Применение препаратов с адренергическим механизмом действия для усиления эффекта антипсихотических препаратов у пациентов с резистентной шизофренией

Д.Н. Сосин^{1,2}, А.А. Жуперин¹, С.Ю. Мошевитин², Л.А. Бурьгина²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Распространенность шизофрении по современным данным охватывает около 0,28 % населения Земли. Примерно треть пациентов не отвечают на антипсихотическую терапию и, соответственно, являются терапевтически резистентными. Есть данные, что помимо прочих нейромедиаторных систем в патогенезе шизофрении и в том числе в патогенезе терапевтической резистентности задействована адренергическая система. В настоящем обзоре данных литературы собраны результаты исследований, позволяющие оценить психотропную активность препаратов, действие которых связано с адренергической системой. В результате мы получили данные о эффективности препаратов, действие которых реализуется за счет блокады α -адренорецепторов. Наиболее перспективными препаратами, с нашей точки зрения, являются клонидин и пророксан. Дальнейшие исследования со строгим дизайном и оценкой их эффективности и безопасности при шизофрении могут открыть новые возможности терапии, в том числе у пациентов с терапевтической резистентностью. Кроме того, фармакогенетические исследования с использованием генов-кандидатов из числа рецепторов и белков-переносчиков адренергической системе также помогут повысить эффективность и безопасность противорезистентной терапии у пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапевтическая резистентность, шизофрения, адренергическая система, противорезистентная терапия, антипсихотики

КОНТАКТЫ: Сосин Дмитрий Николаевич, sosin.dmitriy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2314-7174
Жуперин Анатолий Александрович, ORCID: 0000-0001-5612-0456
Мошевитин Сергей Юрьевич, ORCID: 0000-0002-5840-4708
Бурьгина Лариса Андреевна, ORCID: 0000-0002-4259-1262

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Сосин Д.Н., Жуперин А.А., Мошевитин С.Ю., Бурьгина Л.А. Новые перспективы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении с использованием препаратов с адренергическим механизмом действия // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 23–30. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.37.73.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New Prospects for Getting over Treatment Resistant Schizophrenia using Drugs with Adrenergic Mechanism of Action

D.N. Sosin^{1,2}, A.A. Zhuperin¹, S.Yu. Moshevitin², L.A. Burygina²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State budgetary institution of health care "Psychiatric Clinical Hospital № 4 of Department of health care of Moscow named after P.B. Gannushkin". Moscow, Russian Federation

SUMMARY

The prevalence of schizophrenia according to current data covers about 0.28% of the world's population. Approximately one-third of patients do not respond to anti-psychotic and are therefore treatment resistant. There is evidence that, among other neurotransmitter systems, the adrenergic system is involved in the pathogenesis of schizophrenia, including the pathogenesis of treatment resistant. In the present review of the literature data, we have collected the results of studies that allow us to evaluate the psychotropic activity of drugs whose action is related to the adrenergic system.

As a result, we obtained data on the effectiveness of drugs whose action is realized by blocking α -adrenoreceptors. The most promising drugs, from our point of view, are clonidine and proroxane. Further studies with a strong design and evaluation of their efficacy and safety in schizophrenia may open up new treatment possibilities, including in patients with treatment resistant. In addition, pharmacogenetic studies using candidate genes from receptor and adrenergic system transporter proteins will also help improve the efficacy and safety of antiresistance therapy in patients with treatment resistant schizophrenia.

KEY WORDS: treatment resistant, schizophrenia, adrenergic system, antiresistant treatment, antipsychotics

CONTACTS: Sosin Dmitriy, sosin.dmitriy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2314-7174
Zhuperin Anatoly, ORCID: 0000-0001-5612-0456
Moshevitin Sergey, ORCID: 0000-0002-5840-4708
Burygina Larisa, ORCID: 0000-0002-4259-1262

CITATION: Sosin D.N., Zhuperin A.A., Moshevitin S.Yu., Burygina L.A. New prospects for getting over treatment resistant schizophrenia using drugs with adrenergic mechanism of action // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 1. – Pp. 23–30. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.37.73.003 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Широко известно, что шизофрения – социально значимое заболевание, которое поражает около 0,28 % населения [1] и является одной из главных причин, приводящих к инвалидности [2]. Согласно современным оценкам, затраты на шизофрению за 2013 г. только в США составили более 150 миллиардов долларов [3], и они с каждым годом растут [1].

Несмотря на современные методы лечения, примерно 20–30 % пациентов с шизофренией остаются резистентными к психофармакотерапии [4, 5]. Проблема терапевтической резистентности при шизофрении (ТРШ) широко известна в клинической практике и отчасти связана с ятрогенными факторами, в частности, с неоправданной полипрагмазией и общим низким индексом рациональности проводимой психофармакотерапии [6]. Дополнительные сложности вносит отсутствие общепринятых критериев выделения резистентности к антипсихотическим препаратам [7].

Впервые критерии ТРШ были описаны и выделены J. Kane с соавторами в качестве показаний к назначению клозапина [8]. Авторы отметили, что у пациента с шизофренией можно констатировать терапевтическую резистентность в нескольких случаях: например, при отсутствии удовлетворительной социальной адаптации в течение последних пяти лет, после трех неэффективных курсов терапии антипсихотиками из двух различных химических групп в дозах, эквивалентных 1000 мг хлорпромазина на протяжении шести недель, при отсутствии эффекта шестинедельного курса терапии галоперидолом в дозе до 60 мг/сут. При этом по Краткой шкале психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) должны быть достаточно выражены как минимум два из следующих пунктов: дезорганизация мышления, подозрительность, галлюцинаторное поведение или необычное содержание мыслей, а общая тяжесть состояния должна составлять не менее 45 баллов по шкале BPRS и не менее 4 баллов по шкале общего клинического впечатления (CGI-S) [8].

Отечественные авторы также неоднократно предлагали модифицированные критерии ТРШ [9, 10]. На сегодняшний день наибольшее распространение получили следующие критерии ТРШ: а) отсутствие эффекта двух курсов антипсихотической терапии (один из которых должен быть проведен антипсихотиком второго поколения) в дозе не менее 400 мг в хлорпромазиновом эквиваленте, продолжительностью не менее четырех недель каждый; б) наличие стойкой психотической симптоматики, влияющей на поведение и функционирование пациента, либо суицидальных тенденций, насильственных действий и злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) [11, 12].

Клозапин до сих пор является единственным антипсихотиком с доказанной эффективностью при ТРШ [13, 14]. При этом механизм такого его действия точно не известен. Например, кветиапин тоже имеет низкое сродство к D2-рецепторам, следовательно, причина противорезистентной активности клозапина заключается не в этом. Некоторые авторы связывают противорезистентный эффект клозапина с его высокой аффинностью к рецепторам серотонина типа 2A, однако множество современных атипичных

антипсихотиков имеют сходный аффинитет к данным рецепторам, но не обладают противорезистентной эффективностью. Кроме того, согласно данным метаанализа, амисульприд является вторым препаратом по эффективности относительно ТРШ после клозапина, при этом он обладает очень низким сродством к рецепторам данного вида [15].

Нельзя объяснить эффективность клозапина и его высоким сродством к D4-рецепторам, поскольку аффинность оланзапина, аzenапина и zipрасидона к этим рецепторам сходна [16]. Некоторые авторы связывают противорезистентное действие клозапина с его сильной блокадой α 2C-адренергических рецепторов [17]. В этом аспекте интересны результаты нескольких исследований. В первом авторы показали, что сочетанное применение с «неклозапиновыми» антипсихотиками идазоксана (сильного антагониста α 2C-адренорецепторов) обладает сходной с клозапином противорезистентной активностью [18]. В другом исследовании продемонстрировано, что добавление к оланзапину ребоксетина (селективного ингибитора транспортера норадреналина) может улучшить клиническую эффективность и безопасность антипсихотика [19].

Известно, что у пациентов с шизофренией помимо нарушений в системах дофамина, серотонина и глутамата также отмечаются отклонения в работе системы норадреналина [17]. Влияние адренергической системы на психические функции человека до конца не изучено. Известно, что эта система вовлечена в реализацию когнитивных функций и, в частности, опосредует процессы обучения и памяти [20]. Кроме того, она принимает участие в регуляции эмоций, включая реакции страха, ярости и агрессии [21], а недостаточность норадренергической нейротрансмиссии лежит в основе одной из первых моноаминовых гипотез развития депрессии [22, 23].

Адренергические рецепторы у человека представлены двумя типами (α и β), каждый из которых имеет несколько подтипов. За исключением α 2-рецепторов, которые могут быть пресинаптическими, адренергические рецепторы всех подтипов являются постсинаптическими [24, 25]. Нейромедиаторные системы головного мозга взаимосвязаны: норадреналин может регулировать серотониновые рецепторы, а те, в свою очередь, могут влиять на активность норадреналиновых рецепторов [26, 27]. Известно, что данная регуляция осуществляется с помощью отрицательной и положительной обратных связей. Отрицательная обратная связь осуществляется через α 2-адренорецепторы, при активации которых подавляется выброс серотонина в окончаниях аксонов, положительная реализуется через α 1-адренорецепторы, расположенные на теле и дендритах нейронов, активация которых усиливает выделение серотонина [25]. При преобладании активности α 2-адренорецепторов в окончаниях аксонов серотониновых нейронов выброс серотонина падает, при преобладании активности α 1-адренорецепторов наблюдается обратный эффект.

В свою очередь, серотонин влияет на активность норадренергической системы [28–30] посредством отрицательной обратной связи. Помимо этого серотонин может оказывать влияние на дофаминергическую

систему, регулируя высвобождение дофамина [31, 32]. Серотониновые нейроны могут одновременно тормозить активность как норадренергической, так и дофаминергической нейротрансдачи в префронтальной коре. Из вышесказанного следует, что адренергическая система включена в целый комплекс регуляторных взаимосвязей, осуществляющих модуляцию активности моноаминовых нейротрансмиттерных систем, и участвует в реализации основных психических функций.

Считается, что с блокадой $\alpha 2$ -адренорецепторов в префронтальной коре связаны такие симптомы, как нарушения внимания, гиперактивность и импульсивность [33, 34]. В то же время β -адренорецепторы ответственны за поддержание селективного внимания. Отметим, что $\alpha 1$ - и β -адренорецепторы оказывают стимулирующее воздействие на импульсную активность нейронов головного мозга, тогда как $\alpha 2$ -рецепторы обычно ее тормозят [35]. Поскольку норадреналин имеет наибольшее сродство к $\alpha 2$ -рецепторам, при низких концентрациях этого нейромедиатора происходит торможение нейрональной активности, а при высоких концентрациях наблюдается ее усиление, поскольку в этих условиях норадреналин начинает связываться с $\alpha 1$ - и β -рецепторами [36].

Электрофизиологические исследования показывают, что в центральной нервной системе норадреналин влияет на регуляцию функционального состояния, поддержание селективного внимания и консолидацию памяти [37]. Он опосредует двигательную активность, мотивационное и эмоциональное поведение, регуляцию болевого порога, а кроме того, обеспечивает вегетативные проявления большинства эмоциональных реакций, а также нейроиммунные и нейроэндокринные процессы. В дополнение к вышесказанному, норадреналин оказывает значительное влияние на уровень общей психической активности – уровень бодрствования [38]. Этому способствует диффузный характер распределения норадренергических коллатералей в мозге. Наряду с поддержанием общего уровня бодрствования норадренергическая система выполняет важные функции, связанные с активацией избирательного внимания.

С учетом сказанного логично предположить, что лекарственные средства, влияющие на адренергическую систему, могут быть эффективны при терапии шизофрении, в том числе использоваться для преодоления терапевтической резистентности при данном психическом расстройстве. В настоящем обзоре литературы мы постарались собрать все современные клинические данные о терапии шизофрении с использованием препаратов, действие которых реализуется через адренергические рецепторы.

Материалы и методы. Поиск источников литературы осуществлялся по ключевым словам: «шизофрения», «терапия шизофрении», «антипсихотики», «адренергическая система», «клонидин», «гуанфацин», «празозин», «доксазозин», «пирроксан», «пропранолан» на порталах www.elibrary.ru и www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. Критериями включения были публикации, описывающие применение адренергических препаратов у пациентов с диагнозом «шизофрения».

Результаты

При анализе литературных данных мы обнаружили 22 исследования использования препаратов, действующих на α - и β -адренорецепторы, при шизофрении.

В большом Кокрейновском метаанализе, результаты которого опубликованы в 2010 г., проанализированы результаты девяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающих эффективность и безопасность присоединения к стандартной терапии шизофрении β -блокаторов [39]. Были отобраны только РКИ, в которых антагонисты β -адренорецепторов рассматривались в качестве дополнительной терапии к любому антипсихотическому препарату. Все исследования проводили у пациентов в возрасте 18–65 лет с верифицированным диагнозом «шизофрения». В некоторых работах отдельно формировалась группа пациентов с ТРШ, однако авторы не выделяли эту подгруппу в своем метаанализе. В результате в анализ попало в общей сложности девять работ (общая выборка – 282 пациента). Продолжительность исследований варьировалась от семи дней [40] до четырех месяцев [41]. В результате авторы не нашли преимуществ сочетанной терапии (антипсихотики плюс β -блокаторы) по сравнению с монотерапией антипсихотиками. При этом было отмечено, что у пациентов, принимающих β -блокаторы, чаще отмечались нежелательные реакции, связанные с гипотензией.

Еще в 1991 г. была опубликована обзорная работа, авторы которой оценили роль препаратов, используемых в кардиологической практике (пропранолол, клонидин и блокаторы кальциевых каналов – верапамил и нифедипин) для лечения шизофрении [42]. При этом они оценивали как монотерапию данными препаратами, так и их комбинацию с антипсихотиками. Авторы указывают, что в нескольких исследованиях были пациенты с ТРШ, однако использованные критерии этой группы сильно различались. Исследования имели достаточно низкое качество, и зачастую по ним нельзя сделать какой-либо однозначный вывод. В целом было сделано заключение, что присоединение пропранолола в отдельных случаях может быть эффективным, но дозы пропранолола свыше 400 мг/сут значительно увеличивают риск серьезных побочных эффектов [42]. Кроме того, при сочетании пропранолола с антипсихотиками возрастает риск развития нежелательных явлений (НЯ) вследствие лекарственных взаимодействий. Однако лекарственные взаимодействия не всегда могут нести вред. Например, эффективность комбинации пропранолола с тиоридазином может быть объяснена замедлением метаболизма тиоридазина и, соответственно, увеличением его концентрации в плазме крови [43].

В отношении клонидина авторы делают заключение о его эффективности (преимущественно при применении в малых дозах) в отношении редукции симптоматики шизофрении у некоторых пациентов [44]. При этом на основании проанализированных исследований они не могут сделать вывод о симптомах-мишенях, на которые преимущественно действует данный препарат. В отношении блокаторов кальциевых каналов полноценного заключения

об эффективности в отношении симптомов шизофрении сделать нельзя в связи с низким качеством исследований [42]. При этом авторы указали на возможность использования вышеописанных препаратов для коррекции побочных эффектов антипсихотиков [42]. Пропранолол и клонидин были эффективны для коррекции акатизии, а блокаторы кальциевых каналов – в отношении редукции симптомов поздней дискинезии (ПД). В настоящее время применение β -блокаторов у пациентов с шизофренией ограничено исключительно коррекцией НЯ антипсихотической терапии [20].

Как мы видим из исследования P.M. Llorca и M.A. Wolf, наиболее перспективным препаратом при ТРШ является клонидин [42]. Механизм его действия реализуется за счет стимуляции α_2 -адренергических рецепторов, расположенных преимущественно в голубом пятне, префронтальной коре, а также в прилежащем ядре головного мозга [22]. Считается, что именно эти рецепторы играют важную роль в возникновении синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [44]. В настоящее время клонидин используется как антигипертензивное средство [45]. При этом препарат одобрен для применения при СДВГ [46]. Однако его влияние на симптомы СДВГ, помимо седативного эффекта, не изучено [47].

Основные исследования применения клонидина при шизофрении были проведены еще в 80-х годах прошлого века. R. Freedman с соавторами (1982) опубликовали результаты двойного слепого РКИ, в котором оценивали эффективность клонидина, антипсихотика или плацебо [48]. В исследование были включены 12 соматически стабильных пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством (завершили исследование 8 пациентов). Все включенные пациенты страдали хронической шизофренией, имели симптомы ПД, но не могли быть отнесены к ТРШ. Исследование было построено по достаточно сложному дизайну: каждый пациент получал короткими курсами плацебо, клонидин и антипсихотик. В результате авторы продемонстрировали равную эффективность клонидина и антипсихотиков в отношении позитивных симптомов шизофрении. Кроме того, они показали, что клонидин имеет лучший профиль безопасности, основные жалобы пациентов были связаны с незначительной артериальной гипотензией. Также авторы отмечают, что при приеме клонидина выраженность симптомов ПД снижалась более чем на 50 %.

В 1981 г. F. Lechin с соавторами провели исследование, в которое был включен 41 пациент с расстройствами шизофренического спектра [49]. На основании оценки моторики кишечника исследователи определяли дисфункцию норадренергической или дофаминергической систем, после чего назначали комбинированную терапию антипсихотиком и клонидином. В результате авторы показали, что у пациентов с гиперактивностью норадренергической системы терапия была более эффективна [49]. При этом значительно снижались проявления ПД [49].

В 1988 г. В. Angris с соавторами показали существенное улучшение психического состояния у 12 больных шизофренией, 4 из которых получали клонидин в режиме монотерапии, а остальные 8 –

вместе с антипсихотиками [50]. В результате была показана связь терапии клонидином со значительной редукцией продуктивных психотических симптомов и тревоги.

D.P. van Kammen с соавторами также провели подобное исследование [51]. Дизайн исследования был идентичен работе R. Freedman с соавторами (1982) [48] с некоторыми отличиями (не включались пациенты с ПД и период приема плацебо был несколько длиннее). Из 32 пациентов с шизофренией завершили участие в исследовании 13. После терапии клонидином у четырех пациентов отмечалась редукция позитивных, негативных и депрессивных симптомов.

Все вышеописанные исследования были проведены по большей части у пациентов, имеющих в анамнезе хороший ответ на антипсихотическую терапию. Однако новые стратегии терапии шизофрении в первую очередь интересны с точки зрения повышения ее эффективности, в том числе при ТРШ. Нами было найдено описание такого клинического случая [52]. На протяжении нескольких лет наблюдения за пациентом с хроническим вербальным галлюцинозом, а также выраженными негативными нарушениями к базовой антипсихотической терапии дважды был добавлен клонидин (0,075–0,225 мг/сут). В первом случае препарат был добавлен к терапии галоперидолом, что привело к уменьшению выраженности галлюцинаций, а также негативных симптомов (длительность терапии клонидином составила 4 месяца) с последующим постепенным ухудшением после отмены клонидина. Через несколько лет клонидин вновь был добавлен к сочетанной терапии клозапином и арипипразолом, что также привело к значительной редукции позитивных и негативных симптомов (длительность терапии клонидином составила 9 месяцев).

В 2019 г. был опубликован клинический случай пациента с ТРШ, находящегося длительное время на терапии клозапином с хорошим эффектом, осложненным выраженным слюнотечением [53]. С целью коррекции этого НЯ к терапии был добавлен клонидин (0,05 мг/сут), на фоне приема которого у пациента появилась выраженная сексуальная расторможенность, которая редуцировалась после его отмены. Авторы делают предположение, что опосредованное клонидином увеличение уровня синтетического дофамина может стимулировать центральные дофаминергические проекции в прилежащем ядре, что приводит к подобным поведенческим отклонениям [54].

Поскольку клонидин воздействует на α_2A -, α_2B -, а также α_2C -рецепторы, он обладает также рядом дополнительных фармакологических свойств, в связи с чем при его назначении возможны различные НЯ [55]. К ним относятся боли в животе, голове, гипотония, тошнота, запоры, ангионевротический отек, атриовентрикулярная блокада, брадикардия и другие [55, 56].

Следующим α_2 -агонистом, изучаемым в аспекте терапии шизофрении, является гуанфацин [57]. В исследованиях у животных показано, что по сравнению с клонидином он менее эффективен для снижения артериального давления, но при этом в 25 раз эффективнее клонидина в отношении улучшения рабочей

памяти [58]. J. Friedman с соавторами в 2001 г. постарались оценить эффективность гуанфацина в отношении улучшения когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией [57]. В исследование было включено 38 пациентов с шизофренией, получающих стабильное лечение антипсихотиком в режиме монотерапии. На четыре недели к вышеописанной терапии рандомизировано добавлялись гуанфацин или плацебо. Какого-либо влияния гуанфацина на когнитивные функции, а также на позитивные и негативные симптомы шизофрении выявлено не было.

Кроме того, найдены несколько работ, в которых изучалась эффективность центральных альфа-адреноблокаторов празозина и доксазозина [59–61]. В исследовании, опубликованном M. Wadenberg и соавторами (2000), на примере лабораторных животных (крыс) было показано, что празозин может усиливать антипсихотический эффект препаратов, имеющих селективный антагонизм к рецепторам дофамина (амисульприд, сульпирид) [60]. При этом авторы отметили уменьшение выраженности экстрапирамидной симптоматики при комбинированной терапии.

В 2015 г. были опубликованы результаты исследования на животных (крысах), результаты которого для нас достаточно интересны [62]. В исследовании авторы изучали эффективность празозина в сочетании с препаратом PRX-07034 (антагонист 5-HT₆-рецепторов) относительно позитивных, негативных и когнитивных симптомов шизофрении. Исследователи пришли к выводу, что вышеописанное сочетание препаратов обладает антипсихотическим потенциалом и при этом лишено экстрапирамидных побочных эффектов. Целевой группой для подобной терапии авторы видят пациентов с ТРШ.

В отечественной литературе есть данные о центральном α -адреноблокаторе пророксане [63]. Препарат обладает центральным и периферическим неселективным адреноблокирующим действием, ингибируя постсинаптические α_1 - и α_2 -адренорецепторы независимо от места их локализации; снижает чувствительность адренорецепторов к норадреналину, а также изменяет проницаемость клеточных мембран [64]. Он используется для купирования панических атак и соматоформных вегетативных дисфункций, а также при лечении алкогольной и наркотической зависимости [63].

В 2019 г. А.Е. Бобров с соавторами описали роль адренергической системы мозга человека в патогенезе психических нарушений. Авторы указывают на практически полное отсутствие исследований пророксана (как параметров его эффективности, так и безопасности) при терапии психических расстройств в целом и шизофрении в частности [22]. При этом они делают заключение, что пророксан – перспективный кандидат для повышения эффективности антипсихотической терапии, так как адренергическая система (ее мезолимбические отделы) задействованы в патогенезе позитивных и негативных симптомов шизофрении [22]. В своей обзорной статье Ю.В. Быков и Р.А. Беккер (2017) считают, что эффективность препарата при психозах не изучена ввиду малоизвестности пророксана за пределами стран бывшего СССР [65]. Однако с учетом данных других исследований, в том числе эксперименталь-

ных, посвященных оценке эффективности схожих по механизму действия препаратов (празозин и доксазозин) в отношении психотических состояний, исследования пророксана при ТРШ, по-видимому, также являются перспективными [59, 61].

Обсуждение

Адренергическая система мозга человека, по-видимому, значительно вовлечена в патогенез шизофрении и задействована в реализации терапевтического и побочного эффектов антипсихотических средств.

На сегодняшний день механизм действия большинства антипсихотиков реализуется с помощью блокады рецепторов дофамина (преимущественно второго типа) [66, 67]. ТРШ характеризуется отсутствием ответа на стандартную антипсихотическую терапию. Именно в этом контексте интересен механизм действия клозапина, который сегодня является единственным антипсихотиком, эффективным при ТРШ [10]. При этом в отличие от большинства других антипсихотиков клозапин характеризуется более низким сродством к рецепторам дофамина, но обладает сильным аффинитетом к рецепторам серотонина и норадреналина [68]. Не исключено, что у части больных с ТРШ преобладает так называемый недофаминовый тип шизофрении, который характеризуется снижением синтеза дофамина [69]. Соответственно, адренергическая система может играть существенную роль при ТРШ.

Интересны результаты некоторых работ, демонстрирующие эффективность клонидина относительно симптомов ПД [48, 49, 70]. Поскольку ПД значительно чаще развивается у пациентов с шизофренией с длительной историей приема антипсихотиков, можно констатировать, что пациенты с ТРШ находятся в группе риска развития ПД [71]. Кроме того, считается, что в патогенезе ПД помимо других нейротрансмиттерных систем значительную роль играет гиперактивность норадренергической системы [72]. Таким образом, исследования препаратов, влияющих на адренергическую систему, являются перспективными для терапии ТРШ и ПД.

Исследования, посвященные изучению эффективности препаратов с адренергической активностью в отношении симптомов шизофрении, малочисленны, часто выполнены на ограниченных выборках и/или имеют короткую продолжительность, отличаются низким методологическим качеством и мало реплицированы. Данный факт не позволяет должным образом сделать вывод о их роли и возможностях при терапии шизофрении в целом и ТРШ в частности. Попытки лечения ТРШ препаратами этих групп ограничены двумя описаниями клинических случаев [52, 53] и отдельными исследованиями на малочисленных выборках [39, 42]. Кроме того, критерии ТРШ, которые часто используются в подобных исследованиях, не являются общепринятыми, что также накладывает определенные ограничения. Тем не менее многие авторы считают проведение дальнейших исследований препаратов с центральным адренергическим действием у пациентов с ТРШ достаточно перспективным научным направлением [22, 62, 65].

Заключение

Уточнение роли адренергической системы при шизофрении является перспективным направлением как в области фундаментальных медицинских исследований, так и клинических. На сегодняшний день существуют отдельные данные об эффективности препаратов, реализующих свой механизм действия за счет блокады α -адренорецепторов. Наиболее перспективными кандидатами в список этих препаратов, с нашей точки зрения, являются клонидин и пророксан. Дальнейшие исследования со строгим дизайном и оценкой их эффективности и безопасности

при шизофрении могут открыть новые возможности терапии, в том числе у пациентов с терапевтической резистентностью.

Кроме того, препараты с новым механизмом действия могут стать основной для множества различных исследований, в том числе посвященных поиску фармакогенетических биомаркеров эффективности и безопасности антипсихотической терапии. С учетом того что пациенты с ТРШ являются проблемной группой (благодаря длительной и массивной психотропной терапии), фармакогенетическое тестирование может облегчить подбор терапии таким пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44, iss. 6. – Pp. 1195–1203. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Chong H.Y., Teoh S.L., Wu D.B. et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2016. – Vol. 16 (12). – Pp. 357–73. – DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Cloutier M., Aigbogun M.S., Guerin A. et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013 // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (6). – Pp. 764–771. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10278>
- Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry*. – 2021. – Pp. 1–6. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>
- Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – Москва, 2002. – С. 47–81.
- Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рывкин П.В. Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 27–32.
- Correll C.U., Brevig T., Brain C. Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists // *BMC Psychiatry*. – 2019. – Vol. 19 (1). – Art. 362. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2318-x>
- Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch Gen Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45 (9). – Pp. 789–796. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2002. – № 4. – С. 132–136.
- Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. – Москва, 2012. – С. 102–117.
- The International Psychopharmacology Algorithm Project. – 2016. – URL: <http://www.ipap.org> (accessed May 11, 2018).
- Stahl S.M., Morrissette D.A., Citrome L. et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia // *CNS Spectr*. – 2013. – Vol. 18 (3). – Pp. 150–162. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291300014X>
- Lally J., MacCabe J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review // *Br Med Bull*. – 2015. – Vol. 114 (1). – Pp. 169–179. – DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>
- Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
- Leucht S., Cipriani A., Spinelli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382 (9896). – Pp. 951–962. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Tarazi F.I., Zhang K., Baldessarini R.J. Dopamine D4 receptors: beyond schizophrenia // *J Recept Signal Transduct Res*. – 2004. – Vol. 24 (3). – Pp. 131–147. – DOI: <https://doi.org/10.1081/rrs-200032076>
- López-Muñoz F., Álamo C. Neurobiological background for the development of new drugs in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol*. – 2011. – Vol. 34 (3). – Pp. 111–126. – DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318215c2f7>
- Marcus M.M., Jardemark K.E., Wadenberg M.-L. et al. Combined $\alpha 2$ and D2/3 receptor blockade enhances cortical glutamatergic transmission and reverses cognitive impairment in the rat // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 8 (3). – Pp. 315–327. – DOI: <https://doi.org/10.1017/s1461145705005328>
- Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44, iss. 6. – Pp. 1195–1203. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Chong H.Y., Teoh S.L., Wu D.B. et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2016. – Vol. 16 (12). – Pp. 357–73. – DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Cloutier M., Aigbogun M.S., Guerin A. et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013 // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (6). – Pp. 764–771. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10278>
- Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry*. – 2021. – Pp. 1–6. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>
- Mosolov S.N. Polveka neurolepticheskoi terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // Noveye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy. – Moskva, 2002. – S. 47–81.
- Malin D.I., Bulatova D.R., Ryvkin P.V. Otsenka ratsional'nosti primeneniya psikhofarmakoterapii u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei na etape statsionarnogo lecheniya // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. – 2022. – № 2. – S. 27–32.
- Correll C.U., Brevig T., Brain C. Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists // *BMC Psychiatry*. – 2019. – Vol. 19 (1). – Art. 362. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2318-x>
- Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch Gen Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45 (9). – Pp. 789–796. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Mosolov S.N. Rezistentnost' k psikhofarmakoterapii i metody ee preodoleniya // *Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina*. – 2002. – № 4. – S. 132–136.
- Tsukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V., Mosolov S.N. Sovremennye metody preodoleniya terapevicheskoi rezistentnosti pri shizofrenii // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv*. – Moskva, 2012. – S. 102–117.
- The International Psychopharmacology Algorithm Project. – 2016. – URL: <http://www.ipap.org> (accessed May 11, 2018).
- Stahl S.M., Morrissette D.A., Citrome L. et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia // *CNS Spectr*. – 2013. – Vol. 18 (3). – Pp. 150–162. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291300014X>
- Lally J., MacCabe J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review // *Br Med Bull*. – 2015. – Vol. 114 (1). – Pp. 169–179. – DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
- Leucht S., Cipriani A., Spinelli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382 (9896). – Pp. 951–962. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Tarazi F.I., Zhang K., Baldessarini R.J. Dopamine D4 receptors: beyond schizophrenia // *J Recept Signal Transduct Res*. – 2004. – Vol. 24 (3). – Pp. 131–147. – DOI: <https://doi.org/10.1081/rrs-200032076>
- López-Muñoz F., Álamo C. Neurobiological background for the development of new drugs in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol*. – 2011. – Vol. 34 (3). – Pp. 111–126. – DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318215c2f7>
- Marcus M.M., Jardemark K.E., Wadenberg M.-L. et al. Combined $\alpha 2$ and D2/3 receptor blockade enhances cortical glutamatergic transmission and reverses cognitive impairment in the rat // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 8 (3). – Pp. 315–327. – DOI: <https://doi.org/10.1017/s1461145705005328>

19. Marcus M.M., Jardemark K., Malmerfelt A. et al. Reboxetine Enhances the Olanzapine-Induced Antipsychotic-Like Effect. Cortical Dopamine Outflow and NMDA Receptor-Mediated Transmission // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35 (9). – Pp. 1952–1961. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2010.69>
20. Castelino C.B., Schmidt M.F. What birdsong can teach us about the central noradrenergic system // *J Chem Neuroanat*. – 2010. – Vol. 39 (2). – Pp. 96–111. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2009.08.003>
21. Yamamoto K.I., Shinba T., Yoshii M. Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: A pathophysiological view // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2014. – Vol. 68 (1). – Pp. 1–20. – DOI: <https://doi.org/10.1111/pcn.12126>
22. Бобров А.Е., Краснослободцева Л.А., Мутных Е.М. Психофармакология адренергической системы мозга и возможности применения Пирроксана // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2019. – № 20 (2). – С. 16–30.
23. Schildkraut J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence // *American journal of psychiatry*. – 1965. – Vol. 122 (5). – Pp. 509–522. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
24. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: A potential target for pain therapy // *Eur J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 15, no. 716 (1–3). – Pp. 2–7. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.067>
25. Perez D.M. Localization of Adrenergic Receptor Subtypes and Transgenic Expression of Fluorescent-Tagged Receptors // Perez D.M. (ed.) *Brain. Humana Press Inc.* – 2006. – Pp. 173–204.
26. Miyahara Y., Funahashi H., Naono-Nakayama R. et al. Role of serotonin and noradrenaline in the acute itch processing in mice // *Eur J Pharmacol*. – 2019. – Vol. 5 (850). – Pp. 118–125. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.013>
27. Lucki I., O'Leary O.F. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, suppl. 4. – Pp. 11–24.
28. Jacobs B.L. Norepinephrine-serotonin interactions in brain // *Pol J Pharmacol Pharm.* – 1991. – Vol. 43 (3). – Pp. 231–239.
29. Blows W.T. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine // *J Neurosci Nurs*. – 2000. – Vol. 32 (4). – Pp. 234–238. – DOI: <https://doi.org/10.1097/01376517-200008000-00008>
30. Delcourte S., Etievant A., Haddjeri N. Role of central serotonin and noradrenaline interactions in the antidepressants' action: Electrophysiological and neurochemical evidence // *Progress in Brain Research*. – 2021. – Vol. 259. – Pp. 7–81. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.002>
31. Guiard B.P., Mansari El M., Merali Z., Blier P. Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2008. – Vol. 11 (5). – Pp. 625–639. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145707008383>
32. De Deurwaerdere P., Chagraoui A., Di Giovanni G. Serotonin/dopamine interaction: Electrophysiological and neurochemical evidence // *Progress in Brain Research*. – 2021. – Vol. 261. – Pp. 161–264. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.02.001>
33. Del Campo N., Chamberlain S.R., Sahakian B.J., Robbins T.W. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder // *Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 15, no. 69 (12). – Pp. 145–157. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036>
34. Mayer P., Imbert T. Alpha2-Adrenoreceptor antagonists // *IDrugs*. – 2001. – Vol. 4 (6). – Pp. 662–676.
35. Melchitzky D.S., Austin M.C., Lewis D.A. Chemical neuroanatomy of the primate brain // Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (eds). *The American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology*. 3-rd ed. American Psychiatric Publishing, Inc. – 2004. – Pp. 69–87.
36. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application // 4th ed. – Cambridge, NY, Melbourne etc.: Cambridge University Press, 2013.
37. Kalk N., Nutt D., Lingford-Hughes A. The role of central noradrenergic dysregulation in anxiety disorders: evidence from clinical studies // *J Psychopharmacol*. – 2019. – Vol. 25 (1). – Pp. 3–16. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881110367448>
38. Berridge C. Role of IL-17 and Th17 Cells in HSV Induced Corneal Immunopathology // *Brain Res*. – 2008. – Vol. 58 (1). – Pp. 1–17. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100736>
39. Cheine M., Ahonen J., Wahlbeck K. Beta-blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2001. – Vol. 3. – CD000234. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000234>
40. Poyurovsky M., Pashinian A., Weizman R., Fuchs C., Weizman A. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 59 (11). – Pp. 1071–1077. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.007>
41. Myers D.H., Campbell P.L., Cocks N.M. et al. A trial of propranolol in chronic schizophrenia // *British Journal of Psychiatry*. – 1981. – Vol. 139. – Pp. 118–121. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.139.2.118>
42. Llorca P.M., Wolf M.A. Use of certain cardiologic drugs in the treatment of schizophrenia: review of the literature // *J Psychiatry Neurosci*. – 1991. – Vol. 16 (1). – Pp. 19–24.
43. Lader M.H. B-adrenoreceptor antagonists in neuropsychiatry: an update // *J Clin Psychiatry*. – 1988. – Vol. 49. – Pp. 213–223.
44. Mattes J.A. Treating ADHD in Prison: Focus on Alpha-2 Agonists (Clonidine and Guanfacine) // *J Am Acad Psychiatry Law*. – 2016. – Vol. 44 (2). – Pp. 151–157.
45. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. III. – М.: Экхо, 2002.
46. Naguy A. Clonidine Use in Psychiatry: Panacea or Panache // *Pharmacology*. – 2016. – Vol. 98 (1–2). – Pp. 87–92. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000446441>
19. Marcus M.M., Jardemark K., Malmerfelt A. et al. Reboxetine Enhances the Olanzapine-Induced Antipsychotic-Like Effect. Cortical Dopamine Outflow and NMDA Receptor-Mediated Transmission // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35 (9). – Pp. 1952–1961. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2010.69>
20. Castelino C.B., Schmidt M.F. What birdsong can teach us about the central noradrenergic system // *J Chem Neuroanat*. – 2010. – Vol. 39 (2). – Pp. 96–111. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2009.08.003>
21. Yamamoto K.I., Shinba T., Yoshii M. Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: A pathophysiological view // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2014. – Vol. 68 (1). – Pp. 1–20. – DOI: <https://doi.org/10.1111/pcn.12126>
22. Bobrov A.E., Краснослободцева Л.А., Мутных Е.М. Психофармакология адренергической системы мозга и возможности применения Пирроксана // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2019. – № 20 (2). – С. 16–30.
23. Schildkraut J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence // *American journal of psychiatry*. – 1965. – Vol. 122 (5). – Pp. 509–522. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
24. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: A potential target for pain therapy // *Eur J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 15, no. 716 (1–3). – Pp. 2–7. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.067>
25. Perez D.M. Localization of Adrenergic Receptor Subtypes and Transgenic Expression of Fluorescent-Tagged Receptors // Perez D.M. (ed.) *Brain. Humana Press Inc.* – 2006. – Pp. 173–204.
26. Miyahara Y., Funahashi H., Naono-Nakayama R. et al. Role of serotonin and noradrenaline in the acute itch processing in mice // *Eur J Pharmacol*. – 2019. – Vol. 5 (850). – Pp. 118–125. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.013>
27. Lucki I., O'Leary O.F. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, suppl. 4. – Pp. 11–24.
28. Jacobs B.L. Norepinephrine-serotonin interactions in brain // *Pol J Pharmacol Pharm.* – 1991. – Vol. 43 (3). – Pp. 231–239.
29. Blows W.T. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine // *J Neurosci Nurs*. – 2000. – Vol. 32 (4). – Pp. 234–238. – DOI: <https://doi.org/10.1097/01376517-200008000-00008>
30. Delcourte S., Etievant A., Haddjeri N. Role of central serotonin and noradrenaline interactions in the antidepressants' action: Electrophysiological and neurochemical evidence // *Progress in Brain Research*. – 2021. – Vol. 259. – Pp. 7–81. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.002>
31. Guiard B.P., Mansari El M., Merali Z., Blier P. Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2008. – Vol. 11 (5). – Pp. 625–639. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145707008383>
32. De Deurwaerdere P., Chagraoui A., Di Giovanni G. Serotonin/dopamine interaction: Electrophysiological and neurochemical evidence // *Progress in Brain Research*. – 2021. – Vol. 261. – Pp. 161–264. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.02.001>
33. Del Campo N., Chamberlain S.R., Sahakian B.J., Robbins T.W. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder // *Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 15, no. 69 (12). – Pp. 145–157. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036>
34. Mayer P., Imbert T. Alpha2-Adrenoreceptor antagonists // *IDrugs*. – 2001. – Vol. 4 (6). – Pp. 662–676.
35. Melchitzky D.S., Austin M.C., Lewis D.A. Chemical neuroanatomy of the primate brain // Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (eds). *The American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology*. 3-rd ed. American Psychiatric Publishing, Inc. – 2004. – Pp. 69–87.
36. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application // 4th ed. – Cambridge, NY, Melbourne etc.: Cambridge University Press, 2013.
37. Kalk N., Nutt D., Lingford-Hughes A. The role of central noradrenergic dysregulation in anxiety disorders: evidence from clinical studies // *J Psychopharmacol*. – 2019. – Vol. 25 (1). – Pp. 3–16. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881110367448>
38. Berridge C. Role of IL-17 and Th17 Cells in HSV Induced Corneal Immunopathology // *Brain Res*. – 2008. – Vol. 58 (1). – Pp. 1–17. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100736>
39. Cheine M., Ahonen J., Wahlbeck K. Beta-blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2001. – Vol. 3. – CD000234. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000234>
40. Poyurovsky M., Pashinian A., Weizman R., Fuchs C., Weizman A. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 59 (11). – Pp. 1071–1077. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.007>
41. Myers D.H., Campbell P.L., Cocks N.M. et al. A trial of propranolol in chronic schizophrenia // *British Journal of Psychiatry*. – 1981. – Vol. 139. – Pp. 118–121. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.139.2.118>
42. Llorca P.M., Wolf M.A. Use of certain cardiologic drugs in the treatment of schizophrenia: review of the literature // *J Psychiatry Neurosci*. – 1991. – Vol. 16 (1). – Pp. 19–24.
43. Lader M.H. B-adrenoreceptor antagonists in neuropsychiatry: an update // *J Clin Psychiatry*. – 1988. – Vol. 49. – Pp. 213–223.
44. Mattes J.A. Treating ADHD in Prison: Focus on Alpha-2 Agonists (Clonidine and Guanfacine) // *J Am Acad Psychiatry Law*. – 2016. – Vol. 44 (2). – Pp. 151–157.
45. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. III. – М.: Экхо, 2002.
46. Naguy A. Clonidine Use in Psychiatry: Panacea or Panache // *Pharmacology*. – 2016. – Vol. 98 (1–2). – Pp. 87–92. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000446441>

47. Palumbo D. R., Sallee F. R., Pelham W. E., et al. Clonidine for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: I. Efficacy and Tolerability Outcomes // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 2008. – 47(2). – Pp. 180–188. DOI: <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31815d9a>
48. Freedman R., Bell J., Adler L.E., et al. Clonidine treatment of schizophrenia // *Acta Psychiatrica Scand.* – 1982. – Vol. 65. – Pp. 35–45. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1982.tb00819.x>
49. Lechin F., Van Der Dijs B., Gomez F., Valls J.M. et al. Pharmacomanometric Studies of Colonic Motility as a Guide to the Chemotherapy of Schizophrenia // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 1981. – Vol. 20 (11). – Pp. 664–671. – DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1980.tb01684.x>
50. Angris B., Smith M., Adler L. et al. Preliminary studies of clonidine in psychotic patients // *J Neural Transm.* – 1988. – Vol. 71. – Pp. 115–121. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01245253>
51. Van Kammen D.P., Peters J.L., Van Kammen W.B., et al. Clonidine treatment of schizophrenia. Can we predict treatment response? // *Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 27. – Pp. 297–311. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90145-5](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90145-5)
52. Dardennes, R. M., Al Anbar, N. N., Rouillon, F. Successful augmentation of clozapine-resistant treatment of schizophrenia with clonidine // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34 (4). – Pp. 724–725. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2010.03.022>
53. Yadav S., Takács A., Pantelis C., Thomas N. Clonidine induced sexual disinhibition in a patient with treatment-resistant schizophrenia: A case report // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 55 (5). P. 522. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0004867420945788>
54. Becker J.B., Rudick C.N., Jenkins W.J. The role of dopamine in the nucleus accumbens and striatum during sexual behavior in the female rat // *J Neurosci.* – 2001. – Vol. 1, no. 21 (9). – Pp. 3236–3241. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03236.2001>
55. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) // под ред. А.Г. Чучалина. Вып. IV. – М.: Экхо, 2003.
56. Yasaei R., Saadabadi A. Clonidine. StatPearls [Internet] // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Bookshelf ID: NBK459124*
57. Friedman J. Guanfacine Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 25 (3). – Pp. 402–409. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(01\)00249-4](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(01)00249-4)
58. Arnsten A.F., Cai J.X., Goldman-Rakic P.S. The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects: Evidence for alpha-2 receptor subtypes // *J Neurosci.* – 1988. – Vol. 8. – Pp. 4287–4297. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-11-04287.1988>
59. Harkin A., Morris K., Kelly J.P., et al. Modulation of MK-801-induced behaviour by noradrenergic agents in mice // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2001. – Vol. 154 (2). – Pp. 177–188. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s002130000630>
60. Wadenberg M.L., Hertel P., Fernholm R. et al. Enhancement of antipsychotic-like effects by combined treatment with the α 1-adrenoceptor antagonist prazosin and the dopamine D2 receptor antagonist raclopride in rats // *J Neural Transm (Vienna)*. – 2000. – Vol. 107 (10). – Pp. 1229–1238. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s007020070036>
61. Stuchlík A., Petrásek T., Vales K. Effect of alpha(1)-adrenergic antagonist prazosin on behavioral alterations induced by MK-801 in a spatial memory task in Long-Evans rats // *Physiol Res.* – 2009. – Vol. 58 (5). – Pp. 733–740. – DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.931636>
62. R. Abraham, R. Nirogi, A. Shinde, S. Irupannanavar. Low-dose prazosin in combination with 5-HT6 antagonist PRX-07034 has antipsychotic effects // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2015. – Vol. 93 (1). – Pp. 13–21. – DOI: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0254>
63. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пророксан наркологи и психиатрии (часть 1) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2017. – № 19 (2). – С. 44–51.
64. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) // под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова; Выпуск XIII. – М.: Экхо, 2012. – 980 с.
65. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пирроксан в психиатрии, неврологии и общесоматической медицине. Часть II // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2017. – № 19 (6). – С. 55–61.
66. Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Korepecek M., et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20 (5). – Pp. 389–409. – DOI: <https://doi.org/10.2165/00023210-200620050-00004>
67. Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей. // под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
68. Khokhar J.Y., Henricks A.M., Sullivan E.D.K., Green A.I. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective // *Adv Pharmacol.* – 2018. – Vol. 82. – Pp. 137–162. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.09.009>
69. Demjaha A., Murray R.M., McGuire P.K., et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2012. – Vol. 169 (11). – Pp. 1203–1210. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010144>
70. Потанин С.С., Антонович Б.А., Сайфулина А.М. с соавт. Алгоритм биологической терапии поздней дискинезии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 4. – С. 41–49.
71. Apud J.A., Egan M.F., Wyatt R.J. Neuroleptic withdrawal in treatment-resistant patients with schizophrenia: tardive dyskinesia is not associated with supersensitive psychosis // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 63 (1–2). – Pp. 151–160. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00338-9](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00338-9)
72. Jeste D.V., Doongaji D.R., Linnoi/a M. Elevated cerebrospinal fluid noradrenaline in tardive dyskinesia // *Brit J Psychiat.* – 1984. – Vol. 144. – Pp. 177–180.
47. Palumbo D. R., Sallee F. R., Pelham W. E., et al. Clonidine for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: I. Efficacy and Tolerability Outcomes // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 2008. – 47(2). – Pp. 180–188. DOI: <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31815d9a>
48. Freedman R., Bell J., Adler L.E., et al. Clonidine treatment of schizophrenia // *Acta Psychiatrica Scand.* – 1982. – Vol. 65. – Pp. 35–45. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1982.tb00819.x>
49. Lechin F., Van Der Dijs B., Gomez F., Valls J.M. et al. Pharmacomanometric Studies of Colonic Motility as a Guide to the Chemotherapy of Schizophrenia // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 1981. – Vol. 20 (11). – Pp. 664–671. – DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1980.tb01684.x>
50. Angris B., Smith M., Adler L. et al. Preliminary studies of clonidine in psychotic patients // *J Neural Transm.* – 1988. – Vol. 71. – Pp. 115–121. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01245253>
51. Van Kammen D.P., Peters J.L., Van Kammen W.B., et al. Clonidine treatment of schizophrenia. Can we predict treatment response? // *Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 27. – Pp. 297–311. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90145-5](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90145-5)
52. Dardennes, R. M., Al Anbar, N. N., Rouillon, F. Successful augmentation of clozapine-resistant treatment of schizophrenia with clonidine // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34 (4). – Pp. 724–725. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2010.03.022>
53. Yadav S., Takács A., Pantelis C., Thomas N. Clonidine induced sexual disinhibition in a patient with treatment-resistant schizophrenia: A case report // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 55 (5). P. 522. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0004867420945788>
54. Becker J.B., Rudick C.N., Jenkins W.J. The role of dopamine in the nucleus accumbens and striatum during sexual behavior in the female rat // *J Neurosci.* – 2001. – Vol. 1, no. 21 (9). – Pp. 3236–3241. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03236.2001>
55. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) // под ред. А.Г. Чучалина. Вып. IV. – М.: Экхо, 2003.
56. Yasaei R., Saadabadi A. Clonidine. StatPearls [Internet] // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Bookshelf ID: NBK459124*
57. Friedman J. Guanfacine Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 25 (3). – Pp. 402–409. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(01\)00249-4](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(01)00249-4)
58. Arnsten A.F., Cai J.X., Goldman-Rakic P.S. The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects: Evidence for alpha-2 receptor subtypes // *J Neurosci.* – 1988. – Vol. 8. – Pp. 4287–4297. – DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-11-04287.1988>
59. Harkin A., Morris K., Kelly J.P., et al. Modulation of MK-801-induced behaviour by noradrenergic agents in mice // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2001. – Vol. 154 (2). – Pp. 177–188. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s002130000630>
60. Wadenberg M.L., Hertel P., Fernholm R. et al. Enhancement of antipsychotic-like effects by combined treatment with the α 1-adrenoceptor antagonist prazosin and the dopamine D2 receptor antagonist raclopride in rats // *J Neural Transm (Vienna)*. – 2000. – Vol. 107 (10). – Pp. 1229–1238. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s007020070036>
61. Stuchlík A., Petrásek T., Vales K. Effect of alpha(1)-adrenergic antagonist prazosin on behavioral alterations induced by MK-801 in a spatial memory task in Long-Evans rats // *Physiol Res.* – 2009. – Vol. 58 (5). – Pp. 733–740. – DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.931636>
62. R. Abraham, R. Nirogi, A. Shinde, S. Irupannanavar. Low-dose prazosin in combination with 5-HT6 antagonist PRX-07034 has antipsychotic effects // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2015. – Vol. 93 (1). – Pp. 13–21. – DOI: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0254>
63. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Proroksan narologii i psikiatrii (chast' 1) // *Psikihatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2017. – № 19 (2). – С. 44–51.
64. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) // под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова; Выпуск XIII. – М.: Экхо, 2012. – 980 с.
65. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Pirroksan v psikihatrii, nevrologii i obshchesomaticheskoi meditsine. Chast' II // *Psikihatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2017. – № 19 (6). – С. 55–61.
66. Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Korepecek M., et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20 (5). – Pp. 389–409. – DOI: <https://doi.org/10.2165/00023210-200620050-00004>
67. Carlsson A., Leksruibe I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii. Rukovodstvo dlya vrachei. // pod red. S.N. Mosolova. – London, 2004.
68. Khokhar J.Y., Henricks A.M., Sullivan E.D.K., Green A.I. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective // *Adv Pharmacol.* – 2018. – Vol. 82. – Pp. 137–162. – DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.09.009>
69. Demjaha A., Murray R.M., McGuire P.K., et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2012. – Vol. 169 (11). – Pp. 1203–1210. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010144>
70. Potanin S.S., Antonovich B.A., Saifulina A.M. s soavt. Algoritm biologicheskoi terapii pozdnei diskinezii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2021. – № 4. – С. 41–49.
71. Apud J.A., Egan M.F., Wyatt R.J. Neuroleptic withdrawal in treatment-resistant patients with schizophrenia: tardive dyskinesia is not associated with supersensitive psychosis // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 63 (1–2). – Pp. 151–160. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00338-9](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00338-9)
72. Jeste D.V., Doongaji D.R., Linnoi/a M. Elevated cerebrospinal fluid noradrenaline in tardive dyskinesia // *Brit J Psychiat.* – 1984. – Vol. 144. – Pp. 177–180.