

# Взаимосвязь депрессии и антидофаминергических побочных эффектов амбулаторной антипсихотической терапии при шизофрении

Н.Н. Петрова

Кафедра психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ.

**Актуальность.** В настоящее время депрессию рассматривают как один из наиболее часто встречающихся симптомов у больных шизофренией, который можно наблюдать на всех этапах ее течения. Сохраняет актуальность изучение факторов, влияющих на развитие аффективных нарушений при шизофрении, в том числе взаимосвязи постшизофренической депрессии и побочных эффектов антипсихотиков.

**Материал и методы.** На этапе ремиссии было обследовано 50 больных параноидной шизофренией, получавших на момент включения в исследование монотерапию антипсихотиком в течение не менее двух недель. Группы сравнения формировались в зависимости от вида антипсихотической терапии и были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Исследование проводили с использованием шкалы для оценки аномальных непроизвольных движений (AIMS), шкалы для оценки экстрапирамидных эффектов Симпсона – Ангуса (SAS), шкалы акатизии Барнса (BARS), шкалы Калгари для оценки депрессии у больных шизофренией (CDSS) и шкалы общего клинического впечатления (CGI). У всех пациентов определяли натощак уровень пролактина в сыворотке крови.

**Результаты.** Наличие депрессии было верифицировано у 40 % больных, в том числе у 52 % женщин и 28 % мужчин. Депрессия была представлена преимущественно апато-адинамическим синдромом. Общая тяжесть психического состояния больных, получавших антипсихотики второй генерации, была меньше. Больные, получавшие терапию традиционными антипсихотиками, имели более выраженные экстрапирамидные побочные эффекты в виде патологических непроизвольных движений, акатизии, тремора, мышечной ригидности и др. Клинически очерченная депрессия была установлена у 68 % больных, получавших терапию антипсихотиками первой генерации, и у 12 % пациентов, получавших терапию атипичными антипсихотиками. Побочные эффекты антипсихотической терапии значимо коррелировали с выраженностью депрессивной симптоматики. Выявлен прямой параллелизм между показателем депрессии по шкале Калгари и уровнем пролактина в крови.

**Вывод.** Поддерживающая терапия больных шизофренией антипсихотиками первой генерации, сопровождающаяся побочными эффектами, является фактором риска развития депрессии. Для превенции постшизофренической депрессии целесообразно применять антипсихотики второй генерации, безопасные в отношении развития экстрапирамидного синдрома (ЭПС) и гиперпролактинемии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, депрессия, экстрапирамидные симптомы, антипсихотики первой и второй генерации, гиперпролактинемия

**КОНТАКТ:** petrova\_nn@mail.ru

Несмотря на значительное число научных публикаций, посвященных депрессии при шизофрении, дискуссии по основным положениям, касающимся этой проблемы, до сих пор продолжают. В последние годы сформировано представление о неуклонном росте депрессивных расстройств у больных шизофренией, которые могут наблюдаться на всех этапах ее течения, достигая 58 % в период ремиссии [1]. По мнению большинства исследователей, именно на постприступном этапе течения шизофренического процесса существует наибольшая вероятность развития депрессивных состояний [2, 3]. В настоящее время признано, что депрессия – это интегральная часть шизофрении [4], неблагоприятный прогностический фактор, усиливающий субъективное страдание, причиняемое заболеванием, снижающий качество жизни, усугубляющий нарушения в психосоциальном функционировании, напрямую связанный с высоким риском суицида [5]. Не вызывает сомнения этиопатогенетическая гетерогенность депрессивных состояний при шизофрении. Существует несколько гипотез, объясняющих взаимосвязь депрессии и шизофрении [6], однако ни одна из них не считается приоритетной. Фармакогенные гипотезы связывают ее с побочными эффектами антипсихотической терапии [7], поэтому необходимо дальнейшее изучение влияния различ-

ных поколений антипсихотиков на развитие депрессии у больных шизофренией [8].

В задачи исследования входило изучение аффективных расстройств у больных шизофренией на этапе ремиссионного течения в зависимости от побочных эффектов антипсихотиков первой и второй генерации.

## Материал и методы

В условиях внебольничной психиатрической практики на этапе ремиссии было обследовано 50 больных параноидной шизофренией (в соответствии с критериями МКБ-10), в том числе 25 мужчин и 25 женщин, получавших на момент включения в исследование монотерапию антипсихотиком без применения корректоров в среднем в течение 1,5 лет. В исследование не включались больные, имевшие черепно-мозговую травму, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, наличие эндокринных, хронических соматических и неврологических заболеваний в стадии декомпенсации.

Группы сравнения формировались в зависимости от вида антипсихотической терапии и были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания (табл. 1).

Антипсихотики первой генерации были представлены следующими препаратами: флюанксол-депо

**Таблица 1.** Общая характеристика групп сравнения

| Характеристика пациентов  | Генерация антипсихотиков |                   |
|---------------------------|--------------------------|-------------------|
|                           | Первая, $n = 20$         | Вторая, $n = 30$  |
| Возраст, лет              | $37,6 \pm 8,85$          | $37,54 \pm 10,42$ |
| Длительность болезни, лет | $8,57 \pm 4,47$          | $9,3 \pm 5,3$     |

**Таблица 2.** Характеристика депрессии по шкале Калгари у больных, получавших антипсихотики разных генераций

| Показатели депрессии по шкале Калгари | Больные, получавшие антипсихотики    |                                                   |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                       | первой генерации (баллы, $M \pm m$ ) | второй генерации (баллы, $M \pm m$ )              |
| Депрессия                             | $1,52 \pm 0,74$                      | $0,36 \pm 0,51$                                   |
| Безнадежность                         | $0,84 \pm 0,87$                      | $0,40 \pm 0,54$                                   |
| Самоуничтожение                       | $0,80 \pm 0,77$                      | $0,28 \pm 0,45$                                   |
| Идеи обвинения                        | $0,52 \pm 0,62$                      | $0,40 \pm 0,48$                                   |
| Чувство вины                          | $0,60 \pm 0,77$                      | $0,28 \pm 0,45$                                   |
| Утренняя депрессия                    | $0,68 \pm 0,70$                      | $0,28 \pm 0,40$                                   |
| Раннее пробуждение                    | $0,88 \pm 0,70$                      | $0,28 \pm 0,4^*$<br>( $p = 0,02$ )                |
| Суицид                                | $0,76 \pm 0,79$                      | $0,12 \pm 0,22^*$<br>( $p = 0,01$ )               |
| Наблюдаемая депрессия                 | $1,40 \pm 0,81$                      | $0,20 \pm 0,32^*$<br>( $p = 1,37 \cdot 10^{-5}$ ) |

\* Статистически значимо.

**Таблица 3.** Характеристика акатизии у больных, получавших антипсихотики разных генераций

| Показатель BARS                               | Больные, получавшие антипсихотики    |                                      |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                                               | первой генерации (баллы, $M \pm m$ ) | второй генерации (баллы, $M \pm m$ ) |
| Объективные признаки                          | $1,16 \pm 0,62$                      | $0,68 \pm 0,54$<br>( $p < 0,05$ )    |
| Субъективные признаки                         | $0,63 \pm 0,78$                      | $0,52 \pm 0,58$<br>( $p < 0,05$ )    |
| Ощущение связанного с беспокойством дистресса | $0,95 \pm 0,63$                      | $0,44 \pm 0,58$<br>( $p < 0,05$ )    |
| Общая клиническая шкала акатизии              | $1,08 \pm 0,90$                      | $0,45 \pm 0,61$<br>( $p < 0,05$ )    |

(5,4 %), галоперидол-деканат (5,4 %), зуклопен-тиксол-депо (8,1 %), галоперидол (81 %). Из антипсихотиков второй генерации преимущественно применяли оланзапин (14,3 %), рисперидон (15,9 %), клозапин (19,05 %), палиперидон (25,4 %).

Психическую и неврологическую симптоматику оценивали с использованием шкалы оценки аномальных непроизвольных движений (AIMS – Abnormal Involuntary Movement Scale), шкалы для оценки экстрапирамидных эффектов Симпсона – Ангуса (SAS – Simpson Angus Rating Scale), шкалы акатизии Барнса (BARS – Barnes Akathisia Rating Scale), шкалы Калгари для оценки депрессии у больных шизофренией (CDSS – Calgary Depression Rating Scale) и шкалы общего клинического впечатления (CGI – Clinical global impression).

Для того чтобы расценить состояние больного как акатизию, требовалось наличие положительного балла хотя бы по одному пункту шкалы, оценивающей субъективное состояние пациента, и положительного балла по пункту шкалы, оценивающей его объективное состояние. Если субъективная оценка акатизии была равна нулю, то данное состояние рассматривали как явление псевдоакатизии [9, 10]. Больного признавали страдающим лекарственным паркинсонизмом, если сумма баллов, полученная им по SAS и поделенная на число пунктов шкалы (10), была больше 0,3 [11]. Наличие депрессии устанавливали при показателе 5 баллов и выше по шкале Калгари [12].

У всех пациентов определяли натощак уровень пролактина в сыворотке крови, используя автоматический иммуноферментный анализатор AxSYM (фирма Abbott, США) и наборы реагентов, калибровочные и контрольные материалы того же производителя. Для мужчин верхняя граница референтной нормы пролактина составляла 85 нг/мл, для женщин – 100 нг/мл.

Статистический анализ проведен с использованием программ StatXact-8 (Cytel Inc., USA) и Prism 4.0 (GraphPad). В частности, для сравнения групп больных, получавших терапию антипсихотиками разных генераций, был использован точный критерий Фишера, а для оценки взаимосвязей между показателями – коэффициент корреляции Спирмена.

## Результаты

Наличие клинически значимой депрессии верифицировано по шкале Калгари у 40 % больных, в том числе у 52 % женщин и 28 % мужчин. Депрессия была представлена преимущественно апато-адинамическим (30 % больных) и тоскливо-адинамическим (26 %), а также анестетическим и астено-ипохондрическим (по 12 % больных) синдромами.

Больные, получавшие терапию традиционными антипсихотиками, имели более высокие в среднем по группе показатели депрессии по шкале Калгари по сравнению с больными, получавшими терапию атипичными антипсихотиками ( $3,3 \pm 2,36$  и  $2,51 \pm 2,04$  балла соответственно, критерий Фишера,  $p = 0,001$ ). Клинически очерченная депрессия была установлена у 68 % больных, получавших тера-

пию антипсихотиками первой генерации, и у 12 % пациентов, получавших терапию атипичными антипсихотиками. Выявлена тенденция к меньшему уровню депрессивных симптомов на фоне терапии антипсихотиками второй генерации (табл. 2).

Оценка переносимости терапии антипсихотиками разных поколений с использованием непараметрического критерия Фишера позволила установить наличие акатизии у 80 % больных из числа пациентов, получавших типичные антипсихотики. Среди больных, получавших атипичные антипсихотики, у 52 % больных состояние оценивалось как акатизия и у 8 % больных – как псевдоакатизия. Выраженность акатизии была заметно больше в группе пациентов, получавших антипсихотики первой генерации (табл. 3).

У 88 и 40 % пациентов, получавших антипсихотики первой и второй генерации соответственно, развился экстрапирамидный синдром (ЭПС). Выраженность большинства проявлений ЭПС у больных, получавших антипсихотики первого поколения, была заметно больше (табл. 4).

Выраженность непроизвольных движений у больных, получавших антипсихотики первой генерации, была больше, чем у больных в группе сравнения (табл. 5).

В целом у пациентов, получавших терапию антипсихотиками первой генерации, побочные эффекты в виде патологических непроизвольных движений и экстрапирамидных расстройств были более выражены по сравнению с больными, получавшими атипичные антипсихотики (критерий Фишера,  $p = 0,01$  и  $0,026$  соответственно). Сравнительный анализ побочных эффектов антипсихотической терапии боль-

**Таблица 4.** Характеристика экстрапирамидных расстройств у больных, получавших антипсихотики разных генераций

| Показатели по шкале Симпсона – Ангуса  | Больные, получавшие антипсихотики    |                                                   |
|----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                        | первой генерации (баллы, $M \pm m$ ) | второй генерации (баллы, $M \pm m$ )              |
| Походка                                | $0,60 \pm 0,58$                      | $0,48 \pm 0,5$                                    |
| Опускание рук                          | $0,88 \pm 0,42$                      | $0,72 \pm 0,58$                                   |
| Встряхивание за плечи                  | $0,88 \pm 0,49$                      | $0,56 \pm 0,58$                                   |
| Ригидность в локтевых суставах         | $1,36 \pm 0,71$                      | $0,48 \pm 0,58^*$<br>( $p = 0,0007$ )             |
| Ригидность кисти                       | $0,96 \pm 0,53$                      | $0,44 \pm 0,53^*$<br>( $p = 0,03$ )               |
| Раскачивание ног                       | $0,72 \pm 0,51$                      | $0,28 \pm 0,40^*$<br>( $p = 0,03$ )               |
| Поворот головы                         | $0,92 \pm 0,29$                      | $0,36 \pm 0,49^*$<br>( $p = 0,0005$ )             |
| Лёгкое покалывание по области переноса | $0,52 \pm 0,54$                      | $0,32 \pm 0,46$                                   |
| Тремор                                 | $0,76 \pm 0,49$                      | $0,24 \pm 0,36^*$<br>( $p = 0,006$ )              |
| Слюноотделение                         | $0,76 \pm 0,36$                      | $0,2 \pm 0,34^*$<br>( $p = 9,54 \times 10^{-6}$ ) |

\* Статистически значимо.

**Таблица 5.** Характеристика выраженности непроизвольных движений у больных, получавших антипсихотики разных генераций

| Показатели AIMS                                                     | Больные, получавшие антипсихотики    |                                      |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                     | первой генерации (баллы, $M \pm m$ ) | второй генерации (баллы, $M \pm m$ ) |
| <b>Движения лица и рта:</b>                                         |                                      |                                      |
| Мышцы, определяющие выражение лица                                  | $0,60 \pm 0,62$                      | $0,16 \pm 0,27^*$ ( $p = 0,03$ )     |
| Губы и периоральная область                                         | $0,60 \pm 0,68$                      | $0,20 \pm 0,32$                      |
| Язык                                                                | $0,16 \pm 0,27$                      | $0,08 \pm 0,15$                      |
| Челюсть                                                             | $0,44 \pm 0,49$                      | $0,32 \pm 0,44$                      |
| <b>Движения конечностей:</b>                                        |                                      |                                      |
| Верхние конечности                                                  | $1,04 \pm 0,77$                      | $0,52 \pm 0,58$                      |
| Нижние конечности                                                   | $1,16 \pm 0,91$                      | $0,16 \pm 0,28^*$ ( $p = 0,0009$ )   |
| <b>Движения туловища:</b> шея, плечи, бедра                         | $1,92 \pm 0,90$                      | $0,52 \pm 0,58^*$ ( $p = 0,0002$ )   |
| <b>Общее заключение:</b> общая выраженность патологических движений | $0,80 \pm 0,83$                      | $0,24 \pm 0,36^*$ ( $p = 0,027$ )    |
| Ограничение работоспособности в связи с патологическими движениями  | $1,00 \pm 0,80$                      | $0,20 \pm 0,32^*$ ( $p = 0,002$ )    |
| Оценка пациентом патологических движений                            | $0,20 \pm 0,34$                      | $0,08 \pm 0,15$                      |
| Текущие нарушения состояния зубов                                   | $0,24 \pm 0,40$                      | $0,04 \pm 0,08$                      |
| Носит ли обычно зубные протезы                                      | $0,56 \pm 0,80$                      | $0,16 \pm 0,27$                      |
| Выпадение зубов                                                     | $0,28 \pm 0,80$                      | $0,12 \pm 0,21$                      |
| Исчезают ли движения во время сна                                   | $0,36 \pm 0,60$                      | $0,12 \pm 0,21$                      |

\* Статистически значимо.

ных в зависимости от наличия депрессии по непараметрическому критерию Вилкоксона – Манна – Уитни показал прямой параллелизм между выраженностью побочных эффектов и депрессией у больных шизофренией (BARS,  $p = 0,004$ ; SAS,  $p = 0,001$ ; AIMS,  $p = 1,2 \cdot 10^{-7}$ ). Корреляционный анализ также подтвердил наличие прямой зависимости между уровнем депрессии по шкале Калгари и выраженностью побочных эффектов в виде аномальных произвольных движений (AIMS) (коэффициент корреляции Спирмена  $r_s = 0,68$ ;  $p = 3 \cdot 10^{-8}$ ), ЭПС (SAS) (коэффициент корреляции Спирмена  $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,001$ ), а также акатизии (BARS) (коэффициент корреляции Спирмена  $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,007$ ).

Повышенный уровень пролактина был обнаружен примерно в 85 % случаев. Почти в 60 % случаев уровень пролактина превышал 1000 мЕд/л. Различий по частоте гиперпролактинемии в зависимости от пола не было выявлено, однако уровень пролактина в среднем у женщин выше ( $p < 0,01$ ). Уровень пролактина у пациентов, получавших антипсихотики первой и второй генерации, составил 1374,45 и 1453,62 мЕд/л соответственно. Возможно, уровень пролактина был повышен за счет повышения уровня макропролактина в ответ на лекарственную терапию (аутоимунные механизмы). Установлен прямой параллелизм между показателем депрессии по шкале Калгари и уровнем пролактина ( $p < 0,01$ ).

Наличие депрессивной симптоматики достоверно ухудшало общее психическое состояние пациентов, определяемое по шкале CGI (коэффициент корреляции Спирмена  $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,002$ ).

## Обсуждение и выводы

Значительная частота депрессивной симптоматики на ремиссионном этапе течения шизофрении согласуется с представлением о депрессии как об осевом симптоме шизофрении. По данным ряда авторов, частота депрессии на этапе стабильной ремиссии достигает примерно 40 % [13]. Близкие значения приводят и отечественные исследователи: в период стабильной ремиссии шизофрении (через 6 месяцев после исчезновения продуктивной симптоматики) частота депрессии составляет 15–33 % [14]. В синдромальной структуре постшизофренической депрессии преобладал апато-адинамический синдром, что соответствует мнению М.А. Кинкулькиной (2007) [15]. Полученные результаты также согласуются с данными о прямой связи между выраженностью постшизофренической депрессии и общей тяжестью заболевания [16]. Выраженность и продолжительность депрессии, наличие в структуре депрессии неконгруэнтных основному аффекту переживаний ограничивают возможности социального функционирования больных [17]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о существенной роли фармакогенного фактора в развитии депрессии при шизофрении. Достоверные различия частоты депрессивной симптоматики в группах больных,

получавших типичные и атипичные антипсихотики, согласуются с мнением, что у 15–50 % больных шизофренией симптомы депрессии являются следствием нейролептической терапии [18, 19]. Имеются указания на наличие депрессии у 46 % больных, получавших монотерапию типичными и атипичными антипсихотиками [8]. По нашим данным, депрессия развивается значительно чаще на фоне терапии больных шизофренией антипсихотиками первой, по сравнению с антипсихотиком второй генерации.

Концепция «фармакогенной депрессии» предполагает развитие депрессивных нарушений вследствие прямого влияния антипсихотических препаратов на дофаминовые рецепторы [19]. Согласно S.G. Siris, шизофрения представляет собой заболевание, связанное с нарушением дофаминовой регуляции, при котором определенное превышение уровня блокирования дофаминовых рецепторов может приводить к развитию нейролептической депрессии [13]. Современные исследователи констатируют наличие дисбаланса дофаминовой системы, когда снижение уровня дофамина в мезокортикальном отделе влечет развитие негативных, аффективных и когнитивных нарушений, а традиционные антипсихотики, блокирующие D2-рецепторы и способствующие снижению дофаминовой активности в вентромедиальной префронтальной коре, могут вести к усилению или формированию депрессивной симптоматики [20–22].

Высказано мнение о существовании особого варианта дофаминзависимых депрессий, в генезе которых главную роль играет длительная дофамин-блокирующая терапия [23, 24]. T. Van Putten и P.R. May рассматривали депрессию как новый симптом экстрапирамидных расстройств, не входящий в структуру паркинсонизма [25]. Атипичные антипсихотики считаются препаратами, обладающими меньшим риском развития ЭПС и депрессии, чем классические нейролептики [26–28]. Механизм действия антипсихотиков второй генерации включает и блокаду 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов, благодаря чему «смягчается» антагонистическое воздействие на дофаминергические рецепторы второго типа в мезокортикальной области [29]. Считается, что некоторые атипичные антипсихотики (кветиапин, арипипразол, зипрасидон, клозапин и др.) обладают собственным антидепрессивным эффектом [30]. Кроме того, полученные в исследовании результаты, свидетельствующие о взаимосвязи депрессии и уровня пролактина, подтверждают имеющиеся в литературе данные о прямом параллелизме гиперпролактинемии и тяжести депрессии, в частности, по показателям повышения риска суицида [31, 32].

Таким образом, применение в рамках поддерживающей терапии больных шизофренией антипсихотиков второй генерации, безопасных в отношении развития ЭПС и гиперпролактинемии, может способствовать превенции развития депрессивной симптоматики, осложняющей течение и функциональные исходы заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Петрова Н.Н., Вишневецкая О.А. Клинические особенности депрессии в ремиссии параноидной шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. – № 11. – С. 34–41.
- Siris S.G., Addington D., Azorin J.M., Falloon I.R., Gerlach J., Hirsch S.R. Depression in Schizophrenia: Recognition and Management in the USA // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 1, No. 47 (2–3). – P. 185–197.
- Addington D.D., Azorin J.M., Falloon I.R. et al. Clinical Issues Related to Depression in Schizophrenia: an International Survey of Psychiatrists // Acta Psychiatr Scand. – 2002. – Vol. 105, No. 3. – P. 189–195.
- Van der Heiden W. et al. Depression in the Long-Term Course of Schizophrenia // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2005. – Vol. 255. – P. 174–184.
- Morrisette D.A., Stahl S.M. Affective Symptoms in Schizophrenia // Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. – 2011. – Vol. 8, No. 1. – P. 2–3.
- Мосолов С.Н., Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э. Клиника и терапия депрессий при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. – М., 2012. – С. 172–196.
- Bressan R.A., Costa D.C., Jones H.M., Eli P.J., Pilowsky L.S. Typical Antipsychotics Drugs-D2 Receptor Occupancy and Depressive Symptoms in Schizophrenia // Schizophr Res. – 2002. – Vol. 56. – P. 31–36.
- Mauri M.C., Moliterno D., Rossatini M., Colsanti A. Depression in Schizophrenia: Comparison of First- and Second-Generation Drugs // Schizophr Res. – 2008. – Vol. 99. – P. 7–12.
- Barnes T.R. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia // British Journal of Psychiatry. – 1989. – Vol. 154. – P. 672–676.
- Rush J.A., First M.B., Blacker D., American Psychiatric Association. Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. – American Psychiatric Publishing, 2008. – 828 p.
- Simpson G.M., Angus J.W.S. A Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects // Acta Psychiatr Scand. – 1970. – Vol. 212. – P. 11–19.
- Muller M.J. The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia in a Healthy Control Group: Psychometric Properties and Reference Values // J Aff Dis. – 2005. – Vol. 88. – P. 69–74.
- Siris S.G. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of "Atypical" Antipsychotic Agents // Am J Psychiatry. – 2000. Vol. 57. – P. 1379–1389.
- Дресвянников В.П., Старичков Д.А., Овчинников А.А., Дробизhev М.Ю., Киреева А.И. Аффективные нарушения в ремиссии при шизофрении (клиника, патогенез, терапия) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 8–11.
- Кинкулькина М.А. Депрессии при различных психических заболеваниях, клиника и лечение: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 285 с.
- Hafner H., Maurer K., Trendler G. et al. Schizophrenia and depression: Challenging the paradigm of two separate diseases—a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls // Schizophr. Res. – 2005. – Vol. 77, No. 3. – P. 11–24.
- Вишневецкая О.А., Гвоздецкий А.Н., Петрова Н.Н. Социальное функционирование больных параноидной шизофренией в ремиссии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, вып. 4. – С. 30–36.
- Kapur S., Mann J.J. Role of the Dopaminergic System in Depression // Biol Psychiatry. – 1992. – Vol. 32, No. 1. – P. 1–17.
- Bressan R.A., Costa D.C., Jones H.M., Eli P.J., Pilowsky L.S. Typical Antipsychotics Drugs-D2 Receptor Occupancy and Depressive Symptoms in Schizophrenia // Schizophr Res. – 2002. – Vol. 56. – P. 31–36.
- Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
- Мосолов С.Н., Мисонжик Э.Ю., Шаров А.И., Узбеков М.Г., Цукарзи Э.Э. Применение дофаминстимулирующей терапии у резистентных к антидепрессантам больных эндогенными депрессиями // Социальная и клиническая психиатрия. – 1993. – Т. 3, № 4. – С. 76–81.
- Цукарзи Э.Э. Клиника и терапия затяжных депрессивных и депрессивно-бредовых состояний у больных шизоаффективным психозом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 22 с.
- Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении / С.Н. Мосолов // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 10. – С. 6–7.
- Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Дифференцированная терапия постпсихотических депрессивных и депрессивно-бредовых состояний у больных шизофреническим психозом // Аффективные и шизоаффективные психозы: Современное состояние проблемы / под ред. Г.П. Пантелеевой, М.Я. Цуцурковской. – М., 1998. – С. 395–403.
- Van Putten T., May P.R.A. Akinetic Depression in Schizophrenia // Arch Gen Psychiatry. – 1978. – Vol. 43. – P. 1015–1016.
- Chouinard G., Arnott W. Clinical review of risperidone // Can J Psychiatry. – 1993, Sep. – Vol. 38, Suppl. 3. – S. 89–95.
- Tandon R., Harrigan E., Zorn S.H. Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential // J Serotonin Res. – 1997. – Vol. 4. – P. 159–177.
- Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 9–16.
- Petrova N.N., Vishnevskaya O.A. Klinicheskie osobennosti depressii v remissii paranoidnoi shizofrenii // Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2013. – № 11. – S. 34–41.
- Siris S.G., Addington D., Azorin J.M., Falloon I.R., Gerlach J., Hirsch S.R. Depression in Schizophrenia: Recognition and Management in the USA // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 1, No. 47 (2–3). – P. 185–197.
- Addington D.D., Azorin J.M., Falloon I.R. et al. Clinical Issues Related to Depression in Schizophrenia: an International Survey of Psychiatrists // Acta Psychiatr Scand. – 2002. – Vol. 105, No. 3. – P. 189–195.
- Van der Heiden W. et al. Depression in the Long-Term Course of Schizophrenia // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2005. – Vol. 255. – P. 174–184.
- Morrisette D.A., Stahl S.M. Affective Symptoms in Schizophrenia // Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. – 2011. – Vol. 8, No. 1. – P. 2–3.
- Mosolov S.N., Maslennikov N.V., Tsukarzi E.E. Klinika i terapiya depressii pri shizofrenii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike. – M., 2012. – S. 172–196.
- Bressan R.A., Costa D.C., Jones H.M., Eli P.J., Pilowsky L.S. Typical Antipsychotics Drugs-D2 Receptor Occupancy and Depressive Symptoms in Schizophrenia // Schizophr Res. – 2002. – Vol. 56. – P. 31–36.
- Mauri M.C., Moliterno D., Rossatini M., Colsanti A. Depression in Schizophrenia: Comparison of First- and Second-Generation Drugs // Schizophr Res. – 2008. – Vol. 99. – P. 7–12.
- Barnes T.R. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia // British Journal of Psychiatry. – 1989. – Vol. 154. – P. 672–676.
- Rush J.A., First M.B., Blacker D., American Psychiatric Association. Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. – American Psychiatric Publishing, 2008. – 828 p.
- Simpson G.M., Angus J.W.S. A Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects // Acta Psychiatr Scand. – 1970. – Vol. 212. – P. 11–19.
- Muller M.J. The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia in a Healthy Control Group: Psychometric Properties and Reference Values // J Aff Dis. – 2005. – Vol. 88. – P. 69–74.
- Siris S.G. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of "Atypical" Antipsychotic Agents // Am J Psychiatry. – 2000. Vol. 57. – P. 1379–1389.
- Dresvyannikov V.P., Starichkov D.A., Ovchinnikov A.A., Drobizhev M.Yu., Kireeva A.I. Affective disorders in remission of schizophrenia (clinical, pathogenesis, therapy) // Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2007. – T. 9, № 5. – S. 8–11.
- Kinkul'kina M.A. Depressii pri razlichnykh psikhicheskikh zabolevaniyakh, klinika i lechenie: Diss. ... d-ra med. nauk. – M., 2007. – 285 s.
- Hafner H., Maurer K., Trendler G. et al. Schizophrenia and depression: Challenging the paradigm of two separate diseases—a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls // Schizophr. Res. – 2005. – Vol. 77, No. 3. – P. 11–24.
- Vishnevskaya O.A., Gvozetskii A.N., Petrova N.N. Sotsial'noe funktsionirovanie bol'nykh paranoidnoi shizofreniei v remissii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2012. – T. 22, vyp. 4. – S. 30–36.
- Kapur S., Mann J.J. Role of the Dopaminergic System in Depression // Biol Psychiatry. – 1992. – Vol. 32, No. 1. – P. 1–17.
- Bressan R.A., Costa D.C., Jones H.M., Eli P.J., Pilowsky L.S. Typical Antipsychotics Drugs-D2 Receptor Occupancy and Depressive Symptoms in Schizophrenia // Schizophr Res. – 2002. – Vol. 56. – P. 31–36.
- Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii. Rukovodstvo dlya vrachei / pod red. S.N. Mosolova. – London, 2004.
- Mosolov S.N., Misionzhnik E. Yu., Sharov A.I., Uzbekov M.G., Tsukarzi E.E. Primenenie dofaminstimuliruyushchei terapii u rezistentnykh k antidepressantam bol'nykh endogennymi depressiyami // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 1993. – T. 3, № 4. – S. 76–81.
- Tsukarzi E.E. Klinika i terapiya zatyazhnykh depressivnykh i depressivno-bredovykh sostoyaniy u bol'nykh shizoafektivnym psikhozom. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. – M., 1996. – 22 s.
- Mosolov S.N. Sovremennaya antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii / S.N. Mosolov // Russkii meditsinskii zhurnal. – 2004. – № 10. – S. 6–7.
- Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Differentsirovannaya terapiya postpsikhoticheskikh depressivnykh i depressivno-bredovykh sostoyaniy u bol'nykh shizofrenicheskim psikhozom // Affective i shizoafektivnye psikhozy: Sovremennoe sostoyanie problemy / pod red. G.P. Panteleevoy, M.Ya. Tsutsul'kovskoi. – M., 1998. – S. 395–403.
- Van Putten T., May P.R.A. Akinetic Depression in Schizophrenia // Arch Gen Psychiatry. – 1978. – Vol. 43. – P. 1015–1016.
- Chouinard G., Arnott W. Clinical review of risperidone // Can J Psychiatry. – 1993, Sep. – Vol. 38, Suppl. 3. – S. 89–95.
- Tandon R., Harrigan E., Zorn S.H. Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential // J Serotonin Res. – 1997. – Vol. 4. – P. 159–177.
- Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 9–16.

29. Stahl S. Psychosis and Schizophrenia. In Stahl's Essential Psychopharmacology. – Cambridge, Cambridge University Press, 2008.
30. Maglione M., Maher A.R., Hu J., Wang Z., Shanman R., Shekelle P.G., Roth B., Hilton L., Suttrop M.J., Ewing B.A., Motala A., Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). – 2011. Sept. Report.
31. Zarate C.A., Tohen M., Baldessarini R.J. Clozapine in Severe Mood Disorders // J Clin Psychiatry. – 1995. – Vol. 56. – P. 411–417.
32. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S. Elevated Prolactin Levels in Patients with Schizophrenia: Mechanisms and Related Adverse Effects // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 53–67.
29. Stahl S. Psychosis and Schizophrenia. In Stahl's Essential Psychopharmacology. – Cambridge, Cambridge University Press, 2008.
30. Maglione M., Maher A.R., Hu J., Wang Z., Shanman R., Shekelle P.G., Roth B., Hilton L., Suttrop M.J., Ewing B.A., Motala A., Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). – 2011. Sept. Report.
31. Zarate C.A., Tohen M., Baldessarini R.J. Clozapine in Severe Mood Disorders // J Clin Psychiatry. – 1995. – Vol. 56. – P. 411–417.
32. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S. Elevated Prolactin Levels in Patients with Schizophrenia: Mechanisms and Related Adverse Effects // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 53–67.

---

## Relationship of Depression and Antidopaminergic Side Effects (Extrapyramidal Syndrome and Hyperprolactinemia) of Antipsychotic Maintenance Treatment in Schizophrenia

N.N. Petrova

*Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia*

### **SUMMARY:**

**Background.** Currently, depression is seen as one of the most common symptoms in patients with schizophrenia, which can be observed at all stages of its course. The study of factors affecting the development of affective disorders in schizophrenia, including the relationship between post-schizophrenic depression and side effects of antipsychotics, remains topical.

**Material and methods.** At the stage of remission, 50 patients with paranoid schizophrenia who received antipsychotics at the time of inclusion in the study for at least 2 weeks were examined. Comparison groups were formed depending on the type of antipsychotic therapy and were comparable in age and duration of the disease. The study was conducted using a clinical scale score: Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Simpson Angus rating scale (SAS), Barnes akathisia rating scale, Calgary depression rating scale (CDSS) and Clinical global impression scale (CGI). In all patients, the level of prolactin in the blood serum was determined on an empty stomach.

**Results.** The presence of depression was verified in 40 % of patients, including 52 % of women and 28 % of men. The depression was represented, mainly, by apato-dynamic syndrome. The total severity of the mental state of patients receiving second-generation antipsychotics was less. Patients treated with traditional antipsychotics had more pronounced extrapyramidal side effects in the form of pathological involuntary movements, akathisia, tremor, muscle rigidity, etc. Clinically defined depression was found in 68 % of patients receiving antipsychotics of the first generation and 12 % who received therapy with atypical antipsychotics. Side effects of antipsychotic therapy significantly correlated with the severity of depressive symptoms. A direct parallelism was found between the depression score on the Calgary scale and the level of prolactin in the blood.

**Conclusion.** Supportive therapy of schizophrenic patients with first-generation antipsychotics, accompanied by side effects, is a risk factor for the development of depression. For the prevention of post-schizophrenic depression, it is advisable to use second-generation antipsychotics that are safe with regard to the development of EPS and hyperprolactinaemia.

**KEY WORDS:** schizophrenia, depression, extrapyramidal symptoms, first and second generation antipsychotics, hyperprolactinaemia

**CONTACT:** petrova\_nn@mail.ru