

Эффективность и безопасность атипичного антипсихотика третьего поколения луразидона при лечении депрессивных состояний, развивающихся в рамках шизофрении

И.В. Олейчик, П.А. Баранов, Т.И. Шишковская, С.В. Сизов

Федеральное государственное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. По данным целого ряда исследований, депрессии при шизофрении регистрируются в среднем у 25 % больных и по показателям распространенности в структуре данного заболевания уступают лишь галлюцинаторно-параноидной и негативной симптоматике. При этом данные состояния вообще не указываются в качестве отдельного показания к назначению психофармакологических средств, хотя в условиях реальной клинической практики они, несомненно, требуют особого внимания.

Материал и методы. Исследована эффективность и безопасность терапии луразидоном в дозе 20–80 мг/сут в течение 6 недель у 54 больных в возрасте от 18 до 56 лет (все женщины) с депрессивными состояниями тяжестью не менее 17 баллов по шкале Гамильтона в рамках ремиссий приступообразной шизофрении, постшизофренической депрессии и шизотипического расстройства (F20.01 + F32.1–2; F20.04; F21.3–4 + F32.1–2). Для психометрической оценки использовались шкалы HDRS–21 и CGI и шкала оценки побочных эффектов терапии UKU.

Результаты. Доля респондеров с 50%-ным снижением баллов по шкале HDRS–21 составила 68,5 %; доля пациентов, достигших к концу исследования оценок «значительное улучшение» и «существенное улучшение», по CGI составила 70,7 %. Установлено, что в спектре антидепрессивной активности луразидона преобладает антиапатическое действие; средняя выраженность симптомов соответствующего кластера по HDRS–21 снизилась на протяжении 6 недель с 2 до 0,5 баллов.

Выводы. Установлено, что луразидон обладает выраженным антидепрессивным действием, а также характеризуется благоприятным профилем переносимости и безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: луразидон, шизофрения, депрессия, ангедония, апатия

КОНТАКТ: Олейчик И.В., i.oleichik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Олейчик И.В., Баранов П.А., Шишковская Т.И., Сизов С.В. Эффективность и безопасность атипичного антипсихотика третьего поколения луразидона при лечении депрессивных состояний, развивающихся в рамках шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 28–35. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: эта работа была выполнена при спонсорской поддержке Анжеллини Фарма Рус ООО.

Efficacy and Safety of the Third-Generation Atypical Antipsychotic Lurasidone in the Treatment of Depression in Schizophrenia

I.V. Oleichik, P.A. Baranov, T.I. Shishkovskaia, S.V. Sizov

Federal State Budgetary Scientific Institution Mental Health Research Center, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Depressive symptoms are observed in 25 % of patients with schizophrenia. However, in a real-world practice these symptoms are frequently not considered to be a clinical target of a separate pharmacological intervention, though undoubtedly require special attention. Thus, atypical antipsychotics endowed with additional antidepressant effectiveness should be the treatment of choice.

Materials and methods. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of lurasidone 20–80 mg per day given for 6 weeks in 54 female patients (18 to 56 years) with schizophrenia remission and clinical depression (HDRS score of 17 or more) (ICD-10: F20.01 + F32.1–2; F20.04; F21.3–4 + F32.1–2). The HDRS–21, CGI, and UKU scales were used for psychometric evaluation.

Results. The proportion of responders with 50 % decrease on the HDRS–21 scores was 68,5 %, and 70,7 % were qualified as “much improved” and “very much improved” according to the CGI scale. It was also shown, that antiapathic activity prevails in the spectrum of antidepressive effect of lurasidone with the significant decrease in the correspondent cluster of symptoms from 2 to 0,5 points by the week 6.

Conclusion: It was found that lurasidone has a pronounced antidepressant effect and is also characterized by a favorable tolerability profile. The spectrum of antidepressant activity of lurasidone is characterized by a pronounced effect on apathy, adynamia, asthenia and anhedonia.

KEY WORDS: lurasidone, schizophrenia, depression, anhedonia, apathy

CONTACTS: Oleichik I.V., i.oleichik@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

CITATION: Oleichik I.V., Baranov P.A., Shishkovskaia T.I., Sizov S.V. Efficacy and Safety of the Third-Generation Atypical Antipsychotic Lurasidone in the Treatment of Depression in Schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – P. 20–35. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.004

CONFLICT OF INTEREST: this work was carried out with a sponsorship from Angelini Pharma Rus LLC.

Введение

В последние годы приоритетной целью терапии психических расстройств все чаще считают повышение уровня функционирования и качества жизни пациентов. При решении подобной задачи становится важным не только купирование психопатологической симптоматики, но и сохранение / восстановление когнитивных функций и физического здоровья пациента. Наиболее подходящим для решения данной задачи является препарат, который обладает активностью в отношении широкого спектра психопатологических расстройств, имея при этом благоприятный профиль переносимости. Наличие подобного лекарственного средства позволит избежать полипрагматии при выявлении у больного коморбидной патологии и не использовать корректоры экстрапирамидных расстройств, которые сами по себе не являются безопасными для пациентов средствами. Фармакологи продолжают свои попытки по созданию подобных лекарств; в данной статье будет рассмотрен один из препаратов, который в значительной мере соответствует изложенным выше требованиям, – речь идет об атипичном антипсихотике третьего поколения луразидоне.

Как и многие атипичные антипсихотические препараты последних поколений, луразидон эффективен в отношении не только психотической симптоматики, но и широкого спектра симптомов в рамках различных психопатологических дименсий. Клинические особенности действия луразидона обусловлены своеобразием рецепторного профиля препарата. Антипсихотический эффект объясняется антагонизмом в отношении дофаминовых D_2 -рецепторов и частично может быть связан с подобным действием по отношению к серотониновым $5HT_7$ -рецепторам [1].

Антидепрессивный эффект препарата объясняется его влиянием на серотониновые рецепторы: парциальным агонизмом по отношению к $5HT_{1A}$ -рецепторам и вышеупомянутым антагонизмом к $5HT_7$ -рецепторам [2]. Кроме того, луразидон (так же как, например, мirtазапин и миансерин) влияет на пресинаптические адренергические α_{2C} -рецепторы, способствуя высвобождению норадреналина и, соответственно, повышению его концентрации в синаптической щели, что вносит дополнительный вклад в антидепрессивную активность препарата [3].

В России луразидон одобрен для лечения шизофрении (у взрослых и подростков в возрасте 13 лет и старше) и депрессивных эпизодов в рамках биполярного аффективного расстройства I типа (в виде монотерапии у взрослых и детей в возрасте 10 лет и старше; в сочетании с солями лития и вальпроатом – у взрослых) [4, 5].

Большинство исследований эффективности луразидона при шизофрении направлено преимущественно на оценку его глобального антипсихотического действия и редко касается аспектов его избирательного действия на отдельные синдромы или симптомы, что, на наш взгляд, не позволяет в полной мере определить психопатологические «мишени» данного препарата, а также составить портрет «идеального» респондера.

Особенности действия луразидона при шизофрении исследовались Loebel A. с соавт. (2015) [6] и С.Н. Мосоловым с соавт. (2019) [7], при этом было обнаружено, что влияние препарата оказалось достаточно равномерным для всех пяти дименсий шкалы PANSS. Он уменьшает выраженность как негативных, так и позитивных симптомов и оказывает примерно одинаковое воздействие на галлюцинаторно-бредовую, депрессивную, поведенческую, когнитивную и апатоабулическую симптоматику [6, 7].

Отметим также достаточно быстрое начало действия препарата с развитием лечебного эффекта в течение 1–2 недель после достижения адекватной суточной дозы [6]. Статистически значимое отличие от плацебо по общему баллу шкалы PANSS наблюдалось уже к 4-му дню лечения луразидоном в дозе 80 и 160 мг/сут и продолжало увеличиваться к 4, 6 и 8-й неделе исследования [8].

Множество исследований посвящено применению луразидона при шизофрении в качестве препарата, купирующего острые психотические состояния, а также средства для использования при поддерживающей фармакотерапии [9]. Установлено, что луразидон в дозах 40 и 160 мг/сут был высокоэффективен и хорошо переносился пациентами при обострении шизофрении [10]. При проведении длительной поддерживающей терапии луразидоном (12 мес.) выявлено существенное снижение вероятности возникновения рецидива по сравнению с воздействием пролонгированной формы кветиапина и, соответственно, сокращение риска госпитализаций [11]. Кроме того, значительный интерес представляет изучение луразидона в качестве препарата, используемого для лечения резистентных форм шизофрении. По результатам недавних исследований установлено, что эффективность его применения в данной группе пациентов может быть сопоставима с действием таких мощных атипичных антипсихотиков, как оланзапин, рисперидон и даже клозапин, при значительно лучшей переносимости и возможности применения относительно невысоких доз (например, 80 мг/сут) [12].

Установлено, что по сравнению с другими антипсихотическими препаратами луразидон обладает более выраженным прокогнитивным эффектом [13–16]. Прокогнитивное действие луразидона, вероятно, связано, с одной стороны, с отсутствием нежелательного влияния на ряд рецепторов (D_1 -дофаминовые, М-холинорецепторы, α_1 -адренорецепторы и H_1 -гистаминовые рецепторы), с которыми традиционно ассоциируется ухудшение когнитивных функций и, с другой стороны, взаимодействием с рецепторами, с которыми связывается улучшение когнитивного функционирования ($5-HT_7$, $5-HT_{1A}$ и $5-HT_{2A}$ -серотониновыми рецепторы, α_{2C} -адренорецепторы) [17].

Отдельно отметим эффективность воздействия препарата на пациентов с депрессивными симптомами в рамках шизофрении. По данным целого ряда исследований, депрессии при шизофрении регистрируются в среднем у 25 % больных, наблюдаются на всех этапах течения эндогенного процесса (преимущественно в постприступный и межприступный

периоды) и по показателям распространенности в структуре данного заболевания уступают лишь галлюцинаторно-параноидной и негативной симптоматике [18]. Данные состояния отличаются атипичностью синдромальной структуры с преобладанием апатии, астении, ангедонии, адинамии при слабой выраженности или отсутствии признаков витальности [19]. При этом депрессии, развивающиеся при шизофрении, вообще не учитываются в качестве отдельного показателя к назначению психофармакологических средств, хотя в условиях реальной клинической практики они, несомненно, требуют особого внимания.

По результатам проведенных клинических исследований установлено, что луразидон эффективно воздействует на таких пациентов и как антипсихотик, и как антидепрессивный препарат, что выгодно отличает его от множества иных антипсихотиков, не только не обладающих антидепрессивным действием, но и проявляющих отчетливые депрессогенные свойства [20]. При сравнительном исследовании динамики депрессивной симптоматики у больных, страдающих шизофренией и получавших терапию луразидоном либо кветиапином в течение года, было выявлено достоверно большее снижение балла по шкале MADRS в группе больных, принимавших луразидон [11]. При этом установлено, что выраженность антидепрессивного действия препарата не зависела от степени тяжести депрессий в рамках шизофрении, при которых он применялся [20].

По данным многочисленных исследований, луразидон обладает весьма благоприятным профилем побочных эффектов. Благодаря антагонизму к 5HT_2 - и 5HT_{2A} -рецепторам, а также парциальному агонизму к 5HT_{1A} -рецепторам при применении луразидона существует малая вероятность возникновения экстрапирамидных симптомов [21]. Низкое сродство к гистаминовым H_1 -рецепторам, адренергическим α_{1A} - и α_{1B} -рецепторам обуславливает относительную редкость таких побочных эффектов, как гипотензия и сонливость [18]. Установлено, в частности, что лечение кветиапином было ассоциировано со статистически достоверным усилением дневной сонливости по сравнению с любыми дозами луразидона и тем более с плацебо [11].

С невысоким уровнем активности луразидона по отношению к H_1 -гистаминовым рецепторам и 5HT_{2C} -серотониновым рецепторам связан его благоприятный метаболический профиль: у больных редко наблюдаются повышение аппетита, набор веса, нарушение обмена липидов и глюкозы [21]. Влияние луразидона на метаболические показатели в настоящее время активно исследуется в клинических условиях: установлено, что его влияние на массу тела значимо не отличается от плацебо, в то время как прибавка в весе на фоне приема кветиапина и оланзапина значительно превосходит результаты в контрольной группе. Отсутствие влияния на массу тела отмечалось при применении как низких, так и высоких доз луразидона при проведении поддерживающей терапии [22, 23]. После перевода больных с терапии оланзапином на луразидон выявлены достоверное снижение массы тела и улучшение

липидного профиля, что позволяет предполагать потенциальную пользу луразидона при лечении пациентов с увеличением массы тела или дислипидемией, индуцированных приемом антипсихотиков [24]. Кроме того, препарат не взаимодействует с М-холинорецепторами, что обеспечивает отсутствие характерных для многих антипсихотических препаратов холинолитических побочных эффектов в виде задержки мочеиспускания, сухости во рту, пареза аккомодации [17].

Касаясь нежелательных явлений при приеме луразидона, следует сказать, в частности, о низкой, но все же существующей вероятности развития акатизии, экстрапирамидных симптомов, поздней дискинезии, седации и тошноты. Поскольку гиперпролактинемия всегда сопутствует основному действию антипсихотических препаратов в связи с их влиянием на D_2 -дофаминовые рецепторы тубероинфундбулярного пути, при применении луразидона она также возможна, но наблюдается реже, чем при применении других атипичных антипсихотиков, в частности, рисперидона [25]; есть данные, что переход на терапию луразидоном после применения других антипсихотиков приводил к снижению ранее повышенного уровня пролактина [26]. Такие побочные эффекты антипсихотических препаратов, как удлинение интервала QT и развитие аритмий, при приеме луразидона практически не наблюдались [9].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют об уникальных свойствах луразидона: эффективном воздействии на практически весь спектр симптомов, наблюдаемых при шизофрении, в сочетании с выраженным антидепрессивным и известным нормотимическим действием при крайне низком уровне нежелательных эффектов. Тем не менее, исследований, которые могли бы оценить дифференцированное воздействие препарата на различные компоненты депрессивного синдрома и позволить, таким образом, выявить тех больных, которые являются идеальными респондерами при применении луразидона, в настоящее время не имеется. Между тем данный вопрос является крайне важным и актуальным при выборе стратегии антидепрессивной терапии, в частности, у больных с депрессией в рамках шизофрении. Все вышеизложенное диктует необходимость проведения исследования эффективности луразидона у данной группы пациентов в условиях реальной клинической практики с тщательным психопатологическим анализом структуры депрессивного синдрома не только по показателям психометрических шкал, но и с позиций традиционной отечественной психиатрии.

Цель исследования – изучение терапевтической эффективности и безопасности луразидона при терапии средних и тяжелых депрессивных состояний, развившихся в рамках шизофрении.

Дизайн исследования: Исследование было проведено открытым неконтролируемым методом.

Критерии включения: соответствие клинической картины наблюдаемого расстройства диагностическим критериям МКБ-10 для коморбидного умеренно выраженного или тяжелого депрессивного эпизода без психотических симптомов в рамках ремиссии

приступообразной шизофрении (F20.01 + F32.1-2 – 21 больная), постшизофренической депрессии (F20.04 – 18 больных), либо шизотипического расстройства с коморбидной депрессией (F21.3-4 + F32.1-2 – 15 больных); тяжесть депрессии не менее 17 баллов по шкале депрессий Гамильтона (HDRS-21); адекватные методы контрацепции для женщин детородного возраста.

Критерии исключения: сведения о злоупотреблении психоактивными веществами в течение трех месяцев до момента включения в исследование; наличие признаков органического поражения ЦНС и соматических заболеваний, отклонений в лабораторных тестах.

Материал и методы исследования

Всего изучено 54 больных (все женщины) в возрасте от 18 до 56 лет с депрессивными состояниями, развившимися в рамках ремиссии приступообразной шизофрении, в постпсихотическом периоде, а также коморбидных с шизотипическим расстройством (табл. 1), проходивших стационарное лечение в клиническом отделении группы приступообразных психозов отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ (зав. отделом – д-р мед. наук. А.Н. Бархатова, директор – проф., д-р мед. наук Т.П. Ключник). Основные клиничко-демографические характеристики больных приведены в табл. 2, типологическое разделение исследованных депрессий представлено в табл. 3.

В исследовании использовался луразидон (Латуда) в таблетках по 20, 40 и 80 мг. Препарат назначался один раз в день во время еды. Терапию проводили по гибкой методике, предполагающей назначение препарата с 20–40 мг/сут в соответствии с психопатологической структурой, тяжестью проявлений и особенностями динамики депрессивного состояния. При необходимости суточную дозу препарата увеличивали, доводя до 80 мг/сут. Средняя доза луразидона составляла $46,9 \pm 4,8$ мг в день. В ряде случаев лечение дополняли назначением небольших доз бензодиазепиновых транквилизаторов для коррекции бессонницы и тревоги на начальных этапах терапии. Курс терапии луразидоном составил 42 дня (6 недель). Препарат назначался в виде монотерапии, период wash-out после предшествующей терапии составлял 7 дней. Полностью завершили протокол 52 больных. Две пациентки выбыли из исследования досрочно: у одной произошло усиление суицидальных мыслей, у другой отмечалось обострение психотической симптоматики.

Для оценки тяжести депрессивной симптоматики в динамике терапии использовалась шкала Гамильтона для депрессий, содержащая 21 пункт (HDRS-21) [40], и Шкала общего клинического впечатления (CGI) [28]. Выраженность нежелательных явлений оценивали по шкале UKU [29]. Тяжесть депрессивной симптоматики оценивали до начала курсового лечения (нулевой день) и затем на 7, 14, 28 и 42-й день (всего 5 визитов).

Эффективность антидепрессивного действия луразидона оценивалась по степени редукции баллов шкалы Гамильтона в процентах по отношению к нуле-

вому дню лечения. В качестве ответной реакции на лечение определяли число больных, положительно отреагировавших на терапию снижением среднего суммарного балла шкалы Гамильтона (HDRS-21) через 14 дней на 50 % и более (респондеры). По шкале CGI определяли долю больных, достигших оценок «значительное улучшение» и «существенное улучшение» состояния. Для оценки спектра антидепрессивного действия луразидона определяли степень редукции среднего суммарного балла отдельных симптомов шкалы Гамильтона, условно характеризующих меланхолические (тоскливые) (пункты 1, 2, 3), апатоадинамические (пункты 7, 8) и тревожные (пункты 9, 10) проявления в структуре депрессивного синдрома.

Таблица 1. Распределение больных по диагностическим рубрикам МКБ-10

Диагностические рубрики МКБ-10	Число больных	
	Абс.	%
Шизофрения приступообразно-прогредиентная, состояние ремиссии, депрессивный эпизод (F20.01+F32.1-2)	21	38,8
Шизотипическое расстройство с коморбидной депрессией (F21.3-4+F32.1-2)	15	27,9
Постшизофреническая депрессия (F20.04)	18	33,3
Всего	54	100

Таблица 2. Общая характеристика больных, получавших лечение луразидоном

Клиничко-демографические параметры	Значение
Женщины	54
Возрастные границы, лет	18–56
Средний возраст, лет	$26,7 \pm 1,8$
Средняя длительность заболевания, лет	$7,5 \pm 2,4$
Средняя продолжительность текущего депрессивного эпизода, мес.	$6,8 \pm 3,4$
Средний балл депрессии по шкале HDRS-21	$22,3 \pm 3,8$

Таблица 3. Типологическая классификация исследованных депрессий

Тип доминирующего аффекта	Число больных	
	Абс.	%
Апатоадинамические	34	62,9
Тоскливые (меланхолические)	12	22,2
Тревожные	8	14,8
Всего	54	100

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 6.0 для Windows XP (StatSoft Inc., 2001).

Результаты

Положительный эффект терапии зарегистрирован у большинства больных: доля респондеров по шкале HDRS-21 составила 68,5 %, а по шкале CGI HDRS-21 70,7 %, т. е. снижение интенсивности депрессивных расстройств на 50 % и более при лечении луразидоном обнаруживалось в подавляющем большинстве случаев – у 37 больных. Следует отметить, что группа респондеров имела сходные клинические характеристики депрессивных состояний. Это касалось преобладания апатии, адинамии, ангедонии, значительной выраженности идеомоторного торможения с наличием отчетливых когнитивных расстройств.

Положительная динамика с редукцией депрес-

сивных расстройств в процессе терапии (повизитное снижение средних суммарных показателей по шкале HDRS-21) графически представлена на рис. 1. Отмечалась быстрая редукция проявлений депрессии. Снижение суммы баллов по данной шкале статистически значимо выявляется уже к концу первой недели лечения (а по самоотчету больных, уже на 3–4-й день терапии), ко 2-й же неделе исследования отмечалось более чем 50%-ное снижение значений соответствующих показателей. Хотя исследование когнитивных функций не входило в задачи исследования, следует отметить, что на 3–5-й день терапии ряд больных отмечал значительное улучшение в отношении нарушений памяти и концентрации внимания, появление «ясности в мыслях», исчезновение «тумана, ваты» в голове.

Было установлено, что в спектре антидепрессивного действия луразидона компоненты его антидепрессивной активности по динамике отдельных показателей шкалы Гамильтона представлены неравномерно, со значительным перевесом в сторону активирующего (антиапатического и антиадинимического) действия (рис. 2, табл. 4). Анксиолитический эффект на фоне терапии луразидоном проявлялся лишь через 28 дней после начала терапии, в то же время, активирующее действие становилось отчетливым уже на первой неделе лечения и продолжало нарастать в дальнейшем. Меланхолические черты и собственно гипотимия показали промежуточный темп положительной динамики.

Нежелательные явления, сопровождавшие терапию луразидоном, выявлены у 16 (29,6 %) пациентов. При этом надо учитывать, что у некоторых пациентов наблюдалось несколько побочных эффектов. Как это показано на рис. 3, нежелательные явления были представлены усилением тревоги (9 наблюдений), акатизией (8), бессонницей (8) экстрапирамидной симптоматикой (5), сонливостью (4), головной болью (3), тошнотой (2), сухостью во рту (2). Большинство нежелательных эффектов относились к числу сред-

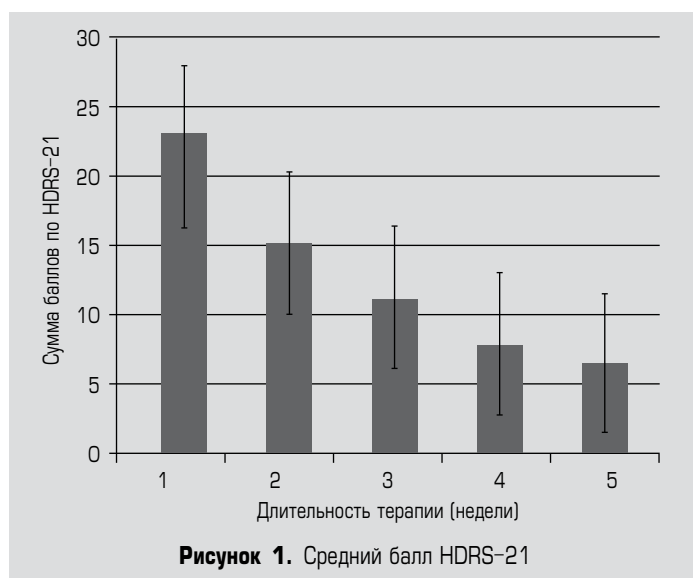


Рисунок 1. Средний балл HDRS-21

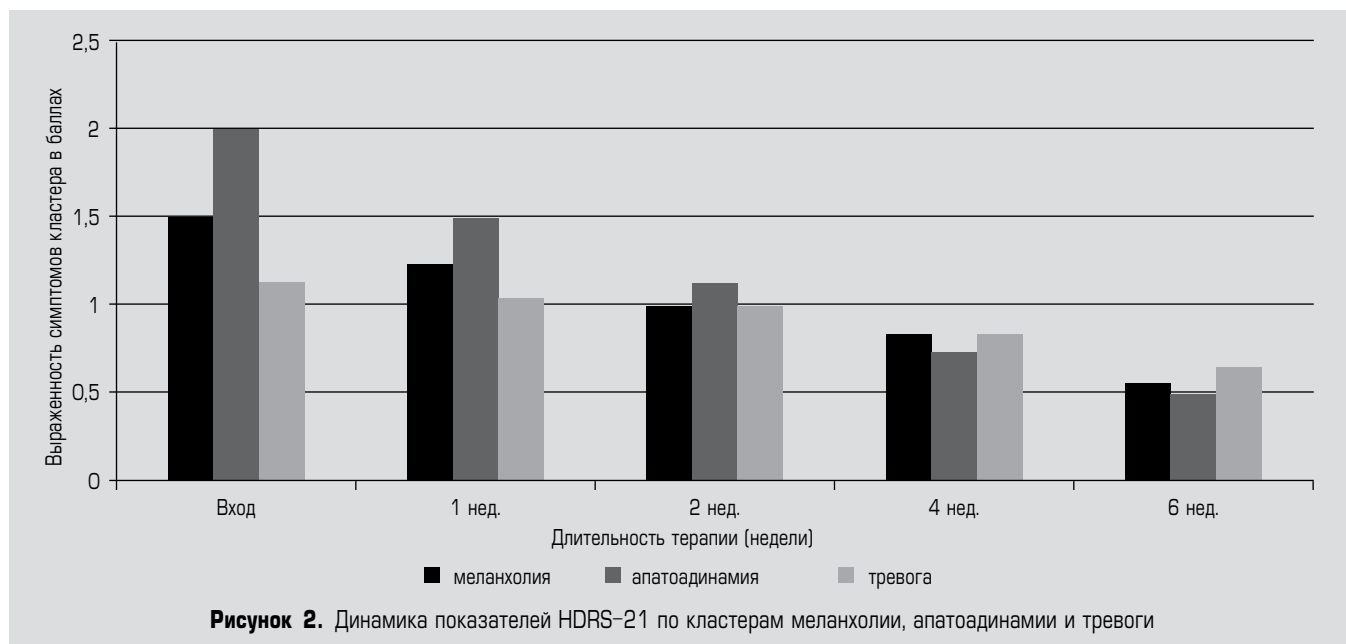
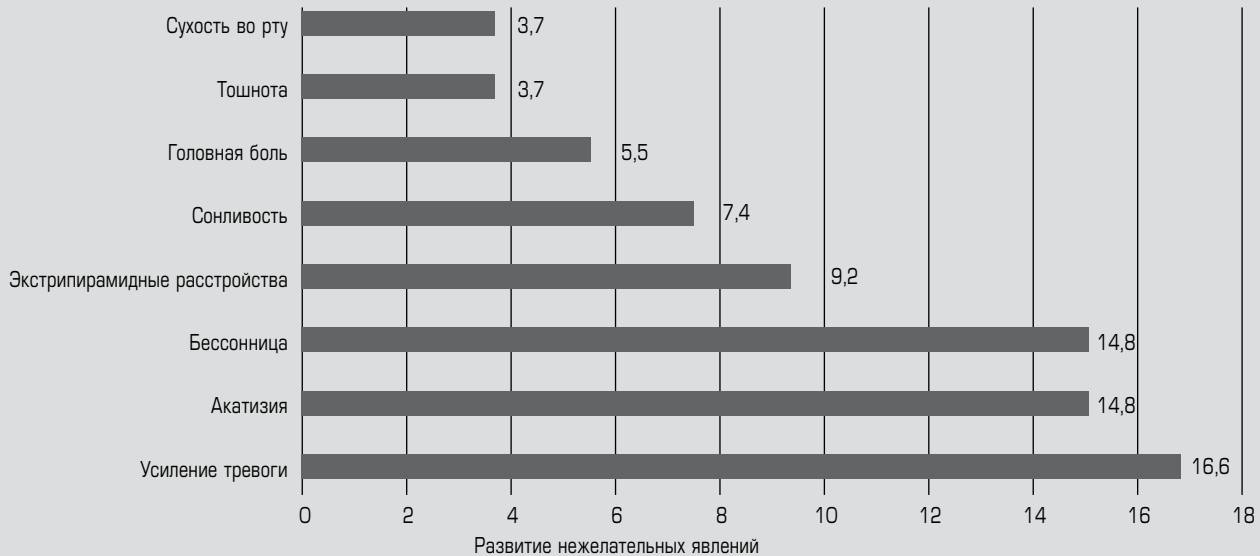


Рисунок 2. Динамика показателей HDRS-21 по кластерам меланхолии, апатоадинимии и тревоги

Таблица 4. Динамика показателей HDRS-21 по кластерам симптомов меланхолии, апатоадинии и тревоги

Длительность терапии луразидоном	Средняя выраженность симптомов кластера в баллах (среднее квадратичное отклонение)		
	Меланхолия (n = 12)	Апатоадиния (n = 34)	Тревога (n = 8)
Фон	1,5 (±0,2)	2,0 (±0,1)	1,2 (±0,1)
1 неделя	1,3 (±0,1)	1,5 (±0,2)	1,1 (±0,08)
2 недели	1,1 (±0,08)	1,2 (±0,1)	1,0 (±0,1)
4 недели	0,9 (±0,1)	0,8 (±0,07)	0,9 (±0,1)
6 недель	0,6 (±0,1)	0,5 (±0,1)	0,7 (±0,2)

**Рисунок 3.** Нежелательные явления (%), возникавшие в процессе лечения луразидоном

них и легких; в ряде случаев требовалось добавление к лечению антихолинэргических корректоров или бензодиазепинов.

Обсуждение

Результаты клинического применения луразидона при депрессивных состояниях в рамках шизофрении показали его высокую антидепрессивную активность. У 68,5 % больных имел место отчетливый положительный терапевтический эффект с уменьшением степени тяжести расстройств на 50 % и более по шкале Гамильтона. Важно, что терапевтический эффект луразидона проявлялся рано; уже на первой неделе лечения он определялся на уровне значительного (33,6 % редукции выраженности симптомов по HDRS-21), а к 4-й неделе терапии редукция баллов достигала 50 % и более.

Установлено, что луразидон в дозах 20–80 мг/сут весьма хорошо переносится, его редкие побочные эффекты выражены слабо или умеренно и развиваются в основном в первую неделю терапии, не требуют отмены препарата и не влияют на режим дозирования. В процессе титрации дозировок степень выраженности и частота нежелательных явлений не нарастали, что может служить основанием для суждения

об их относительной независимости от применяемой дозы. Заметим, что такие нежелательные явления, как задержка мочеиспускания, снижение артериального давления, рвота, судороги, ортостатизм, тяжелые экстрапирамидные нарушения, увеличение интервала QT, выраженная сонливость, гиперпролактинемия, прибавка массы тела, сексуальные нарушения, свойственные многим другим антипсихотикам, при лечении луразидоном нами не наблюдались.

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования и данным литературы можно составить примерный «портрет» идеального респондера в случае применения луразидона для лечения депрессии у больных шизофренией:

- преобладание апатии, астении, адинамии, ангедонии, психической анестезии;
- плохая переносимость текущей психофармакотерапии (больные, у которых наблюдается метаболический синдром, в том числе набор веса, дислипидемия, гиперпролактинемия, высокие уровни АЛТ, АСТ, удлинение интервала QT, а также различные проявления нейролептического синдрома);
- сопутствующая соматическая патология;
- неполная редукция симптомов на текущей антидепрессивной терапии (резистентность к антидепрессантам);

- негативное отношение к психофармакотерапии из-за выраженности когнитивных нарушений либо плохой переносимости лекарств (некомплаентность);
- сочетание депрессивной симптоматики с когнитивными процессуальными расстройствами.

Заключение

Установлено, что у пациентов с шизофренией лurasидон обладает выраженным антидепрессивным действием и характеризуется благоприятным профилем переносимости. Лurasидон действует преимущественно на симптомы негативной аффективности, что обуславливает выраженность его влияния на апатию, астению, ангедонию и психическую анестезию. В ряду атипичных антипсихотиков лurasидон выгодно отличается отсутствием дневной сонливости и отсутствием способности индуцировать гиперпролактинемию, а также прибавку массы тела.

С учетом выраженности антидепрессивного эффекта, скорости его наступления, а также безопасности применения, в настоящее время лurasидон можно отнести к ряду препаратов первого выбора при терапии депрессивных состояний, развивающихся в рамках шизофрении. Для подтверждения сделанных выводов необходимо провести дополнительные рандомизированные клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Sanford M. Lurasidone // *CNS Drugs*. – 2013. – Vol. 1 (27). – Pp. 67–80. – DOI: 10.1007/s40263-012-0026-x
- Okada M., Fukuyama K., Okubo R., Shiroyama T., Ueda Yu. Lurasidone sub-Chronically activates serotonergic transmission via desensitization of 5-HT1A and 5-HT7 receptors in dorsal raphe nucleus // *Pharmaceuticals*. – 2019. – Vol. 4 (12). – P. 149. – DOI: 10.3390/ph12040149
- Caccia S., Pasina L., Nobili A. Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2012. – Vol. 8. – Pp. 155–168. – DOI: 10.2147/NDT.S18059
- Оленева Е.В., Рывкин П.В. Эффективность и переносимость лurasидона при шизофрении (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 4. – С. 26–36. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.82.85.004
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лurasидон. – URL: <https://www.lsgeotar.ru/lurasidon.html> (дата обращения 12.05.2021).
- Loebel A., Cucchiaro J., Silva R., Mao Y., Xu J., Pikalov A., Marder S.R. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies // *European Psychiatry*. – 2015. – Vol. 1 (30). – Pp. 26–31. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.001
- Мосолов С.Н., Малиютин А.В., Пикалов А.А. Использование пятифакторной дименсиональной шкалы симптомов шизофрении для оценки терапевтического действия лurasидона: объединенный анализ данных двух краткосрочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований на популяции пациентов России и Украины // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – № 119 (12). – С. 20–28. – DOI: 10.17116/jnevro201911912120
- Loebel A., Cucchiaro J., Sarma K., Xu L., Hsu C., Kalali A.H., Pikalov A., Potkin S.G. Efficacy and safety of lurasidone 80mg/day and 160mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 1–3 (145). – Pp. 101–109. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.009
- Javed A., Arthur H., Curtis L., Hansen L., Pappa S. Practical guidance on the use of Lurasidone for the treatment of adults with schizophrenia // *Neurology and Therapy*. – 2019. – Vol. 2 (8). – Pp. 215–230. – DOI: 10.1007/s40120-019-0138-z
- Meltzer H.Y., Cucchiaro J., Silva R., Ogasa M., Phillips D., Xu J., Kalali A.H., Schweizer E., Pikalov A., Loebel A. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study // *American Journal of Psychiatry*. – 2011. – Vol. 9 (168). – Pp. 957–967. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10060907
- Loebel A., Cucchiaro J., Xu J., Sarma K., Pikalov A., Kane J.M. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, non-inferiority study // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 1 (147). – Pp. 95–102. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.03.013
- Meltzer H.Y., Share D.B., Jayathilake K., Salomon R.M., Lee M.A. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 3 (40). – Pp. 240–249. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000001205
- Mausbach B.T., Harvey P.D., Goldman S.R., Jeste D.V., Patterson T.L. Development of a Brief Scale of Everyday Functioning in Persons with Serious Mental Illness // *Schizophrenia Bull.* – 2007. – Vol. 33. – Pp. 1364–1372. – DOI: 10.1093/schbul/sbm014
- Harvey P.D., Siu C.O., Hsu J., Cucchiaro J., Maruff P., Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 23. – Pp. 1373–1382. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003
- Sanford M. Lurasidone // *CNS Drugs*. – 2013. – Vol. 1 (27). – Pp. 67–80. – DOI: 10.1007/s40263-012-0026-x
- Okada M., Fukuyama K., Okubo R., Shiroyama T., Ueda Yu. Lurasidone sub-Chronically activates serotonergic transmission via desensitization of 5-HT1A and 5-HT7 receptors in dorsal raphe nucleus // *Pharmaceuticals*. – 2019. – Vol. 4 (12). – P. 149. – DOI: 10.3390/ph12040149
- Caccia S., Pasina L., Nobili A. Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2012. – Vol. 8. – Pp. 155–168. – DOI: 10.2147/NDT.S18059
- Oleneva E.V., Rykin P.V. Effektivnost' i perenosimost' lurasidona pri shizofrenii (obzor literatury) // Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroistv. – 2019. – № 4. – S. 26–36. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.82.85.004
- Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Lurasidon. – URL: <https://www.lsgeotar.ru/lurasidon.html> (data obrashcheniya 12.05.2021).
- Loebel A., Cucchiaro J., Silva R., Mao Y., Xu J., Pikalov A., Marder S.R. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies // *European Psychiatry*. – 2015. – Vol. 1 (30). – Pp. 26–31. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.001
- Mosolov S.N., Malyutin A.V., Pikalov A.A. Ispol'zovanie pyatifiktornoi dimensional'noi shkaly simptomov shizofrenii dlya otsenki terapevticheskogo deistviya lurasidona: obiedinennyy analiz dannykh dvukh kratkosrochnykh randomizirovannykh dvoynykh slepykh platsebo-kontroliruemyykh issledovaniy na populyatsii patsientov Rossii i Ukrainy // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2019. – № 119 (12). – S. 20–28. – DOI: 10.17116/jnevro201911912120
- Loebel A., Cucchiaro J., Sarma K., Xu L., Hsu C., Kalali A.H., Pikalov A., Potkin S.G. Efficacy and safety of lurasidone 80mg/day and 160mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 1–3 (145). – Pp. 101–109. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.009
- Javed A., Arthur H., Curtis L., Hansen L., Pappa S. Practical guidance on the use of Lurasidone for the treatment of adults with schizophrenia // *Neurology and Therapy*. – 2019. – Vol. 2 (8). – Pp. 215–230. – DOI: 10.1007/s40120-019-0138-z
- Meltzer H.Y., Cucchiaro J., Silva R., Ogasa M., Phillips D., Xu J., Kalali A.H., Schweizer E., Pikalov A., Loebel A. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study // *American Journal of Psychiatry*. – 2011. – Vol. 9 (168). – Pp. 957–967. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10060907
- Loebel A., Cucchiaro J., Xu J., Sarma K., Pikalov A., Kane J.M. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, non-inferiority study // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 1 (147). – Pp. 95–102. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.03.013
- Meltzer H.Y., Share D.B., Jayathilake K., Salomon R.M., Lee M.A. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 3 (40). – Pp. 240–249. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000001205
- Mausbach B.T., Harvey P.D., Goldman S.R., Jeste D.V., Patterson T.L. Development of a Brief Scale of Everyday Functioning in Persons with Serious Mental Illness // *Schizophrenia Bull.* – 2007. – Vol. 33. – Pp. 1364–1372. – DOI: 10.1093/schbul/sbm014
- Harvey P.D., Siu C.O., Hsu J., Cucchiaro J., Maruff P., Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 23. – Pp. 1373–1382. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003

15. Harvey P.D., Siu C.O., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // *Schizophrenia Research*. – 2015. – Vol. 1–3 (166). – Pp. 334–338. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.008
16. Harvey P.D., Ogasa M., Cucchiari J., Loebel A., Keefe R.S.E. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 1–3 (127). – Pp. 188–194. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.01.004
17. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эффективность и безопасность антипсихотика III поколения лurasидона (Латуда) при шизофрении и биполярных депрессиях (обзор литературы с комментариями) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2019. – № 4 (21). – С. 20–33.
18. Смилевич А.Б. Депрессии и шизофрения // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2003. – № 4. – С. 4–12.
19. Тювина Н.А., Магомедова Д.О., Морозова В.Д. Типология и клинические особенности депрессий в период ремиссии при приступообразной шизофрении // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2017. – № 9 (3). – С. 24–30.
20. Nasrallah H.A., Cucchiari J.B., Mao Y., Pikalov A.A., Loebel A.D. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies // *CNS Spectrums*. – 2015. – Vol. 2 (20). – Pp. 140–147. – DOI: 10.1017/S1092852914000285
21. Mauri M.C., Paletta S., Maffini M., Colasanti A., Dragogna F., Di Pace C., Altamura A.C. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. // *EXCLI Journal*. – 2014. – Vol. 13. – Pp. 1163–1191.
22. Tocco M., Newcomer J.W., Mao Y., Pikalov A., Loebel A. Lurasidone and risk for metabolic syndrome: results from short- and long-term clinical studies in patients with schizophrenia // *CNS Spectrums*. – 2020. – Pp. 1–11. – DOI: 10.1017/S1092852920001698
23. Meyer J.M., Mao Y., Pikalov A., Cucchiari J., Loebel A. Weight change during long-term treatment with lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 30. – Pp. 342–350. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000091
24. Stahl S.M., Cucchiari J., Simonelli D., Hsu J., Pikalov A., Loebel A. Effectiveness of Lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with Lurasidone, Olanzapine, or Placebo // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2013. – Vol. 05 (74). – Pp. 507–515. – DOI: 10.4088/JCP.12m08084
25. Citrome L., Cucchiari J., Sarma K., Phillips D., Silva R., Tsuchiya S., Loebel A. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 3 (27). – Pp. 165–176. – DOI: 10.1097/YIC.0b013e32835281ef
26. Agapoff J.R., Olson D.J., White S., Huynh V. Rapid and sustained resolution of risperidone associated hyperprolactinemia and galactorrhea with low-dose Lurasidone // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 4 (40). – Pp. 410–412.
27. Hooijer C., Zitman F.G., Griez E., van Tilburg W., Willemse A., Dinkgreve M.A. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS): changes in scores as a function of training and version used // *J Affect Disord*. – 1991, May–June. – Vol. 22 (1–2). – Pp. 21–29. – DOI: 10.1016/0165-0327(91)90079-8. – PMID: 1880305.
28. Spearing M.K., Post R.M., Leverich G.S., Brandt D., Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // *Psychiatry Res*. – 1997, Dec 5. – Vol. 73 (3). – Pp. 159–171. – DOI: 10.1016/S0165-1781(97)00123-6. – PMID: 9481807.
29. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – DOI: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x. – PMID: 2887090.
15. Harvey P.D., Siu C.O., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // *Schizophrenia Research*. – 2015. – Vol. 1–3 (166). – Pp. 334–338. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.008
16. Harvey P.D., Ogasa M., Cucchiari J., Loebel A., Keefe R.S.E. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 1–3 (127). – Pp. 188–194. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.01.004
17. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Effektivnost' i bezopasnost' antipsikhotika III pokoleniya lurasidona (Latuda) pri shizofrenii i bipolyarnykh depressiyakh (obzor literatury s kommentariyami) // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2019. – № 4 (21). – С. 20–33.
18. Smulevich A.B. Depressii i shizofreniya // *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2003. – № 4. – С. 4–12.
19. Tyuvina N.A., Magomedova D.O., Morozova V.D. Tipologiya i klinicheskie osobennosti depressii v period remisii pri pristupoobraznoi shizofrenii // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. – 2017. – № 9 (3). – С. 24–30.
20. Nasrallah H.A., Cucchiari J.B., Mao Y., Pikalov A.A., Loebel A.D. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies // *CNS Spectrums*. – 2015. – Vol. 2 (20). – Pp. 140–147. – DOI: 10.1017/S1092852914000285
21. Mauri M.C., Paletta S., Maffini M., Colasanti A., Dragogna F., Di Pace C., Altamura A.C. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. // *EXCLI Journal*. – 2014. – Vol. 13. – Pp. 1163–1191.
22. Tocco M., Newcomer J.W., Mao Y., Pikalov A., Loebel A. Lurasidone and risk for metabolic syndrome: results from short- and long-term clinical studies in patients with schizophrenia // *CNS Spectrums*. – 2020. – Pp. 1–11. – DOI: 10.1017/S1092852920001698
23. Meyer J.M., Mao Y., Pikalov A., Cucchiari J., Loebel A. Weight change during long-term treatment with lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 30. – Pp. 342–350. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000091
24. Stahl S.M., Cucchiari J., Simonelli D., Hsu J., Pikalov A., Loebel A. Effectiveness of Lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with Lurasidone, Olanzapine, or Placebo // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2013. – Vol. 05 (74). – Pp. 507–515. – DOI: 10.4088/JCP.12m08084
25. Citrome L., Cucchiari J., Sarma K., Phillips D., Silva R., Tsuchiya S., Loebel A. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 3 (27). – Pp. 165–176. – DOI: 10.1097/YIC.0b013e32835281ef
26. Agapoff J.R., Olson D.J., White S., Huynh V. Rapid and sustained resolution of risperidone associated hyperprolactinemia and galactorrhea with low-dose Lurasidone // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 4 (40). – Pp. 410–412.
27. Hooijer C., Zitman F.G., Griez E., van Tilburg W., Willemse A., Dinkgreve M.A. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS): changes in scores as a function of training and version used // *J Affect Disord*. – 1991, May–June. – Vol. 22 (1–2). – Pp. 21–29. – DOI: 10.1016/0165-0327(91)90079-8. – PMID: 1880305.
28. Spearing M.K., Post R.M., Leverich G.S., Brandt D., Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // *Psychiatry Res*. – 1997, Dec 5. – Vol. 73 (3). – Pp. 159–171. – DOI: 10.1016/S0165-1781(97)00123-6. – PMID: 9481807.
29. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – DOI: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x. – PMID: 2887090.