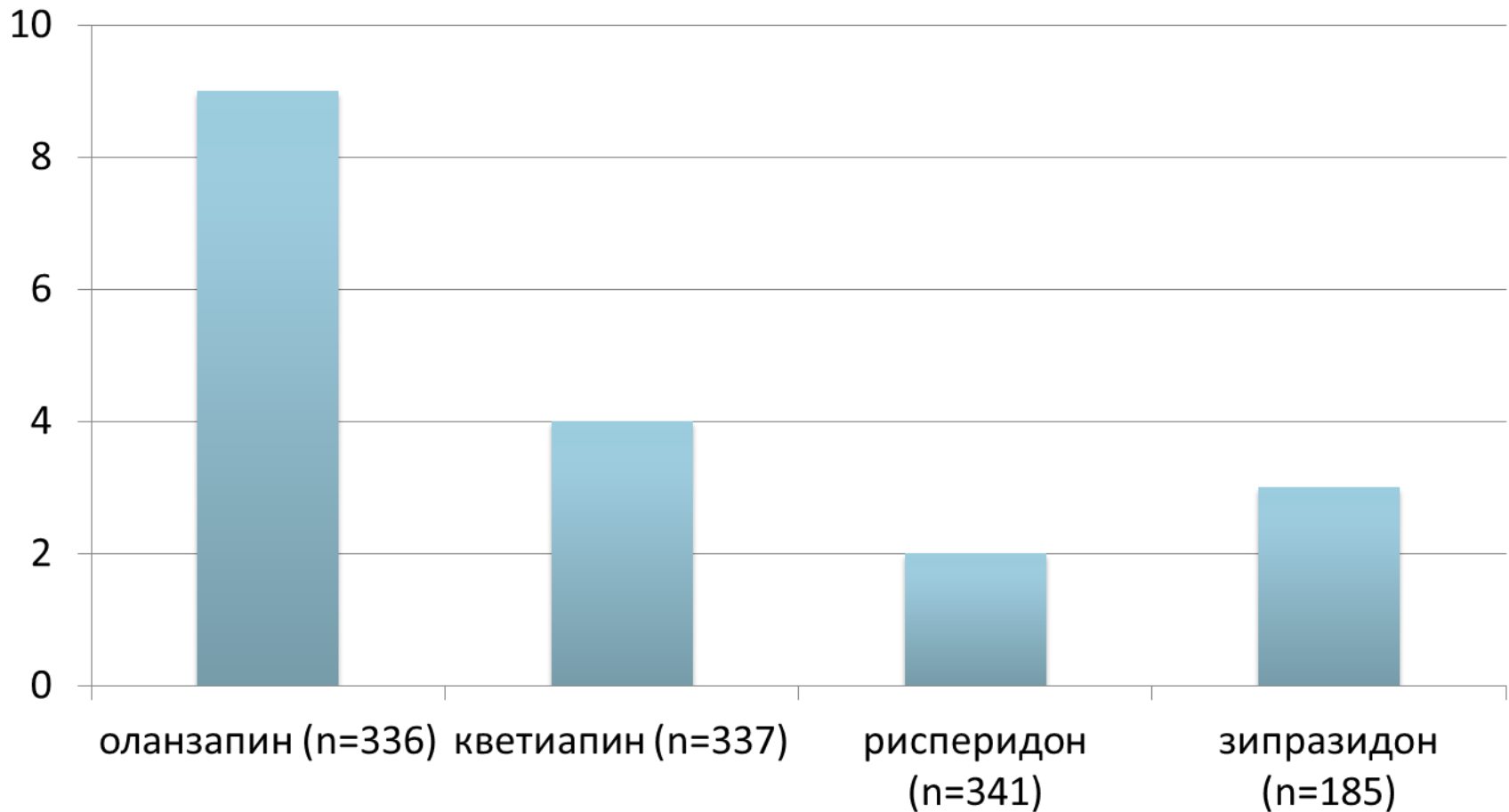
0 – отсутствует; (+) – отдельные случаи (нет разницы с плацебо); + - очень редкие (менее 1%); ++ - редкие (менее 10%); +++ - частые (более 10%); ? – данные отсутствуют

\* увеличение веса тела в течение 6-10 недель: + незначительное (0-1,5 кг), ++ среднее (1,5-3 кг), +++ сильное (более 3 кг).

Психиатрическая помощь больным шизофренией.  
Клиническое руководство, 2007, Raggi et al, 2004  
Lublin et al, 2005



# Частота прерывания приема препаратов из-за прибавки массы тела и метаболических нарушений



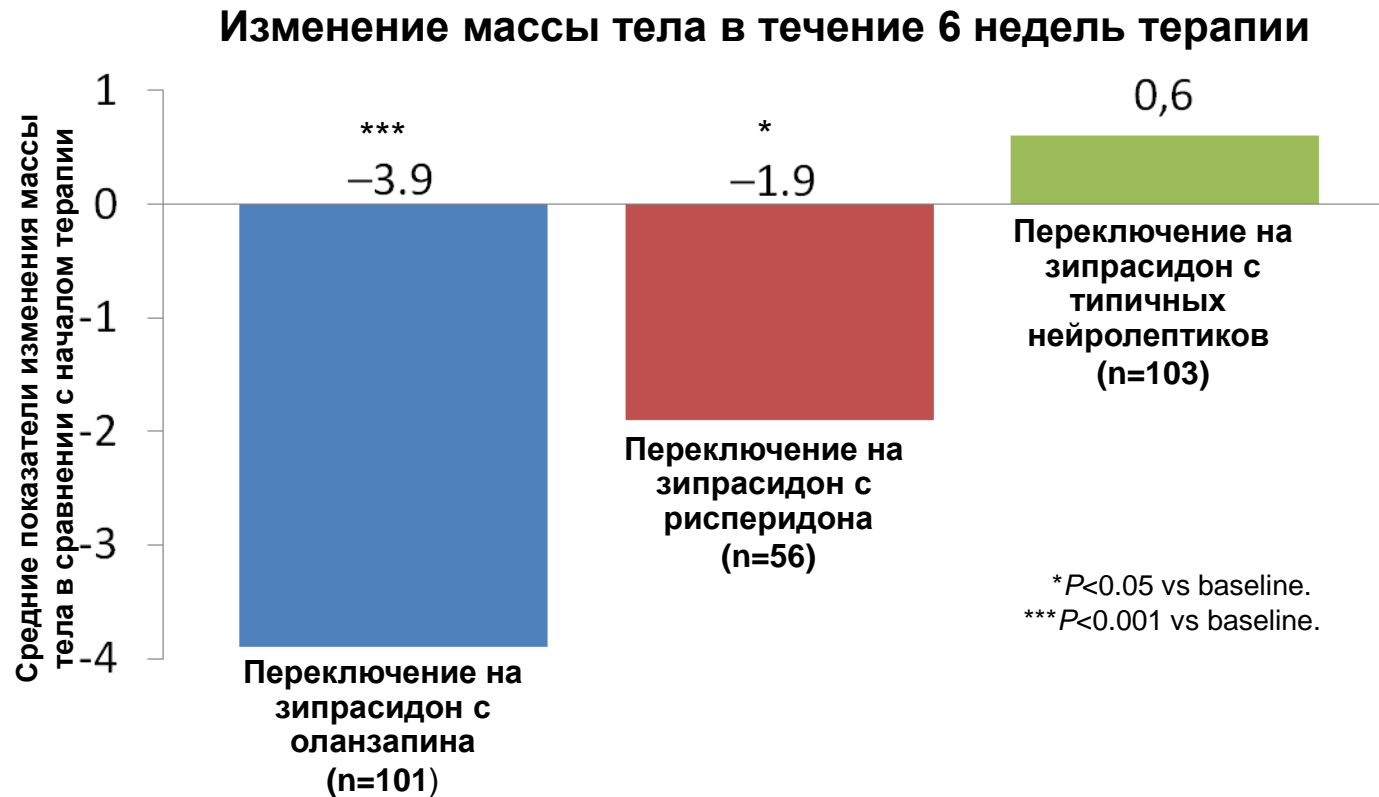
***\*p=0.001***

# Рекомендации по смене антипсихотика

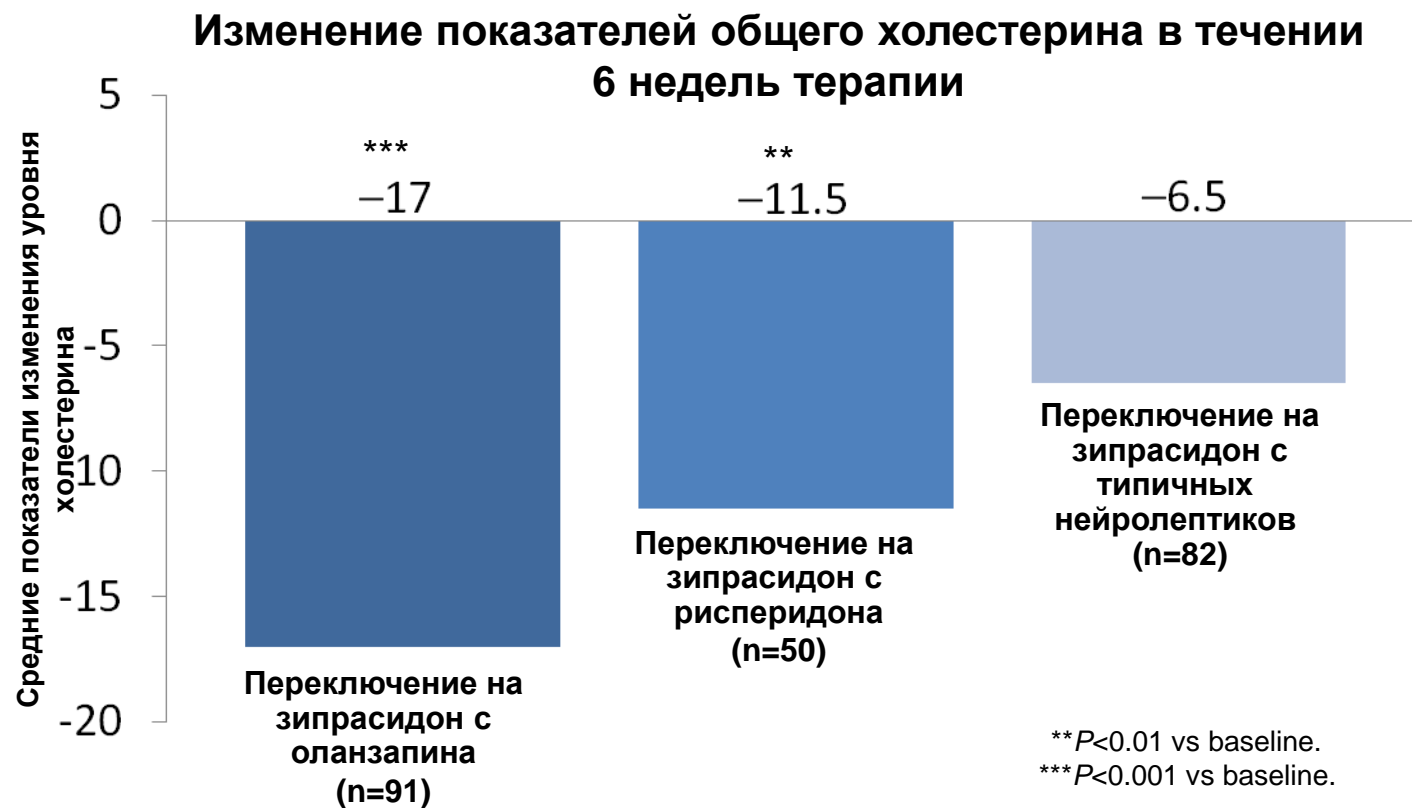
- ТА → ААП
- Недостаточный эффект в отношении позитивных симптомов
- Резидуальная негативная симптоматика
  - Ангедония
  - Гипобулия
- Депрессия
- ЭПС и поздняя дискинезия
- Комплаенс

- ААП ↔ ААП
- Повышение эффективности
- Уменьшение побочных эффектов
  - Гиперседация
  - Увеличение веса
  - Гиперпролактинемия
  - Сексуальные расстройства
- Улучшение когнитивных функций

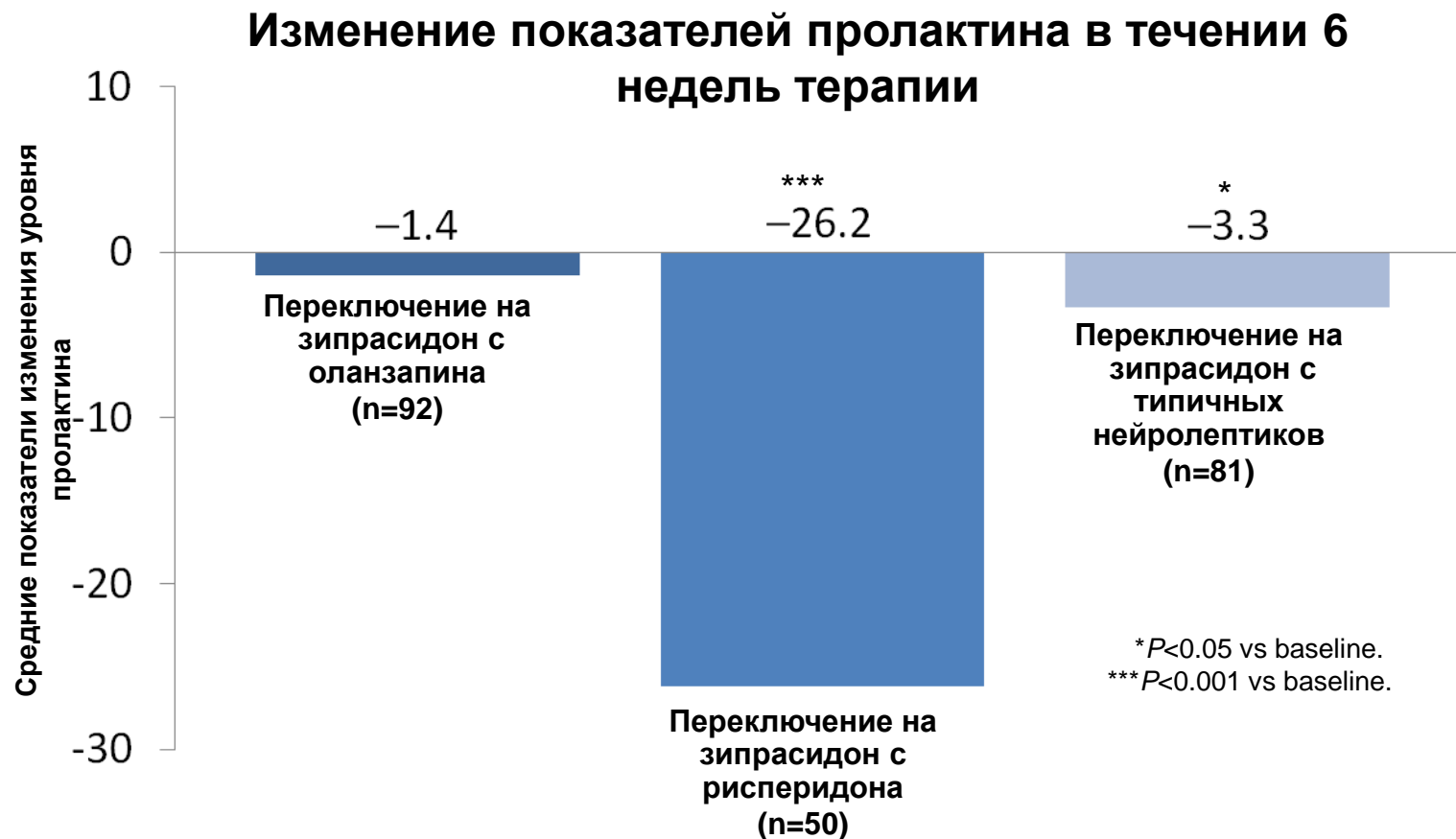
# Оценка влияния на массу тела перевода на зипрасидон с других антипсихотиков



# Оценка влияния на уровень холестерина

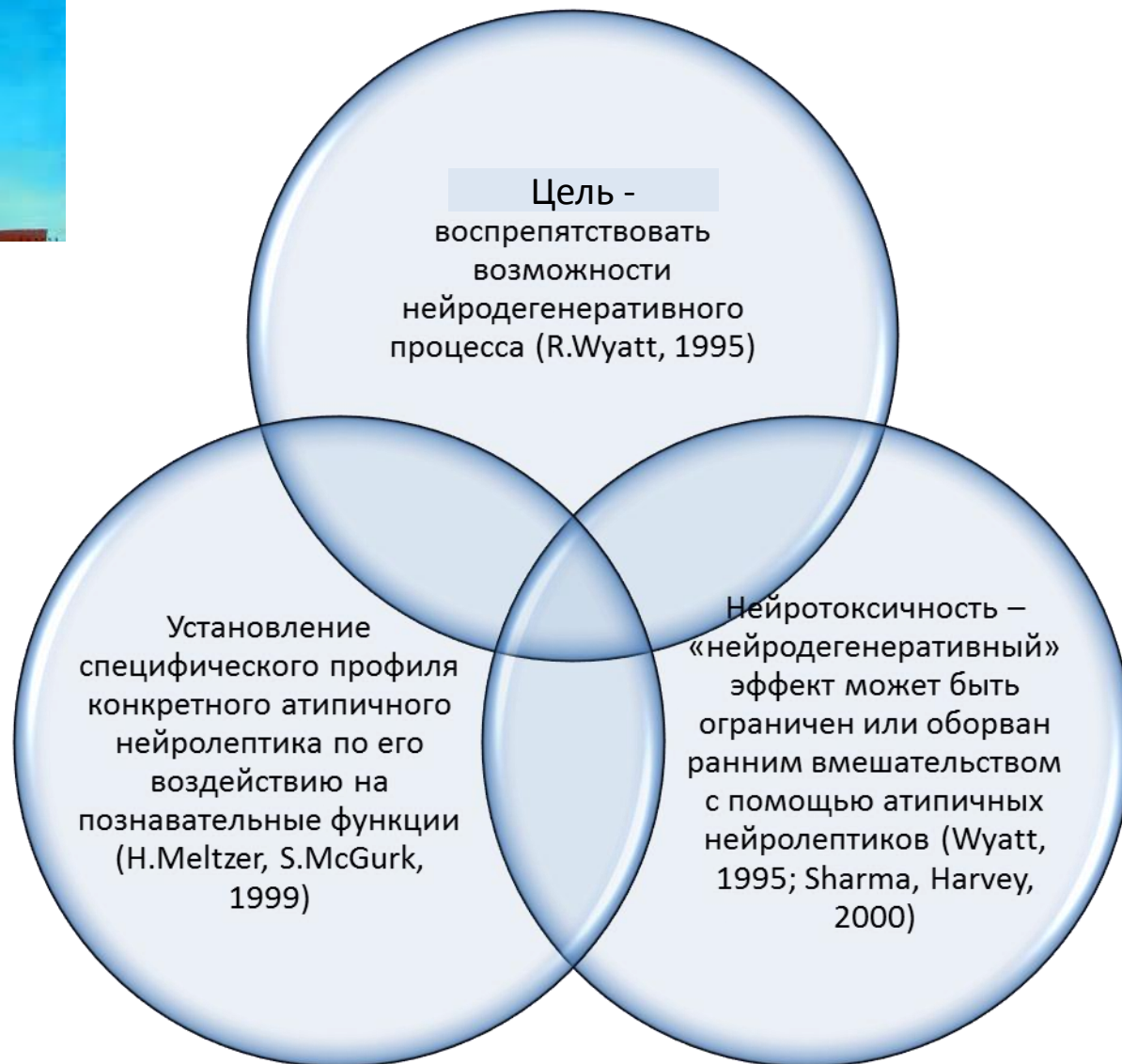


# Оценка влияния на уровень пролактина





# Концепция «нейропротекции»



# Когнитивные функции у больных шизофренией и терапия

При применении антипсихотической терапии наблюдается умеренное улучшение когнитивного функционирования

- Гурович И.Я. Шмуклер А.Б., 2011; Bilder R.M., Goldman R.S., Volavka J., 2002; Kasper S., Resinger E., 2003

ЭПС снижает качество жизни пациентов, их трудовую и социальную активность, приводит к когнитивным нарушениям как моторным, так и связанным с восприятием и переработкой информации

- Kim J.H., Byun H.J., 2009; Kim J.H., Kim S.Y., Byun H.J., 2008; Ветохина Т.Н., Федорова Н.В., Воронина Е.Ф., 2006

Антихолинергические  
средства,  
применяемые для  
купирования ЭПС,  
могут вызывать  
КОГНИТИВНЫЕ  
нарушения

Консенсус ВОЗ не  
рекомендует  
применять  
корректоры с целью  
профилактики ЭПС

Ухудшают кратковременную  
память и обучаемость

World Health Organization. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement // Br J Psychiatry. – 1990. – No 156. – P. 412.

Kane J.M. Management issues in schizophrenia. – London: Martin Dunitz Ltd., 2000. – 86 p.

McGurk S.R. The central cholinergic system and cognitive dysfunction in schizophrenia // McGurk S.R., Powchik P. Cognition in Schizophrenia / Ed. by T. Sharma, Ph. Harvey. – New York: Oxford University Press, 2000. – P. 266–285.



# Возможные механизмы негативного влияния корректоров на когнитивные функции больных шизофренией

Снижают активность  
холинергических интернейронов полосатого тела


участвуют в обеспечении долговременной  
потенциации и, тем самым, процессов синаптической  
пластичности, приспособления и обучения

играют важную роль в процедурной памяти


Kitabatake Y., Hikida T., Watanabe D., Pastan I.,  
Nakanishi S. Impairment of reward-related learning by  
cholinergic cell ablation in the striatum // Proc Natl Acad  
Sci USA. – 2003. – No 100 (13). – P. 7965–7970.

# Структурно-функциональные изменения головного мозга

Прогрессивно нарастают по мере течения заболевания (наиболее выражена в лобных и височных отделах)



Зависят от числа обострений заболевания,  
• но наиболее выражены после первых приступов



Могут замедляться при использовании современных антипсихотиков

# Антипсихотики второй генерации и КОГНИТИВНЫЙ дефицит

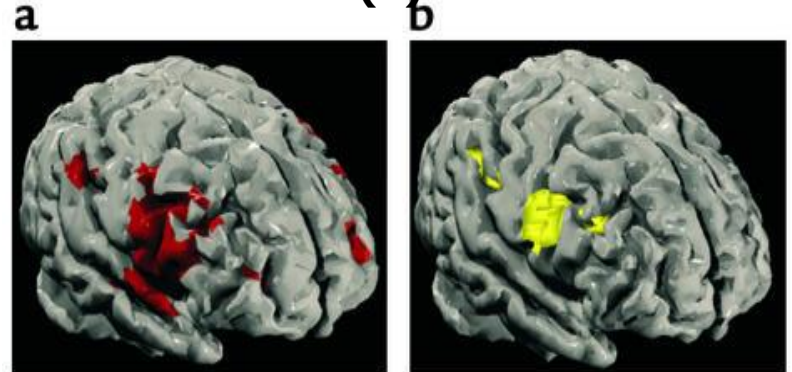
## Положительное воздействие на когнитивные функции

- Harvey P.D., Bowie C.R., Loebel A., 2006; Hughes C., Kumari V., Soni W., 2002

Достоверное улучшение,  
по крайней мере, в одной  
из когнитивных сфер

- Newman-Tancredi, 2010

**Зона улучшения активации корковых  
областей после терапии атипичными  
антипсихотиками (b)**



Meltzer H.Y., McGurk S.R., 1999; Keefe R.S.E., 1999

# Улучшение когнитивных функций при терапии антипсихотиками второй генерации

Выявляется через 6 недель  
терапии

Способствует восстановлению  
утраченных навыков,  
усвоению новых в процессе  
психосоциальной терапии



Sharma, Harvey, 2000

# Улучшение когнитивных функций под влиянием терапии зипрасидоном (Зелдоксом)

## Исходная оценка когнитивных функций:

- значительное снижение
  - функции внимания,
  - исполнительной функции, ассоциативной продуктивности,
  - зрительной и слухоречевой памяти

## Динамическая оценка:

оставленную редукцию когнитивных нарушений

На 12 нед – улучшение внимания, снижение количества ошибок, функции зрительной памяти (как кратковременной, так и долговременной)

На 24 нед – улучшение категориального мышления, зрительной конструктивной способности, повышение уровня активации

На 40 нед – улучшение вербальной оперативной памяти

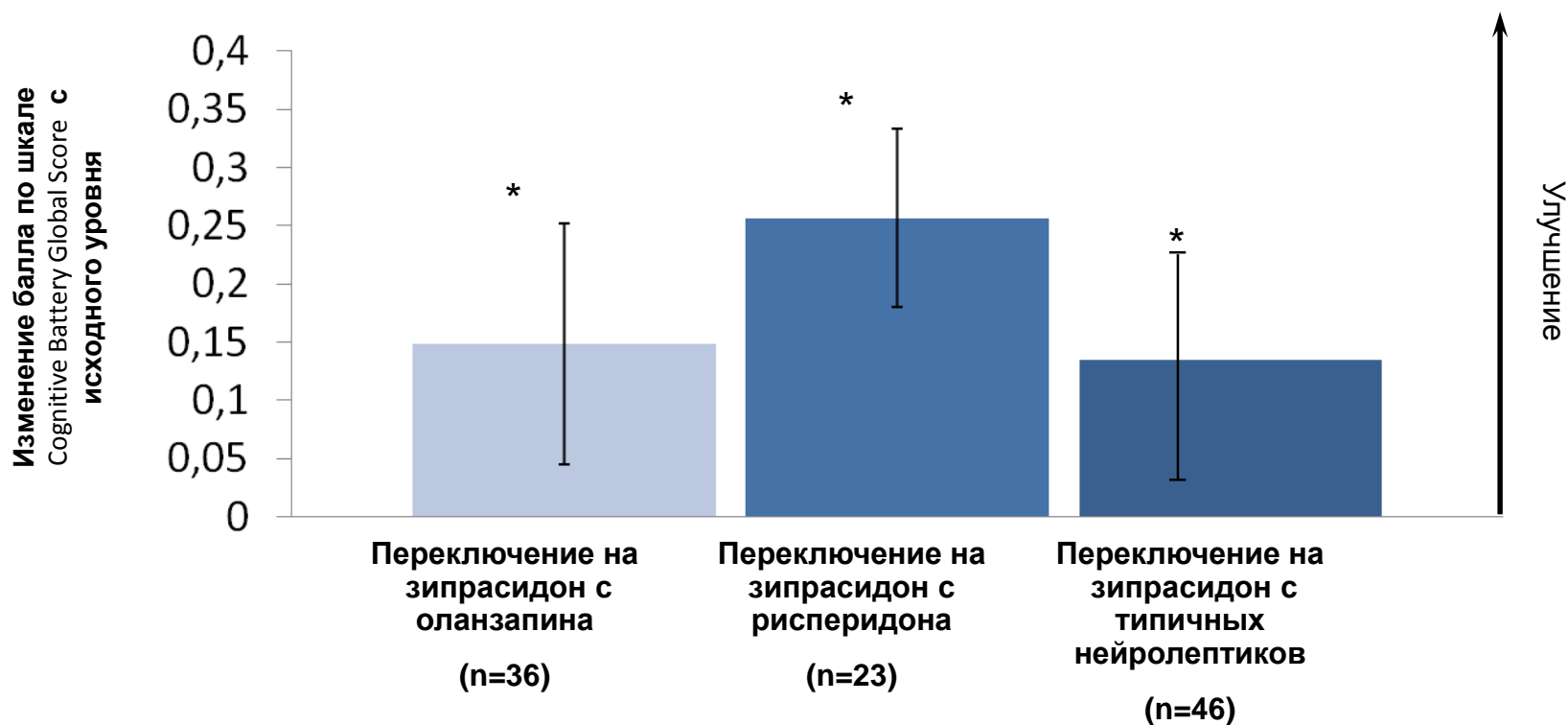
На 52 нед – улучшение абстрактного мышления, формирование когнитивной гибкости

↑  
улучшение  
↓

Цит по А.В. Андрющенко

# Достоверное улучшение КОГНИТИВНОГО СТАТУСА

Глобальная оценка когнитивных функций



\*Mean change with 95% CI.  
Data on file. Pfizer Inc.

# Терапевтически резистентная шизофрения диагностируется

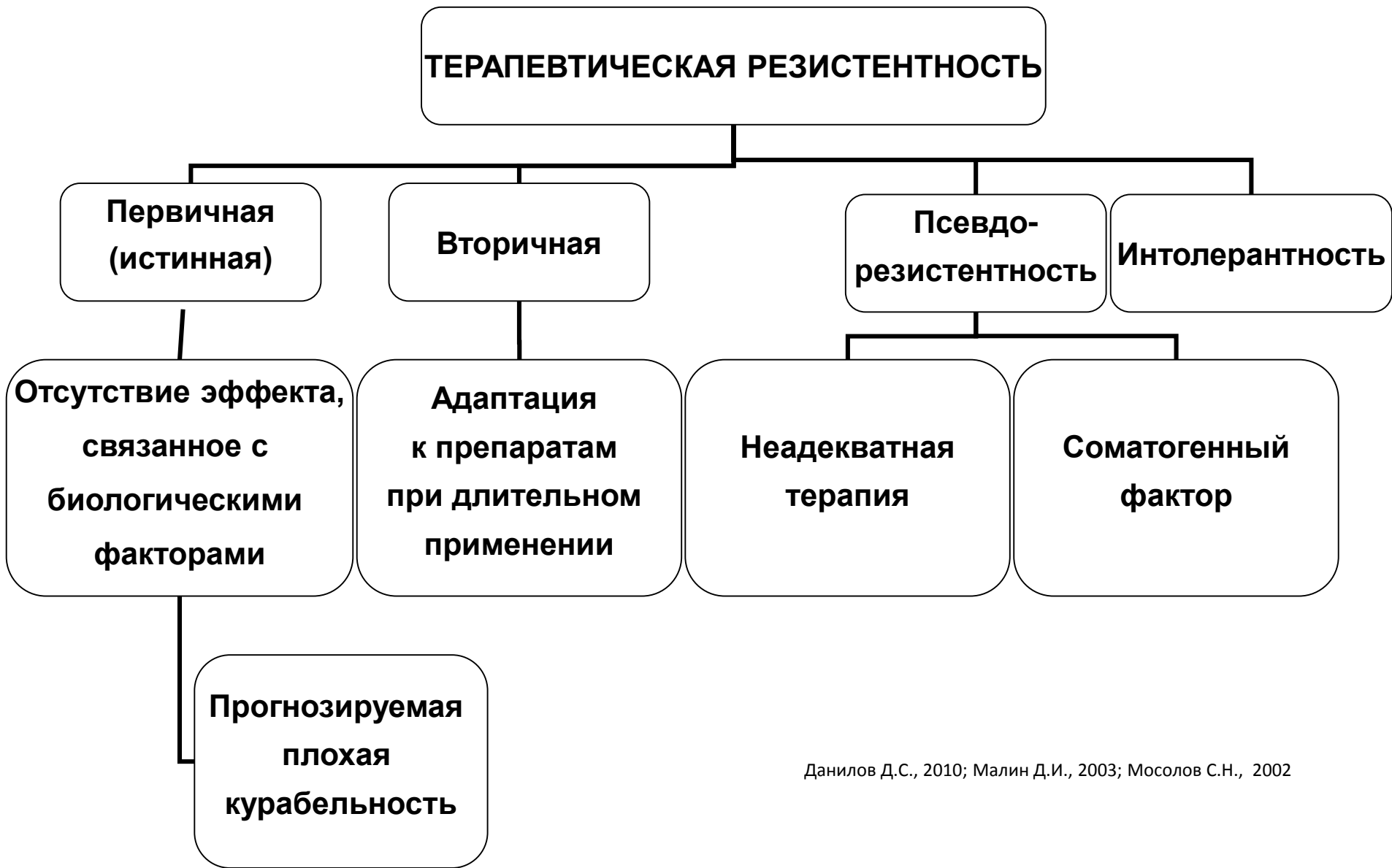
при отсутствии  
уменьшения  
выраженности  
психопатологической  
симптоматики и/или  
иных ключевых  
симптомов

на фоне терапии  
двумя  
антипсихотиками  
различных  
химических классов  
(как минимум, один  
из антипсихотиков  
должен быть АВП)

в рекомендуемых  
терапевтических  
дозировках

на протяжении, как  
минимум, 6-8 недель  
каждым препаратом

# Типология резистентных состояний





# Шаги преодоления резистентности

Клозапин

Целевая дозировка клозапина распределяется в диапазоне 100–900 мг/сут

иные АВП

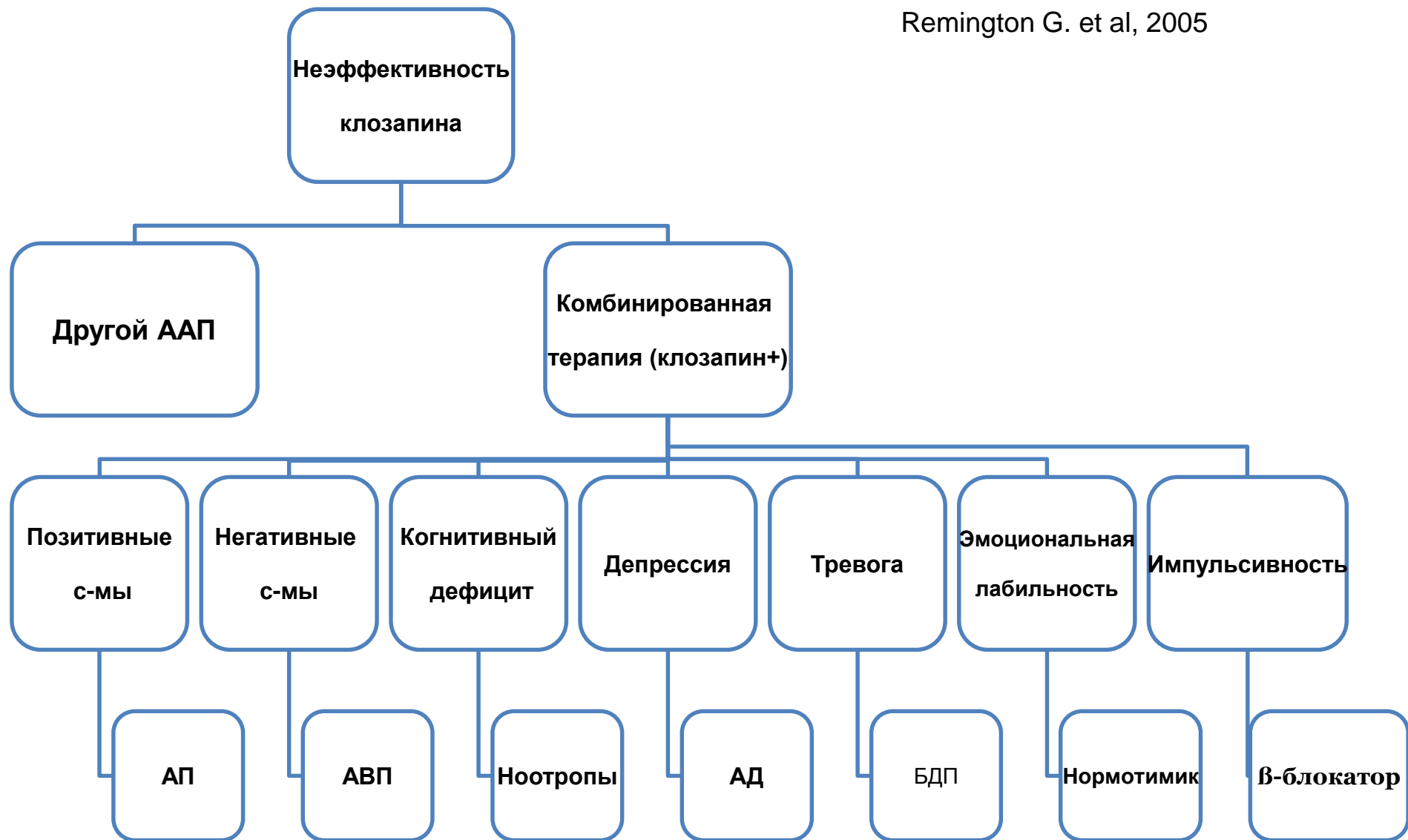
стратегии аугментации (антидепрессанты, нормотимики)

сочетание антипсихотиков и электросудорожной терапии (ЭСТ)

Руководство по биологической терапии Всемирной федерации  
обществ биологической терапии (WFSBP). Обновленная ред. 2012г.

# Терапевтический алгоритм при резистентной шизофрении

Remington G. et al, 2005



# Зипрасидон при резистентной шизофрении

**12-недельное сравнительное исследование эффективности и переносимости зипрасидона и хлорпромазина (Аминазин) у пациентов с резистентной шизофренией.**

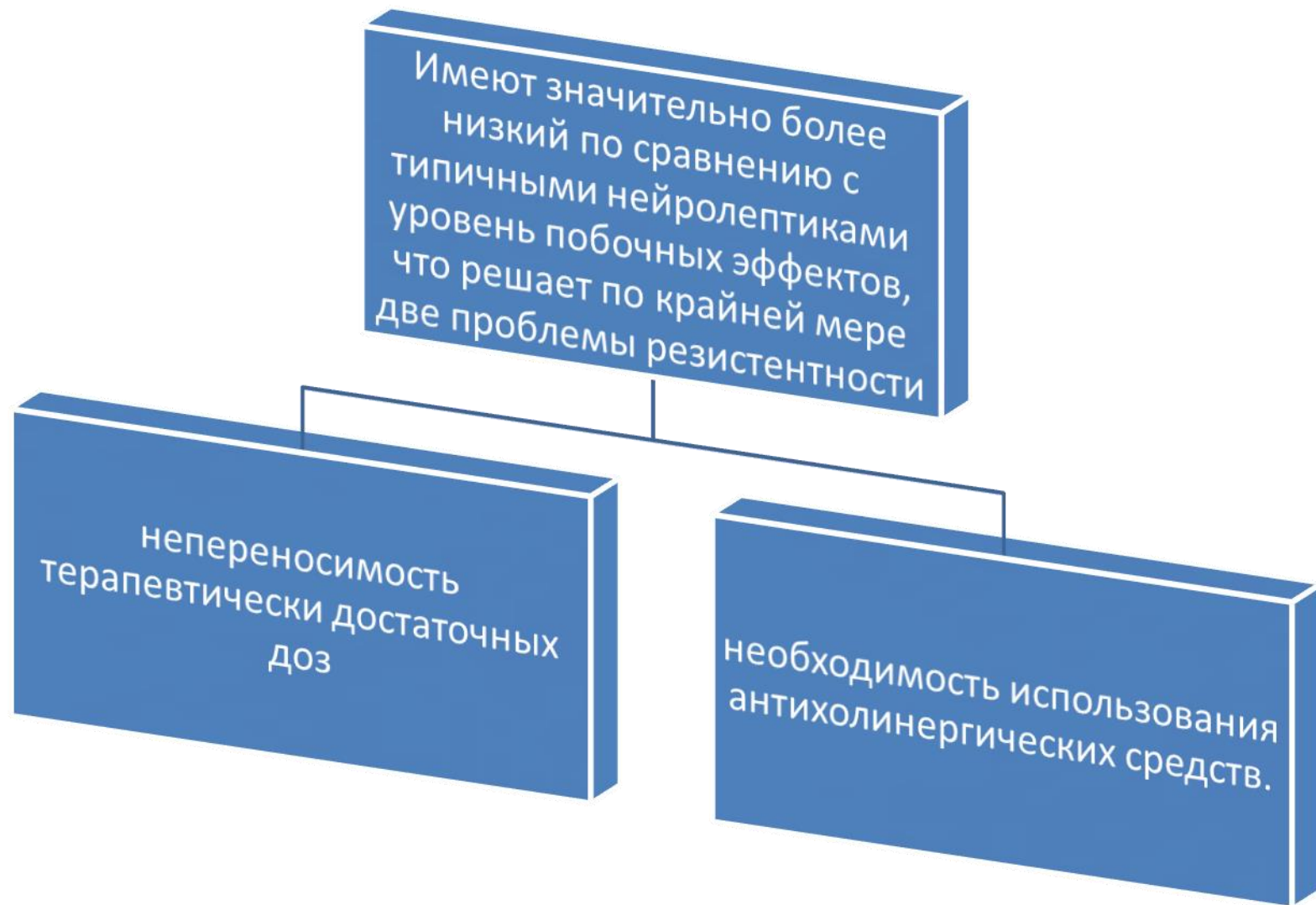
- В исследование были включены 306 пациентов, резистентных к проводимой 6-недельной терапии аминазином.
- Средняя доза зипрасидона составила  $154 \pm 17$  мг/сут, хлорпромазина  $744 \pm 259$  мг/сут.
- По сравнению с хлорпромазином зипрасидон в **1,3** раза увеличивал вероятность **50%** редукции симптоматики по шкале BPRS.

# **Зипрасидон при резистентной шизофрении**

**18-недельное двойное-слепое исследование, оценивающее препарат зипрасидон как альтернативу клозапину в лечении пациентов с резистентной шизофренией.**

- В исследование отбирались больные, оказавшиеся резистентными после 3 и более курсов адекватной психофармакотерапии в течение 5 лет.
- При терапевтических дозах зипрасидона 80-160 мг/сут и клозапина 250-600 мг/сут препараты показали примерно равную и высоко достоверную редукцию общего балла PANSS на 11-й день терапии.

# Эффективность антипсихотиков второй генерации в преодолении резистентности



# Применение ЗЕЛДОКСА при шизофрении: как подбирать дозу

Рекомендуемая начальная доза 80 мг/сут

Прием 2 раза в день во время еды

- прием с пищей увеличивает всасывание в 2 раза

Дозу можно увеличивать уже на 3-й день до 120-160 мг/сут

Можно применять совместно с бензодиазепинами и лоразепамом

Не требуется коррекции дозы при нарушении функции почек или слабом/умеренном нарушении функций печени

# Зелдокс



# Депрессия на различных этапах течения шизофрении

Депрессия как  
продромальное  
нарушение

20 - 60%

Депрессия как  
компонент острого  
приступа

30 - 50%

Постшизофреническая  
депрессия

58,7%  
(собственные  
данные, 2013)

Приводит к первой  
госпитализации у 83%  
пациентов



# Гипотезы развития депрессии при шизофрении

- гипотезы коморбидности психоза и униполярной депрессии, существования их как отдельных заболеваний



- гипотезы косиндромальности, то есть наличия общих патогенетических звеньев у шизофрении и депрессии

Marengo J., Harrow H., Sands J. et al., 2000; Moller H.J., 2005; Jablensky , 2000

# Идея спектра объединяет сферы расстройства настроения и шизофрении

Связь между геном гликопротеина M6A - GMP6A и наличием у пациентов шизофрении и симптомов депрессии (Boks M.P. et al., 2008).

Дисфункция систем нейромедиаторов может привести к тому, что нарушение одной системы (например, дофаминовой) приводит к нарушению регуляции других систем нейромедиаторов (например, серотонина) (Hafner, H. et al., 2005)

Общий фактор генетической предрасположенности (например, катехол-О-метилтрансферазы COMT) (van Winkel R. et al., 2008) или энергетического метаболизма (Clay H.B. et al., 2011), что приводит к дисфункции нескольких систем одновременно.

Данные нейровизуализации: модели подкорковых и корковых нарушений аналогичны в случае шизофрении и аффективных расстройств (Rimol и соавт., 2010).

Аналогичные сокращения потенциалов в случаях первого эпизода шизофрении и аффективного расстройства (Каур и соавт., 2011).

# Феноменологическое сходство симптомов

негативные нарушения	депрессия	паркинсонизм
эмоциональное уплощение	ангедония, психическое безразличие, анестезия	психическая индифферентность, амимия
апато-абулические нарушения (снижение психоэнергетического потенциала)	моторная заторможенность	акинезия, повышение мышечного тонуса
когнитивные нарушения, бедность речи и ассоциативного мышления	идеаторная заторможенность, трудности в сосредоточении внимания	брадипсихизм, когнитивные расстройства, снижение бдительности, нарушение концентрации внимания, затруднение речевой продукции
аутизм	социальная изоляция	вынужденное ограничение социальных контактов

# Дифференциация негативной и депрессивной симптоматики

## Наиболее полезные признаки

выраженное *субъективно*  
*сниженное настроение,*  
предполагающее наличие  
*депрессии*

заметное *уплощение*  
*аффекта,*  
предполагающее  
*негативные* симптомы

# Клиническая типология постшизофренических депрессий



- Апат-адинамическая депрессия  
15%
- Адинамическая депрессия  
26,7%
- Тосливо-адинамическая депрессия  
21,7%
- Астено-ипохондрическая депрессия  
11,7%
- Психастено-фобическая депрессия  
16,7%
- Дисфорическая депрессия с  
гетерогенными р-ми 8,3%

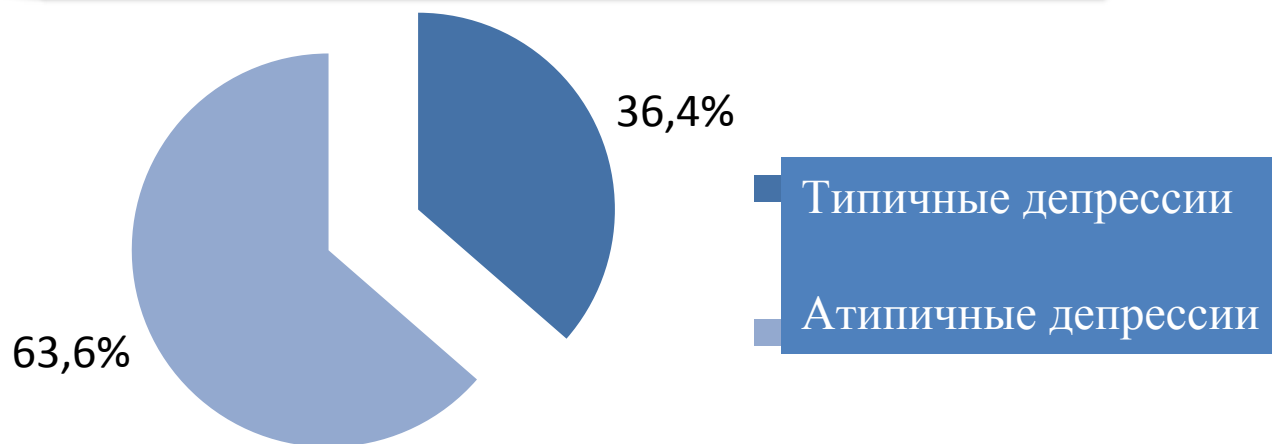
*К.Н. Шумская, 1999*

- Апат-адинамическая депрессия  
26,2%
- Тосливо-адинамическая депрессия  
25,1%
- Анестетическая депрессия  
9,3%
- Астено-ипохондрическая депрессия  
8,2%
- Психастеническая депрессия  
7,7%
- Сенесто-ипохондрическая  
7,1%
- Дисфорическая депрессия  
6,0%
- Тревожная депрессия  
6,0%
- Деперсонализационная депрессия  
4,4%

*М.А. Кинкулькина, 2007*

# Постшизофреническая депрессия неоднородна по своей структуре и характеризуется атипией

	тревожно-депрессивный		
	депрессивно-ипохондрический		
	депрессивно-деперсонализационный		
	астено-депрессивный		

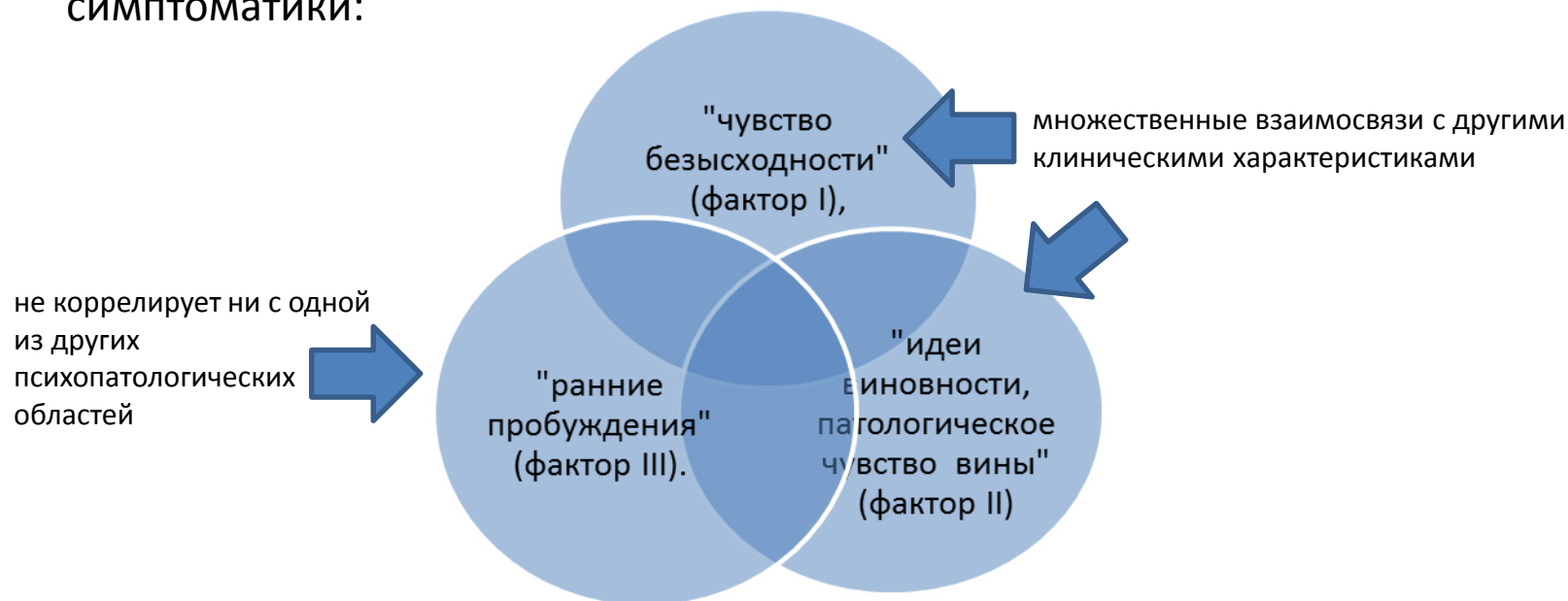


# Атипия депрессивного синдрома при постшизофренической депрессии



# Структура депрессии

- У амбулаторных пациентов, с использованием шкалы Калгари выделены три основных психопатологических компонента в структуре депрессивной симптоматики:



По крайней мере, два психопатологических компонента следует различать в шизофренической депрессии

- **общий фактор депрессии («депрессии безысходности»)**
- **когнитивный фактор вины ("идея виновности, патологическое чувство вины").**



# **Диагноз депрессии при шизофрении**

**Динамика клинико-шкальных показателей**

**Ответ на проводимую терапию**

- **свидетельство подвижности  
психопатологической симптоматики**

Вовин Р.Я. и др., 1989; Иванов М.В. и др., 2008;  
Carpenter W.T. et al., 1988; Mulholland C., Cooper S et  
al., 2000

# Прогностическое значение депрессии при шизофрении



- Депрессии, развивающиеся в период стабилизации психического состояния, вне непосредственной связи с продуктивной симптоматикой, оцениваются как фактор благоприятного прогноза, перехода заболевания преимущественно на аффективный уровень

Смулевич А.Б. и соавт., 2003; Koreen A.R. et al., 1993

- Депрессия является основным фактором суицидального риска при шизофрении, который имеет много общих демографических и клинических характеристик с суицидом у непсихотических пациентов

Iqbal et al., 2000; Siris, 2000, 2001

- Пассивные суицидные мысли - 27,3% больных
  - 68,8% случаев при типичных депрессиях

Петрова Н.Н., Вишневская О.А., 2014

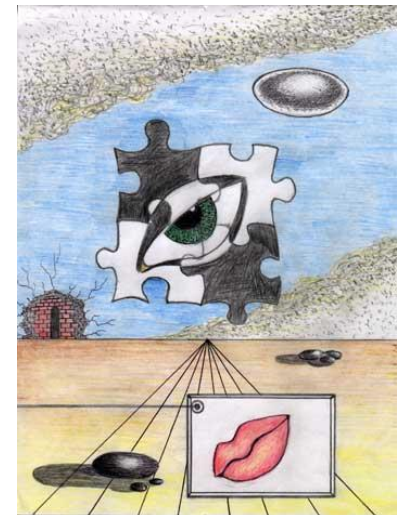
# Прогноз

- **Депрессия на этапе становления ремиссии, в хронической стадии шизофрении - фактор риска рецидива заболевания**

Restito K. et al., 2009

- **С постшизофреническими депрессиями связаны такие показатели плохого прогноза, как**
  - **большая вероятность рецидива острого психотического состояния,**
  - **снижение адаптивных возможностей**

Коцюбинский А. П. и др., 2004; Гаврилова Е. К. и др., 2006;  
Birchwood M. et al., 2000; Fenton W. S., 2000



# Прогностическое значение депрессии в ремиссии шизофрении

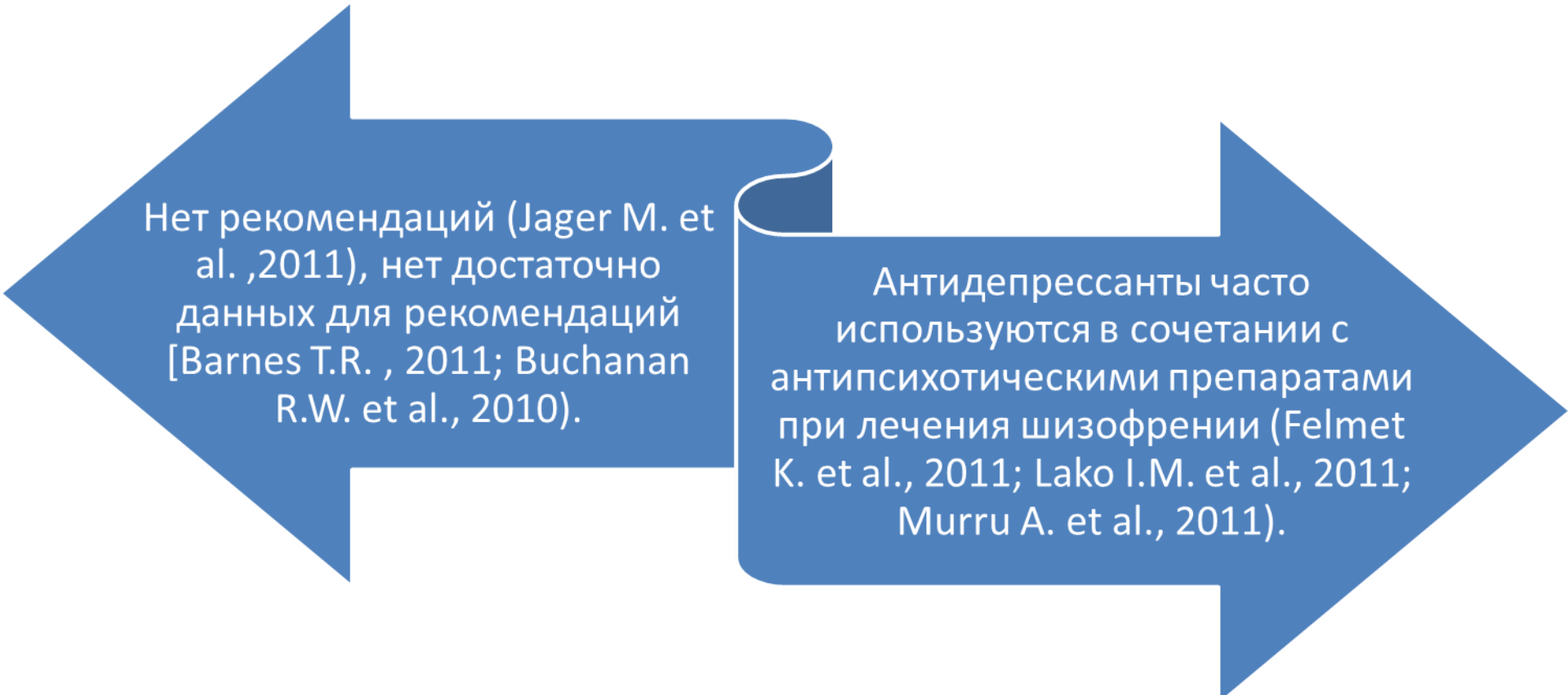
Типичные варианты депрессий, развивающиеся при параноидной и тимопатической ремиссиях, достигающие степени большого депрессивного эпизода

- следует расценивать как *признак обострения шизофрении*.

Атипичные (дисгармоничные) депрессии, развивающиеся при синдромальных ремиссиях (астеническая, психопатоподобная, апатическая)

- могут рассматриваться в *рамках текущей ремиссии*.

# Подходы к терапии депрессии при шизорении



Нет рекомендаций (Jager M. et al., 2011), нет достаточно данных для рекомендаций [Barnes T.R., 2011; Buchanan R.W. et al., 2010).

Антидепрессанты часто используются в сочетании с антипсихотическими препаратами при лечении шизофрении (Felmet K. et al., 2011; Lako I.M. et al., 2011; Murru A. et al., 2011).

# За и против

## Купирования депрессивных расстройств в структуре острого психотического состояния

- монотерапия антипсихотиками (Андрусенко М.П. с соавт., 2000, 2001; Tapp A. et al., 2001; Kramer M.S. et al., 1989; Becker R.E., 1983; и мн.др.), особенно атипичными (Мазо Г.Э., 2003, 2006; Шейфер М.С.с соавт., 2005; Григорьева Е.А. с соавт., 2001; Irmansyah, et al., 2005; Beasley C.M., 1997; Tollefson G.D. et al., 1998, 1997)

- сочетание антипсихотика и антидепрессанта (Мосолов С.Н., 1995; Mazeh D. et al., 2004).

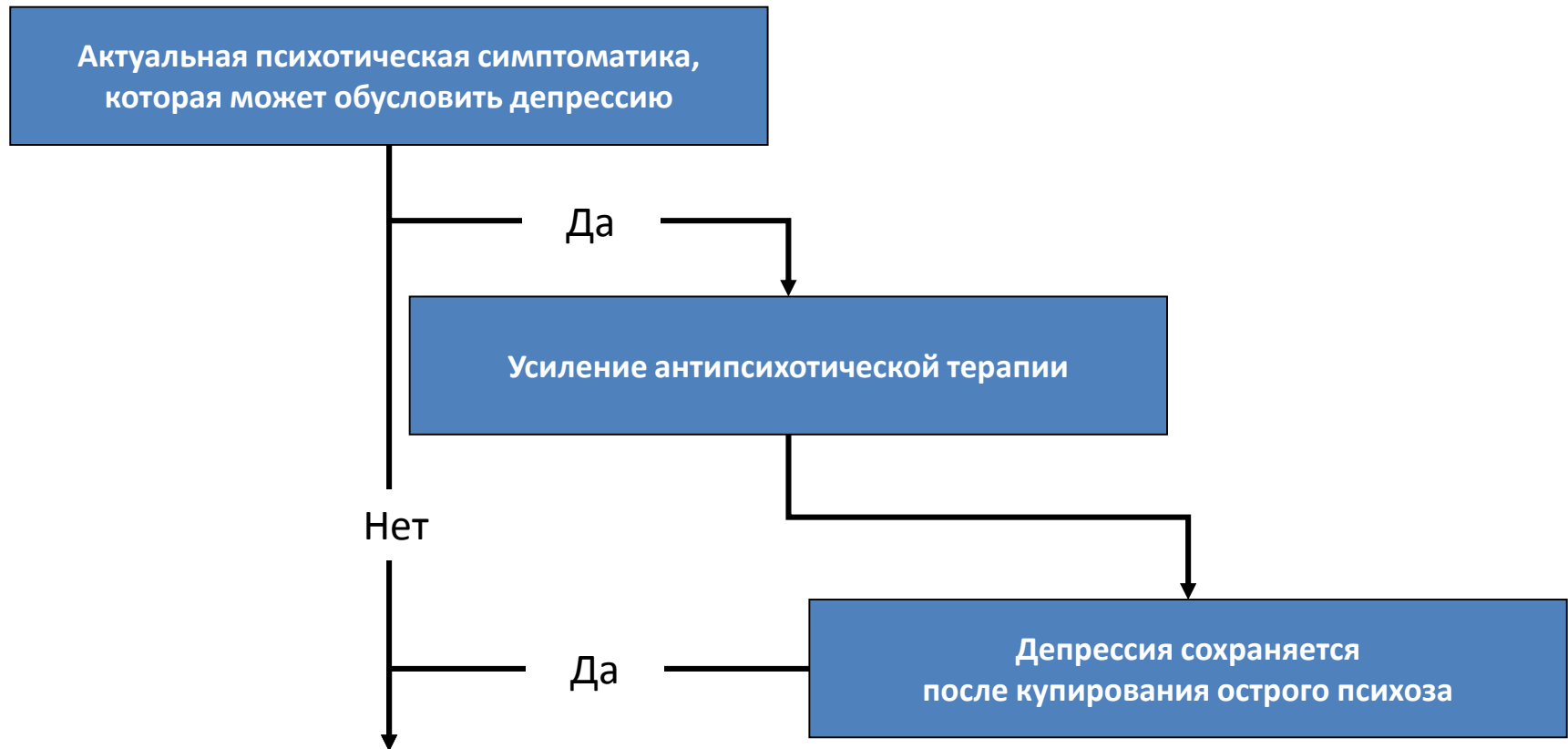
## Депрессивные нарушения, развившиеся после купирования острого психотического состояния

Дополнительное назначение антидепрессантов (Mulholland C. et al., 2003, 1997 Siris S.G. et al., 2000, 1994, 1989, 1988, 1982; G.E.Hogarty et al., 1995; S.J.Bartels et al., 1989)  
Атипичные антипсихотики (Moller H.J., 2005; Dollfus S. et al., 2005; Emsley R.A. et al., 2003)

- Эффективность дополнительного назначения антидепрессантов не доказана (Whitehead C. et al., 2003).
- Применение атипичных антипсихотиков не ведет к заметному урежению депрессии в межприступный период (Ceskova E. et al., 1993).

# Депрессии при шизофрении

## Алгоритм терапии



Адаптировано из Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н.  
«Депрессии при шизофрении» Журнал «Психофармакотерапия депрессий» №10, 2008г.

# Антипсихотики второго поколения могут уменьшать выраженность депрессии



- Уменьшая уровень продуктивной симптоматики
- Уменьшая выраженность негативных расстройств
- Уменьшая уровень ЭПС
- Создавая ощущение субъективного комфорта

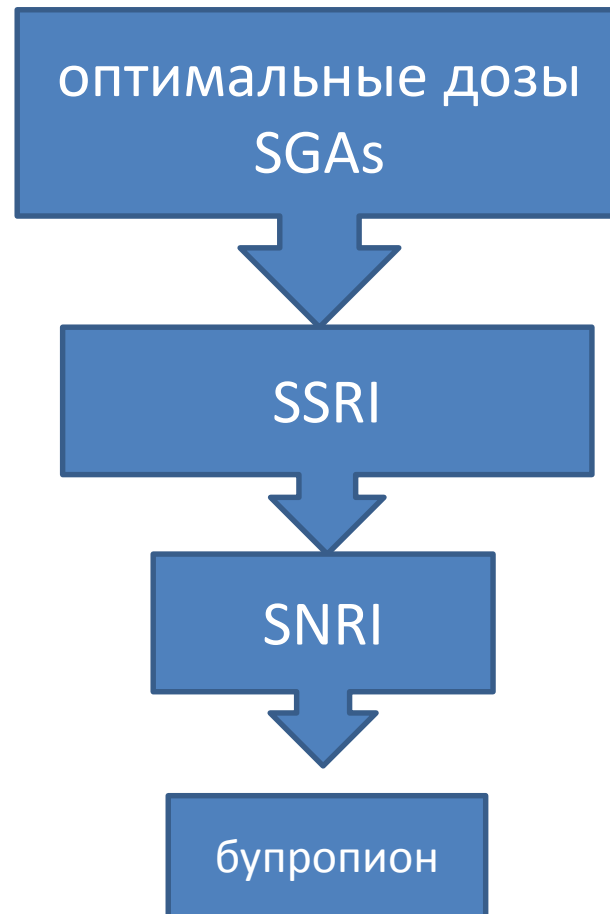


# Симптомы депрессии, динамика течения шизофрении и терапевтическая тактика

(Mulholland C., Cooper S., 2000)

Депрессия	Связь с острыми эпизодами	Лечение
Депрессия как продромальный симптом	Признак приближающегося рецидива	Усиленная психологическая поддержка. Не следует преждевременно снижать дозу антипсихотических препаратов.
Симптомы депрессии как выраженный компонент острого эпизода	Отчетливо выражены во время острого эпизода (диф. диагноз с шизоаффективным расстройством) Присутствует во время острого эпизода, но проявляется лишь после того, как позитивные симптомы редуцируются под влиянием проводимого лечения	Вначале необходимо эффективное антипсихотическое лечение. Рассмотреть возможность назначения атипичных антипсихотических препаратов. Требуется тщательное диспансерное наблюдение из-за риска совершения самоубийства
Ранняя постпсихотическая депрессия (первые 6 месяцев после острого эпизода)	Симптомы депрессии редуцируются медленнее, чем другие симптомы острого психоза. Симптомы депрессии развиваются после редукции симптомов острого психоза	<i>(Применяются после исключения других возможных причин).</i> Необходимо продолжать соответствующее антипсихотическое лечение. Рассмотреть возможность назначения атипичных антипсихотиков. Если аффективные нарушения выражены, необходимо назначить антидепрессанты
Поздняя постпсихотическая депрессия (более шести месяцев после острого эпизода)	Симптомы депрессии развиваются как следствие острого эпизода или длятся более 6 мес. после острого эпизода, т.е. течение симптомов депрессии не коррелирует с течением острой психопатологической симптоматики	Следует рассмотреть возможность назначения антидепрессантов. Замена антипсихотического препарата помогает некоторым пациентам. Если улучшение не наступает, рассмотреть возможность назначения клозапина

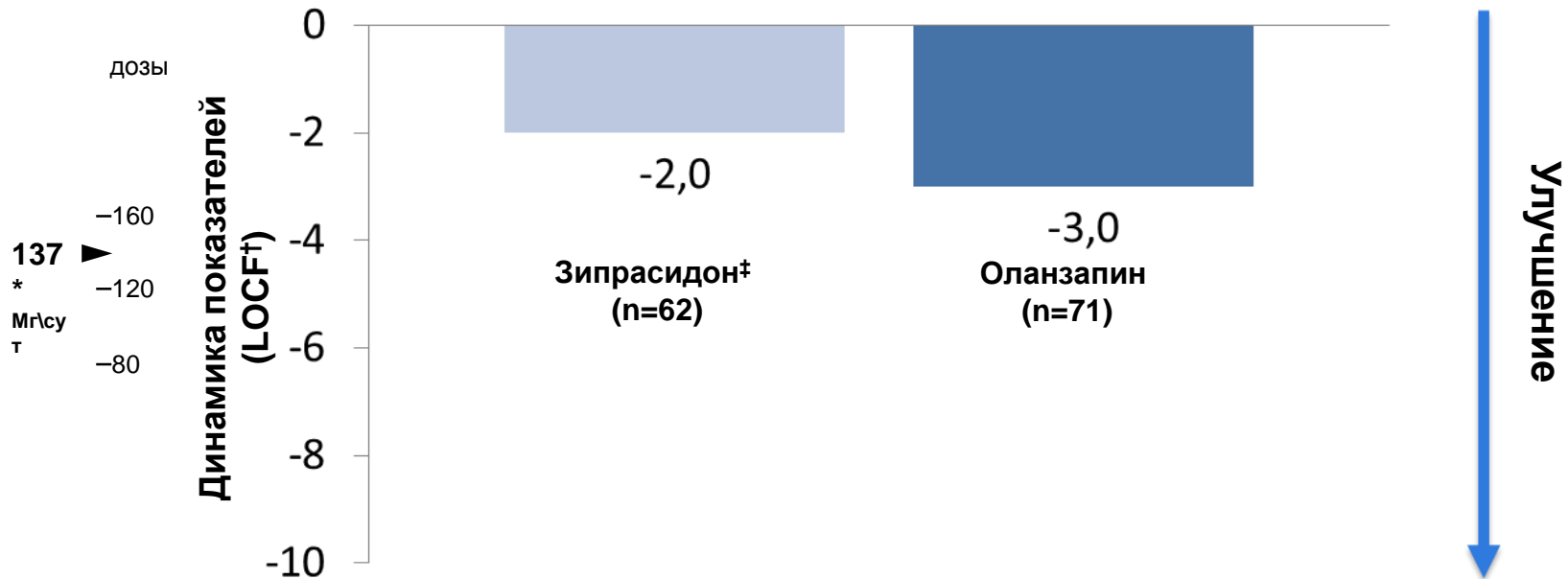
# Лечение шизофрении и сопутствующей депрессии



Expert Consensus  
Guidelines, Treatment of  
schizophrenia, 1999

# Эффективность зипрасидона (Зелдокса) в отношении симптомов депрессии

## Шкала депрессии Calgary §



\* Средняя доза зипрасидона 137 мг/сут.

† LOCF = Last observation carried forward.

§ первичный критерий эффективности.

# Активность зипрасидона (Зелдокса) в отношении серотонинергической и норадренергической системы



Zorn SH et al. *Interactive Monoaminergic Brain Disorders*. 1999;377-393.  
Schmidt AW et al. *Eur J Pharmacol*. 2001;425:197-201.

# Сравнительная характеристика антипсихотиков

	Зипрасидон	Рisperидон	Оланзапин	Кветиапин	Клозапин	
D <sub>2</sub>	++++	++++	++	+	+	Эффективность
5-HT <sub>2A</sub>	++++	++++	++++	+	++++	
5-HT <sub>2C</sub>	++++	++++	++++	-	++	
5-HT <sub>1A</sub>	++++	+	-	+	+	
5-HT <sub>1D*</sub>	++++	+	+	-	-	
<hr/>						
α <sub>1</sub> -адренергические	++	++++	++	++	++++	Безопасность
M <sub>1</sub> -мускариновые	-	-	++++	++	++++	
H <sub>1</sub> -гистаминовые	++	++	++++	++++	++++	

# Антидепрессанты. СИОЗС



У больных шизофренией с умеренной или выраженной депрессией сравнивалось действие СИОЗС с действием плацебо, обнаружена явная польза (Mulholland et al., 1997).



СИОЗС назначают для лечения депрессий при шизофрении от 43 до 62% психиатров в Европе и США, в то время как амитриптилин используют лишь 21%, а венлафаксин – 15% специалистов (Siris et al, 2001)

# Рекомендации по ведению больных шизофренией с депрессией, развившейся после купирования острого психотического состояния

- Дополнительное назначение антидепрессанта к поддерживающей терапии антипсихотиком:
  - начинать терапию с СИОЗС (**флувоксамин 25-150 мг/сут.**, пароксетин 10-30 мг/сут., сертралин 25-150 мг/сут., циталопрам 10-40 мг/сут., эсциталопрам 5-20 мг/сут.), в случае их неэффективности возможно назначение ТЦА (до 150 мг/сут.), СИОЗСН, пиразидола.
  - при недостаточной эффективности второго антидепрессанта – усиление антипсихотической терапии
  - при выявлении неблагоприятной динамики (изменение и усложнение депрессивной симптоматики) – переходить к усилению антипсихотической терапии
- Необходима длительная терапия – стабильная редукция депрессивной симптоматики наступает спустя многие месяцы приема комбинированной поддерживающей терапии
- Важность психотерапии, социальной реадaptации.

**Феварин®**  
(флувоксамина малеат) –  
мощный ингибитор обратного захвата  
серотонина [1]

**Препарат отличают следующие фармакокинетические характеристики [2]:**

- ❖ *быстрота всасывания* из желудочно-кишечного тракта /5 час/
- ❖ *высокая биодоступность* /90%/
- ❖ *отсутствие* активных метаболитов
- ❖ *время полувыведения* из плазмы /13-15 часа при однократном и 17-22 часа при многократном приеме позволяет осуществлять его *однократный прием в сутки*

1. Anderson I.M., Tomenson B.M. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: A Meta-analysis against tricyclic antidepressants. // Journal of Psychopharmacology 1994; 8: 238-249.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Феварин® от 23.11.2015 г.

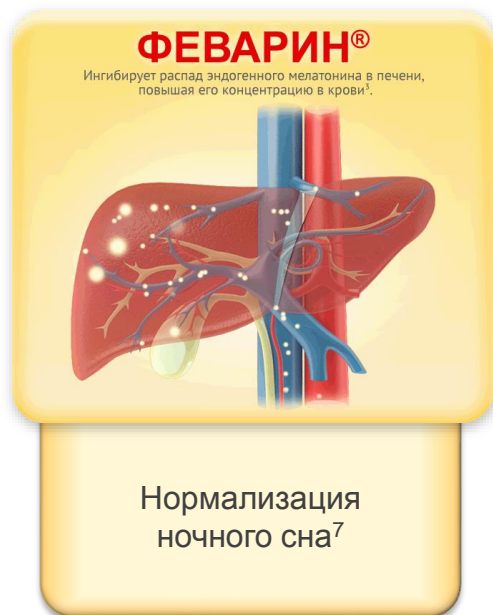


# Феварин® – «тройной» эффект

## Влияние на обмен серотонина<sup>2</sup>



## Влияние на обмен мелатонина<sup>3</sup>



## Влияние на $\sigma$ -1 рецепторы<sup>1,2</sup>



1. Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. Eur J Pharmacology 1996; 307 (1): 117–9
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Феварин® от 23.11.2015г.
3. Hartter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. J Clin Psychopharmacology. 2001;21:167-174.
4. Mandelli L. et al. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis. Psychiatry Clin Neurosci. 2006 Oct;60(5):598-604
5. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. Hum Psychopharmacol. 2010 Apr; 25(3):193-200.
6. Цыбина М.И. Опыт клинического применения amitriptilina, fluvoxamina и tiapentina в терапии депрессивных расстройств\* (печатается с сокращениями) Психиатрия и психофармакотерапия Том 2/N 6/2000, с 187-190
7. Незнамов Г. Г., Сюняков С. А., Телешева Е. С. Терапевтическое действие и эффективность феварина (флувоксамина) у больных с непсихотическими тревожными и апато-адинамическими депрессиями. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2001, 8; 19-24 [48]

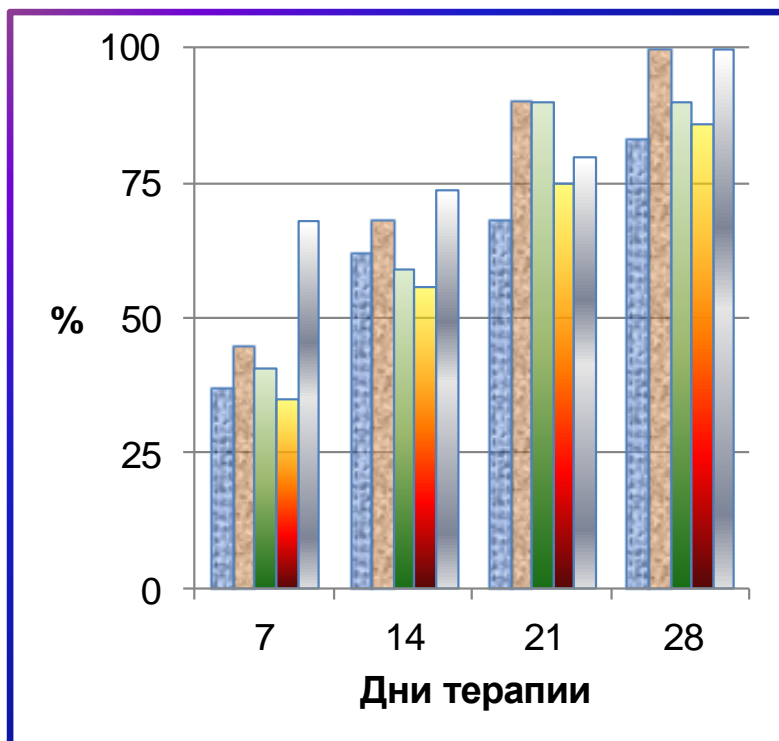
# Ингибирование обратного захвата серотонина



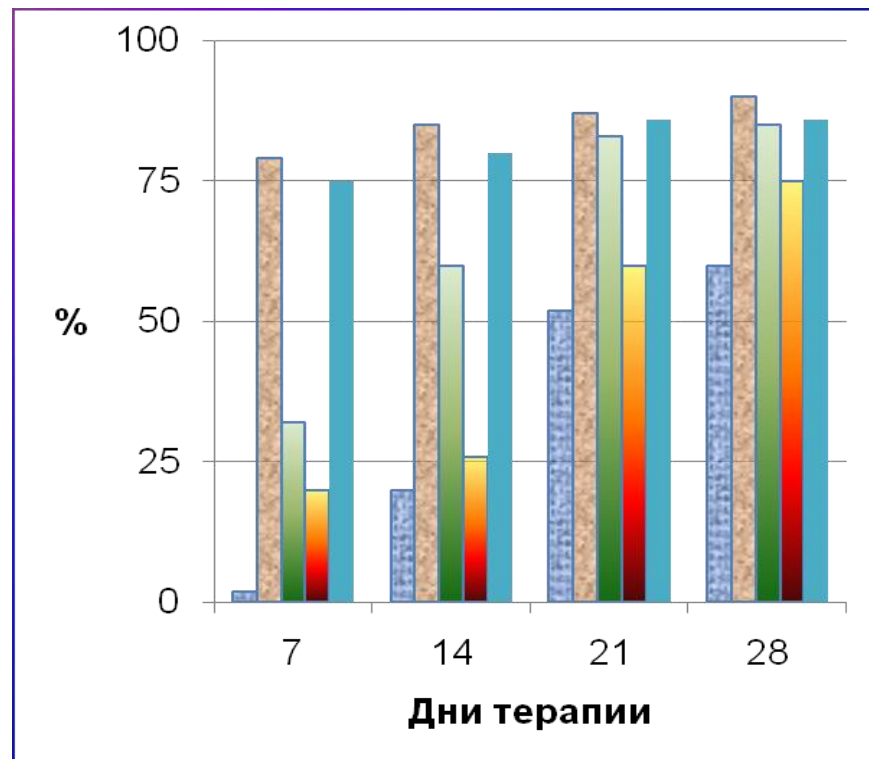
величины  $IC_{50}$  (нМ)<sup>2</sup>

# Степень редукции показателей основных кластеров депрессивного состояния по HDRS при терапии феварином больных с тревожными (А) и апато-адинамическими (Б) депрессиями

**А**



**Б**



Тревога  
Идеаторные расстройства  
Суточный ритм  
Заторможенность  
Нарушения сна

Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Телешева Е.С.  
Терапевтическое действие и эффективность  
феварина (флувоксамина) у больных с  
непсихотическими тревожными и  
апатоадинамическими депрессиями. Журн. неврол. и  
психиатр. им. С.С.Корсакова. 2001; 8: 19–24.

# Add-on Fluvoxamine Improves Primary Negative Symptoms: Evidence for Specificity From Response Analysis of Individual Symptoms

*by Henry Silver, Nelson Aharon, and Alla Kaplan*

## Abstract

Establishing that treatment for negative symptoms improves primary features of schizophrenia rather than similar symptoms of other etiology is an important clinical issue. Primary negative symptoms may also differ among themselves in the propensity to respond to a given treatment. In this study, we examined the response of negative symptoms to add-on fluvoxamine by analyzing discrete symptoms independently and controlling for potential confounding variables. Data from two published controlled studies comparing fluvoxamine to placebo were pooled for the analysis. Eleven of sixteen Scale for the Assessment of Negative Symptoms items tested, including key negative symptoms such as affective flattening and alogia, improved. The improvement was not related to baseline levels of depressive, extrapyramidal, and positive symptoms or to changes in the symptom scores during the study. The findings support the view that fluvoxamine augmentation can improve primary negative symptoms in chronic schizophrenia patients.

toms may differ in their propensity to respond to a given treatment. Total scores of scales such as the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) or global assessments show redundancy (Czobor et al. 1991; Welham et al. 1999) when used to assess negative symptoms and may not detect differential symptom changes. Studying response at the level of individual negative symptoms can overcome this limitation and identify the profile of responding and nonresponding symptoms.

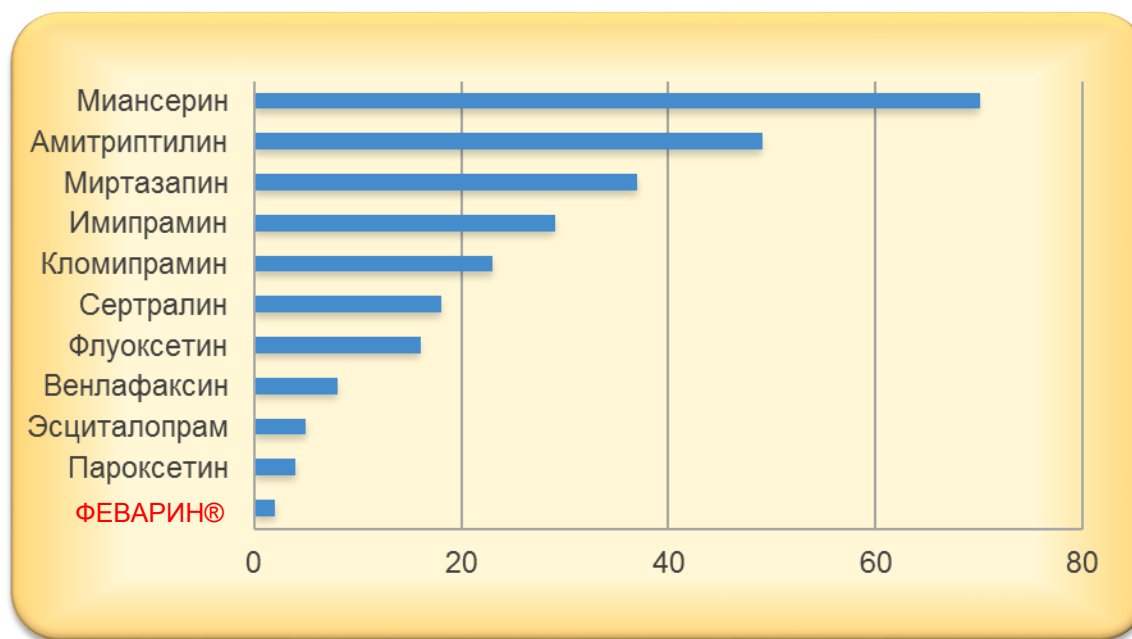
Here we report the results of a symptom response analysis using data from 2 independent studies to achieve the statistical power needed. The studies (Silver and Nassar 1992; Silver et al. 2000) examined the effect of add-on fluvoxamine on negative symptoms in medicated patients with stable chronic schizophrenia and controlled for potential confounding variables.

We hypothesized that fluvoxamine-related improvement would be observed in negative symptoms identified in the literature as primary and would be independent of depressive, extrapyramidal, and positive symptoms.

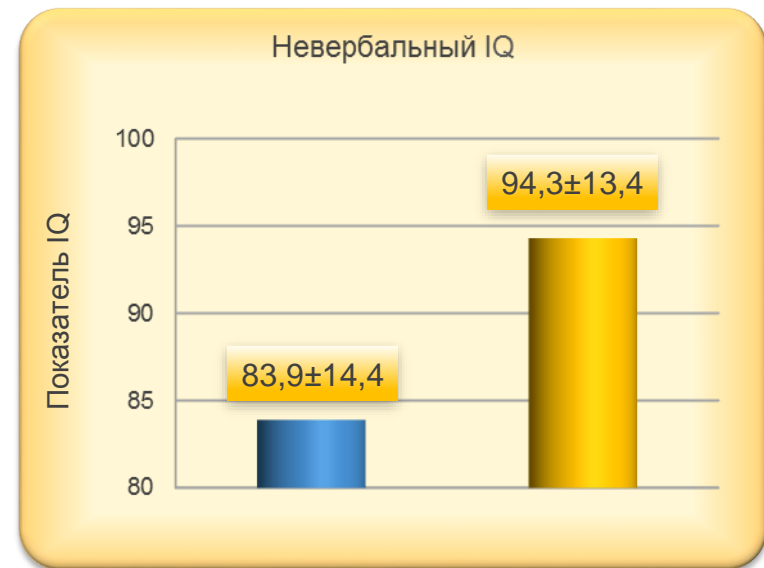
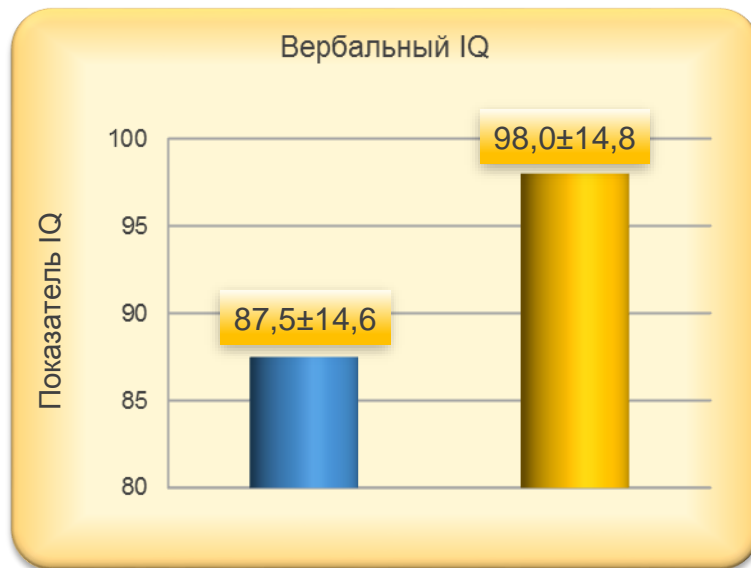
Method

# Влияние антидепрессантов на когнитивные функции при депрессии

Сравнение коэффициента когнитивных нарушений, %



# Феварин® – положительное влияние на когнитивные функции у пациентов с депрессией

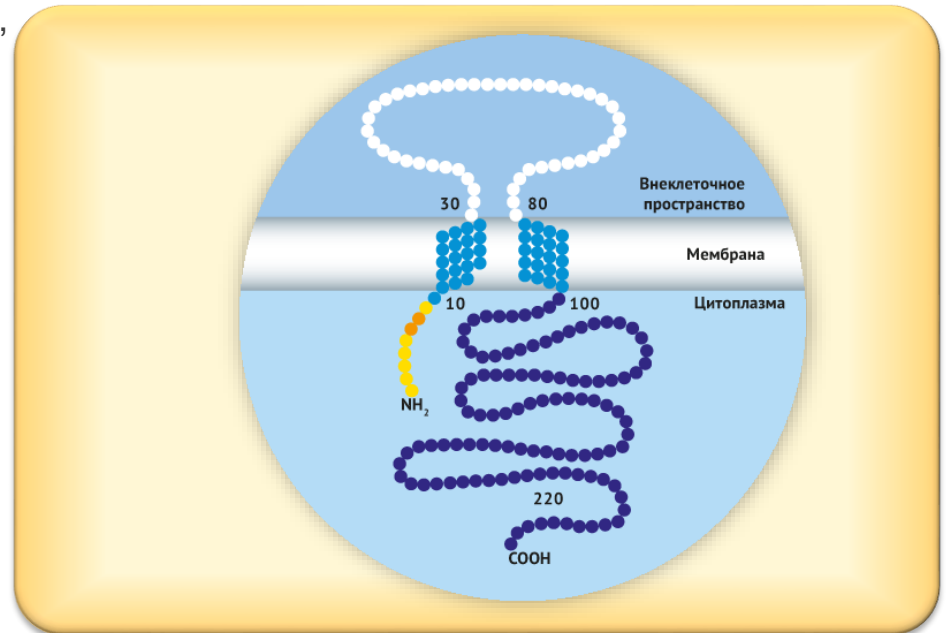


● Контрольная группа

● Ответившие на лечение флувоксамином

# Сигма-рецепторы

- **σ-рецепторы** – внутриклеточные белки<sup>1</sup>.
- **где они находятся:** главным образом в головном мозге (в мозжечке, поясной извилине, гиппокампе, гипоталамусе и в тканях моста)<sup>2</sup>
- **виды:** σ1- и σ2-рецепторы<sup>6</sup>. Наибольший интерес с точки зрения психофармакотерапии представляют σ1-рецепторы.
- **эффекты:** с σ1-рецепторами связано нейромодулирующее действие на мозг, которое может иметь отношение к<sup>7</sup>:
  - реакции на тревогу и стресс
  - депрессии
  - когнитивным процессам
  - нейропротективному действию
  - антипсихотической активности



1. Su TP, Hayashi T. Understanding the molecular mechanism of sigma-1 receptors: towards a hypothesis that sigma-1 receptors are intracellular amplifiers for signal transduction. Curr Med Chem . 2003. 10:2073–2080
2. Stahl SM. 2005. Antidepressant treatment of psychotic major depression: potential role of the sigma receptor. CNS Spectr 10: 319–323
3. Bremner J. Douglas. Does Stress Damage the Brain. Biol Psychiatry, 1999; 45: 797-805
4. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. Biol Psychiatry; 2000; 48(8):755-65
5. Kronmuller KT, Pantel J, Kohler S et al. Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. Br J Psychiatry, 2008; 192, 472-3
6. Bowen WD, Hellewell SB, McGarry KA. Evidence for a multi-site model of the rat brain sigma receptor. Eur J Pharmacology 1989; 163 (2–3): 309–18
7. Akkunne HC, Whetzel SZ, Wiley JN et al. The pharmacology of the novel and selective sigma ligand. Neuropharmacology, 1997 36: 51-62.

# Флувоксамин - мощный агонист $\beta_1$ -рецепторов



Сродство СМОЗС\* с подтипами сигма-рецепторов  
( $K_i$ -соотношение сигма-1 / сигма-2)

\*  $K_i$  - константа связывания

Феварин® обладает:

Высоким антидепрессивным  
и противотревожным действием<sup>3</sup>

Способностью улучшать  
когнитивную функцию и память<sup>2</sup>

Нейрозащитными  
механизмами<sup>1</sup>

\*СМОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

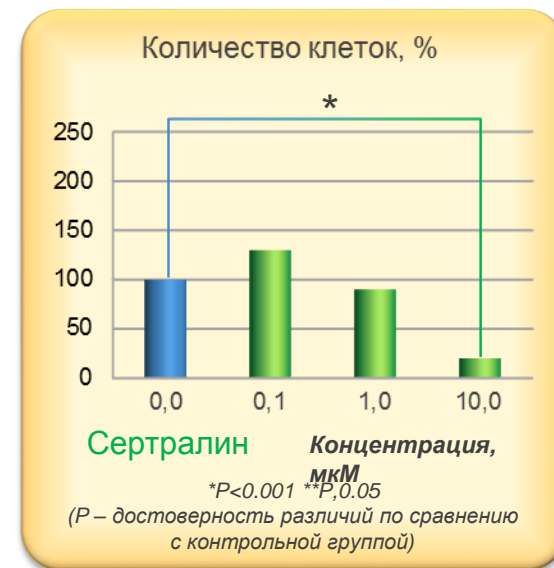
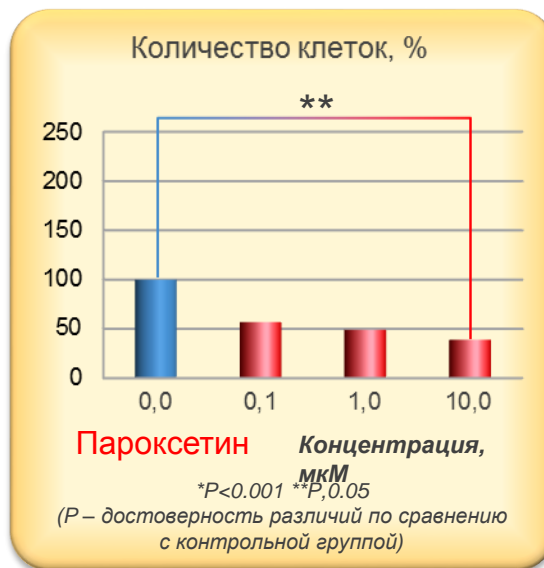
1. Nishimura T, Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. Potentiation of Nerve Growth Factor-Induced Neurite Outgrowth by Fluvoxamine: Role of Sigma-1 Receptors,  $IP_3$  Receptors and Cellular Signaling Pathways. PLoS ONE. 2008; 3(7): e2558. Published online 2008 July 2.

2. Mandelli L. et al. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis. Psychiatry Clin Neurosci. 2006 Oct;60(5):598-604

3. Laws D, Ashford JJ, Anstee JA. A multicentre double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. Acta Psychiatr Scand 1990;81:185-9



# Феварин® повышает адаптивную нейропластичность



● Контрольная группа

● Флувоксамин

● Пароксетин

● Сертралин

# Основные преимущества Феварина

- Высокая эффективность в терапии эндогенных и психогенных депрессий различной степени тяжести [2], в том числе с суицидальными тенденциями [1]
- Хороший терапевтический эффект при депрессивных состояниях легкой и средней степени тяжести [3];
- Хорошая переносимость флувоксамина, в частности, отсутствие седативного побочного эффекта [3]
- Минимальная частота развития сексуальной дисфункции [5,6]
- При эквивалентной эффективности с трициклическими антидепрессантами амитриптилином флувоксамин лучше переносится и вызывает меньше побочных эффектов [7]
  - Слабое родство:
    - гистаминергическим
    - холинергическим
    - дофаминергическим
    - норадренергическим (альфа-1)
- Отсутствие поведенческой токсичности - не нарушает когнитивные функции [8]

1. Ottevangner EA. The efficacy of fluvoxamine in patients with severe depression. *British J Clinical Research* 1991; 2: 125-32

2. Цыбина М.И. опыт клинического применения амитриптилина, флувоксамина и тианептина в терапии депрессивных расстройств// *Психиатрия и психофармакотерапия* – 2000 – Т6 - №2

3. Яворская С.А. Применение обратных ингибиторов обратного захвата серотонина в неврологической практике// *Российский медицинский журнал*. – 2007. – Том 15. - №5.

4. Depression Guideline Panel. Depression in Primary Care: Volume 2. Treatment of Major Depression. *Clinical Practice Guideline*, Number 5. Rockville, MD.

5. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD006114. DOI: 10.1002/14651858.CD006114.pub2. 6. Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacology*. 2009; 29(3): 259-266.

7. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD006114. DOI: 10.1002/14651858.CD006114.pub2. 8. Яворская С.А. Применение обратных ингибиторов обратного захвата серотонина в неврологической практике// *Российский медицинский журнал*. – 2007. – Том 15. - №5.



# Феварин

Стандарты опубликованы на сайте Росминздрава [www.rosminzdrav.ru](http://www.rosminzdrav.ru)  
дата доступа 11.01.2016

Режим дозирования при депрессии у  
взрослых:

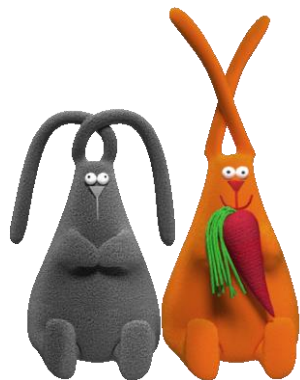
Начальная доза – 50 мг

Средняя эффективная доза – 100 мг

Максимальная доза – 300 мг

Однократный прием в сутки вечером

Применяется у детей с 8 лет при ОКР\*



Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Феварин от 23.11.2015г.

\*ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

# Современная терапия шизофрении

**Эффективность**

Преодоление  
терапевтической  
резистентности

Коррекция  
аффективных  
расстройств

Коррекция  
когнитивных  
расстройств

*Результативность  
терапии  
шизофрении сегодня*

**Безопасность**

