

# Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении

С.Н. Мосолов, П.А. Ялтонская

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

В статье выполнен обзор актуальных данных литературы (систематические обзоры, мета-анализы), а также приведен алгоритм терапии первичной доминирующей негативной симптоматики при шизофрении, основанный на анализе доказательных рандомизированных клинических исследований. Подробно описана психофармакотерапия первичной негативной симптоматики, в том числе группы используемых препаратов, рекомендована терапия первого выбора, перечислены последующие шаги при ее неэффективности и указаны возможные методы преодоления терапевтической резистентности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** терапевтический алгоритм, первичные негативные симптомы, шизофрения

**КОНТАКТ:** profmosolov@mail.ru

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 2–10. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.26.17.001

## Введение

Первичные негативные симптомы (НС) являются неотъемлемой частью шизофрении и по сравнению с позитивными характеризуются большей продолжительностью проявления в течение болезни. В отличие от позитивных симптомов они часто возникают в продромальной фазе заболевания, не имеют тенденции к спонтанному улучшению в течение болезни и в большей степени определяют снижение уровня социального функционирования и трудовой активности пациентов, плохо распознаются в повседневной лечебной практике и плохо поддаются коррекции традиционной антипсихотической фармакотерапией [1–4]. Первичные НС необходимо отличать от вторичных, которые могут быть следствием позитивных симптомов (например, при персекуторном бреде), коморбидной депрессии, экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков, употребления психоактивных веществ или социальной депривации в результате, например, длительных госпитализаций или потери близких родственников [2]. Больные с выраженными стабильными негативными симптомами редко обращаются за помощью к врачу, они обычно резистентны к проводимой терапии, а врачи редко различают первичные и вторичные негативные симптомы и редко пытаются лечить негативную симптоматику, считая ее необратимой [5].

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) терапии НС с целью более быстрой идентификации однородной группы пациентов широкое распространение получили более прагматические концепции доминирующих НС (ДНС) и выраженных (или преобладающих) НС. Критерии ДНС включают в себя следующие признаки: 1) обязательное наличие трех негативных симптомов шкалы PANSS умеренной степени выраженности или двух тяжелых; 2) суммарный балл по подшкале негативных симптомов PANSS больше по крайней мере на 6 баллов, чем по подшкале позитивных симптомов (отрицательный

компоЗИТНЫЙ индекс); 3) суммарный балл по подшкале негативных симптомов PANSS равен или больше 21 [6]; 4) выраженность симптомов подшкалы позитивных симптомов PANSS не более 19 баллов [7].

## Эффективность антипсихотиков в случае недифференцированной негативной симптоматики при терапии обострений шизофрении

Антипсихотики в настоящее время являются основным средством лечения шизофрении [8]. Согласно некоторым обзорам, антипсихотики первого поколения (АПП) могут влиять на функциональное состояние пациента, вызывая экстрапирамидные симптомы (ЭПС), усиление НС, социальную изоляцию и когнитивную дисфункцию [9]. Несмотря на то что большая эффективность антипсихотиков второго поколения (АВП) по сравнению с АПП в отношении НС не всегда подтверждается, существует консенсусное экспертное мнение, что в случае выраженных НС предпочтение следует отдать назначению АВП (степень доказательности С, уровень рекомендаций 4) [10]. В мета-анализе, опубликованном в 2009 г. [10], было проанализировано в общей сложности 150 двойных слепых исследований с 21 533 участниками, в которых сравнивались АПП и АВП. Четыре АВП (амисульприд, клозапин, оланзапин и рисперидон) были более эффективны для лечения НС, чем АПП. При этом наиболее эффективные препараты были лучше как в отношении позитивных, так и НС шизофрении, что ставит под сомнение первичную эффективность при НС и предполагает, что редукция НС может быть связана с обратной динамикой позитивных симптомов [10]. В вышеуказанном и других мета-анализах [11] рассматривались краткосрочные РКИ при купировании обострений, в которых

контроль НС и выделение ДНС не проводились, редукция НС происходила параллельно купированию острого состояния и разницы между препаратами по сравнению с плацебо выявлено не было. Большинство исследований продолжались не дольше 12 недель и были неоднородными в отношении остроты состояния, однако величина эффекта на НС у некоторых препаратов была несколько больше, чем в отношении позитивных симптомов, что может косвенно свидетельствовать о собственном влиянии АВП и на НС [10]. Кроме того, эффективность каждого АВП при коморбидной депрессии не соответствовала эффективности в отношении НС (например, рисперидон не был эффективнее, чем АПП, в то время как арипипразол и кветиапин были) [10]. Применение АВП по сравнению с ААП также было связано с более высоким уровнем функционирования пациентов. По этим причинам в терапии выраженных НС, по-видимому, следует отдавать предпочтение АВП [9].

### **Антипсихотическая монотерапия доминирующей и выраженной (преобладающей) первичной негативной симптоматики**

Большинство положительных эффектов при терапии НС, описанных в литературе, особенно у АВП, вероятно, связаны с редукцией вторичных негативных симптомов. Кроме того, положительные эффекты обусловлены лучшей неврологической переносимостью этих препаратов по сравнению с АПП, что положительно отражается на комплаентности больных. По строгим критериям первичной и персистирующей доминирующей симптоматики было изучено очень небольшое число антипсихотиков.

#### **Карипразин**

Карипразин в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ( $n = 460$ ) в прямом сравнении с рисперидоном продемонстрировал существенно большую эффективность в лечении доминирующих и персистирующих НС (степень доказательности В, уровень рекомендаций 1) [28, 29]. При этом на позитивные и депрессивные симптомы, а также в отношении частоты экстрапирамидных симптомов (ЭПС) разницы в действии препаратов выявлено не было, что убедительно свидетельствует в пользу уникального эффекта воздействия карипразина на первичные НС. Кроме того, карипразин по сравнению с рисперидоном сильнее влиял на показатели личностного и социального функционирования, а также на качество жизни пациентов в течение 54 недель терапии [29].

#### **Амисульприд**

Амисульприд был наиболее тщательно исследован для лечения НС [12–15]. Результаты мета-анализа плацебо-контролируемых исследований показали, что амисульприд значительно более эффективен, чем плацебо, у пациентов с ДНС (степень доказательности

В, уровень рекомендаций 2) [16]. Эффективность амисульприда можно объяснить тем, что препарат в низких дозах (от 50 до 300 мг/сут) связывается преимущественно с пресинаптическими дофаминовыми рецепторами, тем самым усиливая дофаминовую нейротрансмиссию в префронтальной коре [12]. В трех из четырех РКИ [17–19] было продемонстрировано статистически значимое превосходство амисульприда над плацебо в редукции НС, причем в двух использовались критерии отбора ДНС, однако в последнем исследовании [20] такое превосходство не было подтверждено. В этом же исследовании не было обнаружено различий между амисульпридом и оланзапином в отношении редукции ДНС. Результаты мета-анализа также показали значительное влияние амисульприда на депрессивную симптоматику, поэтому нельзя исключить, что эффект воздействия амисульприда на НС был связан с его антидепрессивным эффектом [21]. Исследование Saletu и соавт. [22] не выявило статистически значимых различий между амисульпридом и флуфеназином, а исследование Speller и соавт. [23] и Olié и соавт. [24] – в сравнении с галоперидолом и зипрасидоном при терапии ДНС.

Результаты последующих систематических обзоров Fusar-Poli и соавт. [25] и Leucht и соавт. [26] подтвердили вышеупомянутые результаты о редукции ДНС при терапии амисульпридом по сравнению с плацебо и АПП [10], однако в отношении АВП такого преимущества обнаружено не было (оланзапин – 4 исследования, рисперидон – 3, зипрасидон – 1) [27].

#### **Оланзапин**

В систематическом обзоре [16] было проанализировано шесть РКИ эффективности оланзапина при НС: три из них при ДНС [20, 30, 31] и три при выраженных НС [32–34]. В сравнительных РКИ с критериями отбора ДНС статистически значимых различий между оланзапином и амисульпридом, азеланапином обнаружено не было, но было продемонстрировано преимущество перед галоперидолом (по мнению авторов обзора, результаты сравнения с галоперидолом требуют дополнительной проверки, поскольку в исследование было включено малое количество пациентов). Результаты исследований, в которых проводилось сравнение с плацебо, неоднозначны. В зависимости от дозы и метода анализа данных они демонстрировали или отсутствие различий, или превосходство оланзапина. В группе пациентов с выраженными НС не было выявлено разницы в действии оланзапина и кветиапина, но отмечалось преимущество перед рисперидоном. Оба препарата уменьшали выраженность НС, но отмечалась тенденция к большей редукции НС в группе пациентов, получавших оланзапин (степень доказательности С1, уровень рекомендаций 2). Результаты другого исследования группы пациентов с выраженными НС продемонстрировали статистически значимое преимущество оланзапина перед рисперидоном, но в то же время это различие было значимым и в отношении редукции позитивных симптомов [35], поэтому нельзя исключить возможность коррекции за счет вторичных НС.

Можно упомянуть еще три небольших исследования с разным дизайном по оценке эффективности воздействия различных АВП на НС [16, 36]. Первое ( $n = 35$ ) показало большую эффективность оланзапина по сравнению с галоперидолом в редуции персистирующих негативных симптомов (ПНС), в то время как не было обнаружено никаких различий в отношении депрессивных или позитивных симптомов [31]. Второе ( $n = 44$ ) продемонстрировало, что кветиапин более эффективен, чем рисперидон в отношении ДНС, но не в отношении позитивных симптомов [37]. И третье исследование ( $n = 42$ ) продемонстрировало, что сертиндол эффективен в отношении продуктивной и депрессивной симптоматики, также была отмечена редуция ПНС при контроле влияния депрессии и ЭПС. Авторы подчеркивают эффективность сертиндола в отношении когнитивных нарушений, которые рассматриваются как отдельная сфера нарушений психической деятельности у больных шизофренией наряду с позитивными и негативными симптомами [36].

### **Аугментация антипсихотической фармакотерапии при лечении первичной негативной симптоматики**

Помимо вышеперечисленных РКИ антипсихотической монотерапии первичной НС были предприняты попытки аугментации ее эффективности с использованием различных групп препаратов. В таблице приведены данные РКИ по сравнительной эффективности такой комбинированной терапии. Нужно отметить, что в большинстве этих исследований не проводилось различие между выраженными и доминирующими НС. Величина эффекта варьировалась между стандартизированной разницей в средних (сравнение аугментации и монотерапии антипсихотиками) от  $-1,40$  для селективных инги-

биторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) до  $-0,26$  для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. таблицу) [38].

В нескольких РКИ было показано, что комбинированное использование антипсихотиков и антидепрессантов может редуцировать НС и депрессию у больных шизофренией без усиления экстрапирамидной симптоматики [48–53]. В 2016 г. Helfer и соавт. опубликовали систематический обзор и мета-анализ РКИ, оценивающих эффективность антидепрессантов, добавленных к антипсихотикам [54]. Несмотря на широкие критерии включения, авторы провели мета-анализ десяти РКИ (406 пациентов), в которых были представлены данные о влиянии антидепрессантов (флуоксетин, пароксетин, селегелин, циталопрам, ребоксетин, флувоксамин и миртазапин) у пациентов с ДНС. Авторы сравнивали эффективность по группам антидепрессантов и отдельно препараты. Статистическая значимость была достигнута для группы СИОЗС ( $n = 1057$ ,  $p = 0,006$ ) и миртазапина ( $n = 278$ ,  $p = 0,002$ ). Данные по отдельным препаратам были также статистически значимы по сравнению с антипсихотической монотерапией: селегелин ( $n = 116$ ,  $p = 0,03$ ), дулоксетин ( $n = 40$ ,  $p = 0,0001$ ), циталопрам ( $n = 369$ ,  $p = 0,003$ ), флувоксамин ( $n = 172$ ,  $p = 0,005$ ) и миртазапин ( $n = 210$ ,  $p = 0,0006$ ). В целом присоединение антидепрессантов показало дополнительную прибавку эффективности в отношении редуции ДНС, при этом размер эффекта был больше, чем при монотерапии АВП (0,58) (степень доказательности С1, уровень рекомендаций 3) [54].

В другом систематическом обзоре [40] было проанализировано 42 исследования ( $n = 1934$ , продолжительность  $10,1 \pm 8,1$  недели), в которых к антипсихотической терапии добавляли антидепрессанты. По результатам исследований аугментация имела больший эффект, чем плацебо в отношении уменьшения общего балла по шкале PANSS ( $p < 0,001$ ),

**Таблица.** Аугментация антипсихотической терапии (плацебо-контролируемые исследования)

Препарат, присоединяемый к антипсихотику	Исследование	Стандартизованная разница в средних (SMD)	Нижний показатель	Верхний показатель
СИОЗСН	Galling et al., 2018 [40]	-1,40	-2,44	-0,36
Антагонист 5-HT <sub>3</sub> рецепторов (гранисетрон, ондансетрон)	Kishi et al., 2016 [42]	-1,03	-1,70	-0,336
Ламотриджин	Premkumar, Pick, 2006 [43]	-0,73	-1,26	-0,20
Ингибитор ацетилхолинэстеразы (АХЭ) (ривастигмин, галантамин)	Singh et al., 2012 [47]	-0,17	-0,72	0,38
Тестостерон	Heringa et al., 2015 [46]	-0,51	-1,19	0,17
Миноциклин – не было разделения НС	Solmi et al., 2017 [45]	-0,59	-1,15	-0,03
Топирамат	Zheng et al., 2016 [41]	-0,58	-0,87	-0,29
Антипсихотики – частичные агонисты D <sub>2</sub> -рецепторов (арипипразол)	Galling et al., 2017 [39]	-0,36	-0,63	-0,07
Эстрогены	Heringa et al., 2015 [46]	-0,63	-0,97	-0,29
Любые антидепрессанты	Galling et al., 2018 [40]	-0,25	-0,44	-0,06
Модафинил	Andrade et al., 2015 [44]	-0,23	-0,44	-0,02
СИОЗС	Galling et al., 2018 [40]	-0,26	-0,50	0,02

обусловленный редукцией НС (в исследованиях НС не разделялись) ( $p = 0,010$ ). Интересно, что этот эффект отмечался только в отношении аугментации действия АПП ( $p = 0,019$ ), но не АВП ( $p = 0,144$ ).

Отдельно следует остановиться на попытках аугментации антипсихотической терапии (полных  $D_2$ -антагонистов) частичными агонистами  $D_2$ -рецепторов. В крупном мета-анализе были проанализированы четыре РКИ с присоединением арипипразола с целью аугментации терапии АПП, АВП и клозапина НС, которая не разделялась на выраженную или доминирующую. Значимый эффект наблюдался только при присоединении частичных агонистов  $D_2$ -рецепторов ( $n = 399$ ,  $p = 0,055$ ), при аугментации другими антипсихотиками эффекта не было (степень доказательности С1, уровень рекомендаций 4). Однако аугментация терапии НС частичными агонистами  $D_2$ -рецепторов нуждается в дальнейшей оценке в силу недостаточного количества высококачественных РКИ и мета-анализов [39].

Перспективные фармакологические вмешательства по воздействию на НС включают аугментацию антипсихотической терапии противовоспалительными средствами, например, миноциклином (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4) [45, 58, 59]. Стоит отметить, что в этих исследованиях не было строгого разделения НС, кроме того, часть исследований были открытыми и неконтролируемыми. В ряде исследований было показано, что НС без ухудшения позитивных симптомов редуцируют некоторые агонисты дофамина, такие как метилфенидат, амфетамин, лиздексамфетамин, модафинил и армодафинил [60].

## **Транскраниальная магнитная стимуляция и другие нелекарственные методы терапии при лечении первичной негативной симптоматики**

Мнения исследователей относительно эффективности высокочастотной ТМС при лечении НС различаются. Стоит отметить, что в исследованиях не проводился строгий контроль критериев включения пациентов и степень выраженности НС оценивалась по разным шкалам. В мета-анализе, проведенном в 2009 г., были изучены восемь РКИ, в которых применялась высокочастотная ТМС, сообщалось о величине эффекта 0,63 [61]. Однако в мультицентровом РКИ ( $n = 157$ ) с псевдоТМС-контролем, в которое были включены больные шизофренией с ДНС, не было обнаружено статистически значимого эффекта 3-недельного курса 10-Гц ТМС левой дорсо-латеральной префронтальной коры (ДЛПК) [62]. В новом мета-анализе РКИ 2018 г. величина эффекта высокочастотной ТМС по сравнению с псевдоТМС составила 0,64 ( $n = 827$ ) (степень доказательности F) [63].

Кроме ТМС в терапии первичных НС были использованы другие различные методики с привлечением животных, например, собак-поводырей, психообразование и терапия юмором, с отсутст-

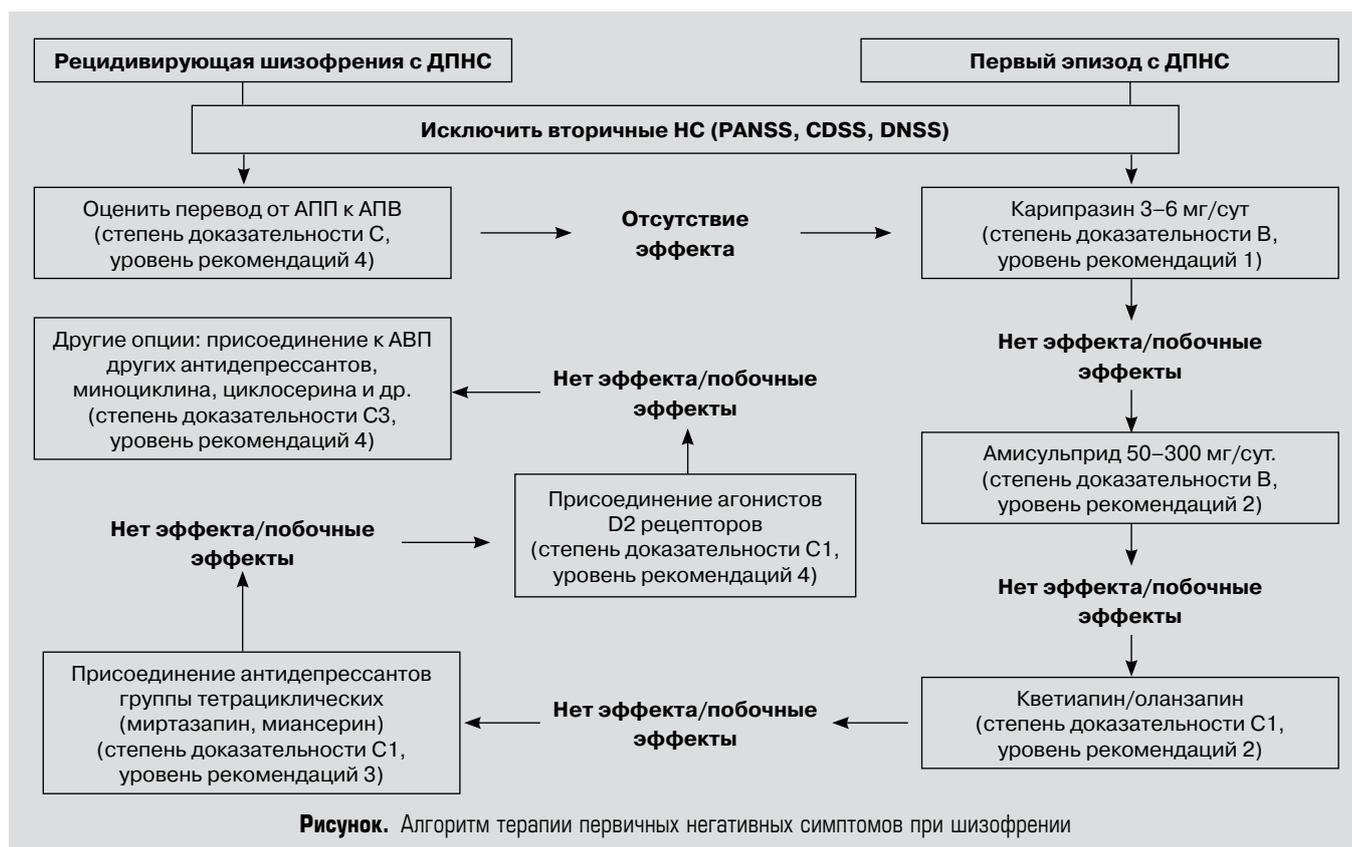
вием или незначительным эффектом [64, 65]. Еще одной экспериментальной методикой является повышение физической активности пациентов (физические упражнения, фитнес и др.), которая изучалась в 29 исследованиях ( $n = 1109$ ). Несмотря на уменьшение выраженности НС ( $p < 0,001$ ), методологические недостатки их проведения не позволяют сделать однозначный вывод, в частности, во многих исследованиях не были четко обозначены критерии включения, не исключались полностью вторичные НС, тип, частота и продолжительность физической нагрузки широко варьировались в зависимости от исследований. По-видимому, физическая активность помогает уменьшить НС, но соответствующие механизмы все еще не ясны [66, 67].

Помимо вышеперечисленных нелекарственных методов для коррекции первичных НС нередко использовалась психотерапия. Положительный эффект когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) при лечении вторичных НС (коморбидная депрессия, амотивационный синдром вследствие употребления ПАВ) был показан в нескольких открытых исследованиях и суммирован в мета-анализе [68]. Доказательные исследования эффективности КПТ при лечении первичных НС, особенно мотивационных аспектов, стали доступны лишь недавно, и их число ограничено [69]. Они включают в себя систематическое построение деятельности, тренировку навыков по таким темам, как снижение функционирования и самооценки, негативные ожидания, стигматизация и поведение в социальной жизни. Когнитивная реабилитация [70], по-видимому, также оказывает положительное влияние на НС в дополнение к улучшению когнитивных функций.

Опираясь на вышеизложенную информацию, мы предлагаем следующий алгоритм терапии первичных НС у пациентов с шизофренией (см. рисунок).

## **Алгоритм фармакотерапии первичных (доминирующих и персистирующих) негативных симптомов при шизофрении**

В диагностике НС при шизофрении следует использовать наиболее современную и валидизированную шкалу оценки НС BNSS [84, 85], кроме того, необходимо исключить вторичный характер НС [2]. Если у пациента диагностируется продуктивная симптоматика, то необходимо определить степень ее выраженности и усилить антипсихотическую терапию. Следует выяснить, не связаны ли НС с ЭПС или депрессией. С этой целью желателен использовать шкалы PANSS [86, 87], Калгари для оценки депрессии при шизофрении (CCSD) [88] и SAS [89] для оценки выраженности ЭПС (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4) [90]. После этого необходимо проверить соответствие НС критериям ДНС и персистирующих НС в случае их продолжительности более 6 месяцев [6, 7]. В дальнейшем терапевтическая тактика определяется длительностью заболевания. В случае хронического течения и применения АПП имеет смысл сначала



оценить эффективность перехода к АВП (степень доказательности С, уровень рекомендаций 4) [10, 26]. В случае неэффективности адекватного курса АВП в отношении НС дальнейшие терапевтические вмешательства проводят в соответствии с алгоритмом (см. рисунок). У пациентов с недавно установленным диагнозом шизофрении (3–5 лет) или первым (манифестным) эпизодом при наличии верифицированных доминирующих персистирующих НС (ДПНС) терапию сразу следует начинать с 3–6 мг/сут карипразина (степень доказательности В, уровень рекомендаций 1) [28, 29]. С учетом длительного периода полувыведения карипразина (1–3 недели) для достижения равновесной концентрации и оценки эффективности после увеличения дозировки требуется несколько недель. Если применение карипразина невозможно из-за низкой эффективности или побочных эффектов (бессонница, акатизия, головная боль и тревога), то следует рассмотреть возможность применения амисульприда в дозировке 50–300 мг/сут (степень доказательности В, уровень рекомендаций 2) [12]. В случае неэффективности карипразина и амисульприда можно попробовать курс терапии оланзапином или кветиапином (степень доказательности С1, уровень рекомендаций 2) [6, 31]. Если ДПНС сохраняются, то следует перейти к терапии четвертой линии: мirtазапин и миансерин (степень доказательности С1, уровень рекомендаций 3) [50, 54]. При неэффективности вышеуказанных мер следует начать терапию частичными агонистами D<sub>2</sub>-рецепторов (степень доказательности С1, уровень рекомендаций 4) [39]. Альтернативной возможностью на данном этапе бу-

дет присоединение антидепрессантов других групп и менее изученных средств аугментации (миноцилин, циклосерин и др.) (степень доказательности С3, уровень рекомендаций 4) [69]. Если НС сохраняются, следует приступить к проведению последовательных противорезистентных мероприятий, включающих ТМС (степень доказательности F).

## Заключение

С учетом неоднородности и многообразия клинических проявлений шизофрении подбор терапии НС должен быть в значительной степени индивидуализирован в соответствии с конкретными характеристиками пациента. Прежде всего, важно правильно дифференцировать первичные и вторичные НС. Терапия вторичных НС основывается, главным образом, на устранении их причин.

Вопрос оценки эффективности антидепрессантов при лечении коморбидной депрессии у пациентов с шизофренией представляет собой сложности, так как в большинстве проведенных исследований антидепрессанты добавлялись к текущей антипсихотической терапии. В целом СИОЗС считаются эффективными в лечении коморбидной депрессии при шизофрении [54, 73–75]. Несмотря на данные об эффективности комбинации оланзапина с флуоксетином при терапевтически резистентной депрессии [76], имеются лишь описания отдельных клинических случаев применения данной комбинации у больных шизофренией с сопутствующими обсессивно-компульсивными симптомами [77]. Атипичные антипсихотики, такие как амисульприд, арипипразол,

клозапин (при повышенном суицидальном, риске), оланзапин, кветиапин и луразидон также эффективны при лечении коморбидной депрессии [10, 26, 72]. Кроме того, появление вторичной НС может быть следствием побочных эффектов нейролептической терапии, в таком случае следует снизить дозировку препарата или заменить его препаратом, не вызывающим седации или ЭПС [78–82]. При злоупотреблении психоактивными веществами проводят любую терапию, ориентированную на лечение зависимости [75]. При социальной депривации как причине вторичных НС требуются социально-реабилитационные мероприятия, направленные на расширение возможностей для активизации пациентов и профилактику госпитализма [83].

Таким образом, несмотря на клиническую значимость и распространенность первичных НС у больных шизофренией, в литературе крайне мало данных РКИ для формирования практических рекомендаций с высокой степенью доказательности. Сделанные рекомендации основываются в основном на обзорах литературы и результатах небольших исследований. Вместе с тем, учитывая широкую распространенность и низкую выявляемость первичных НС и отсутствие эффективной терапии, от клинициста требуется своевременная правильная диагностика, незамедлительное вмешательство в соответствии с имеющимися рекомендациями и пристальное наблюдение за состоянием пациента в процессе проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Galderisi S, Bucci P, Mucci A. et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 147, No. 1. – P. 157–162.
- Kirkpatrick B. Developing Concepts in Negative Symptoms: Primary vs Secondary and Apathy vs Expression // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75. – P. 3–7.
- Strauss G.P., Horan W.P., Kirkpatrick B. et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: Avolition–apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome // *J Psychiatr Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 783–790.
- Millan M.J., Andrieux A., Bartzokis G. et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15. – P. 485–515.
- Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 1. – С. 2–15.
- Riedel M., Muller N., Strassnig M. et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms // *Eur Arch Psychiatry.* – 2005. – Vol. 255, No. 6. – P. 432–437.
- Mucci A., Merlotti E., Uçok A. et al. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases // *Schizophr Res.* – 2017. – Vol. 186. – P. 19–28.
- Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview // *J Clin Psychiatry.* – 2011. – Vol. 72. – P. 4–8.
- Solmi M., Murrin A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – P. 757–777.
- Leucht S., Corves C., Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 31–41.
- Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 14, No. 394. – P. 939–951.
- Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7, No. 1. – P. 15–S20.
- Kumar S., Chaudhury S. Efficacy of amisulpride and olanzapine for negative symptoms and cognitive impairments: an open-label clinical study // *Ind Psychiatry J.* – 2014. – Vol. 23, No. 1. – P. 27–35.
- Levine S.Z., Leucht S. Treatment response heterogeneity in the predominant negative symptoms of schizophrenia: analysis of amisulpride vs placebo in three clinical trials // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 156, No. 1. – P. 107–114.
- Möller H.J. Amisulpride: efficacy in the management of chronic patients with predominant negative symptoms of schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2001. – Vol. 251, No. 5. – P. 217–224.
- Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 268, No. 7. – P. 625–639.
- Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J. et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // *Br J Psychiatry.* – 1991. – Vol. 166, No. 1. – P. 68–72.
- Danion J.M., Rein W., Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride // *Am J Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156, No. 4. – P. 610–616.
- Loo H., Poirier-Littre M.F., Theron M. et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia // *Br J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 170. – P. 18–22.
- Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M. et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: Olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial // *Acta Psychiatr Scand.* – 2006. – Vol. 114, No. 5. – P. 319–327.
- Galderisi S, Bucci P, Mucci A. et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 147, No. 1. – P. 157–162.
- Kirkpatrick B. Developing Concepts in Negative Symptoms: Primary vs Secondary and Apathy vs Expression // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75. – P. 3–7.
- Strauss G.P., Horan W.P., Kirkpatrick B. et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: Avolition–apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome // *J Psychiatr Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 783–790.
- Millan M.J., Andrieux A., Bartzokis G. et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15. – P. 485–515.
- Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Razvitie kontseptsii, klassifikatsiya i klinicheskaya differentsiatsiya negativnykh simptomov pri shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* – 2020. – № 1. – S. 2–15.
- Riedel M., Muller N., Strassnig M. et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms // *Eur Arch Psychiatry.* – 2005. – Vol. 255, No. 6. – P. 432–437.
- Mucci A., Merlotti E., Uçok A. et al. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases // *Schizophr Res.* – 2017. – Vol. 186. – P. 19–28.
- Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview // *J Clin Psychiatry.* – 2011. – Vol. 72. – P. 4–8.
- Solmi M., Murrin A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – P. 757–777.
- Leucht S., Corves C., Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 31–41.
- Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 14, No. 394. – P. 939–951.
- Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7, No. 1. – P. 15–S20.
- Kumar S., Chaudhury S. Efficacy of amisulpride and olanzapine for negative symptoms and cognitive impairments: an open-label clinical study // *Ind Psychiatry J.* – 2014. – Vol. 23, No. 1. – P. 27–35.
- Levine S.Z., Leucht S. Treatment response heterogeneity in the predominant negative symptoms of schizophrenia: analysis of amisulpride vs placebo in three clinical trials // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 156, No. 1. – P. 107–114.
- Möller H.J. Amisulpride: efficacy in the management of chronic patients with predominant negative symptoms of schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2001. – Vol. 251, No. 5. – P. 217–224.
- Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 268, No. 7. – P. 625–639.
- Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J. et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // *Br J Psychiatry.* – 1991. – Vol. 166, No. 1. – P. 68–72.
- Danion J.M., Rein W., Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride // *Am J Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156, No. 4. – P. 610–616.
- Loo H., Poirier-Littre M.F., Theron M. et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia // *Br J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 170. – P. 18–22.
- Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M. et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: Olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial // *Acta Psychiatr Scand.* – 2006. – Vol. 114, No. 5. – P. 319–327.

21. Pani L., Gessa G. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 7. – P. 247–253.
22. Saletu B., Küfferle B., Grünberger J. et al. Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: Comparative trials with amisulpride and fluphenazine // *Neuropsychobiology*. – 1994. – Vol. 29, No. 3. – P. 125–135.
23. Speller J.C., Barnes T.R., Curson D.A. et al. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol // *Br J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 171. – P. 564–568.
24. Olié J.P., Spina E., Murray S. et al. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: Results of a 12-week, double-blind study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 21, No. 3. – P. 143–151.
25. Fusar-Poli P., Papanastasiou E., Stahl D. et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials // *Schizophr Bull*. – 2015. – Vol. 41, No. 4. – P. 892–899.
26. Leucht S., Arnter D., Engel R.R., Kissling W., Davis J.M. et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A metaanalysis of placebo-controlled trials // *Mol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 14, No. 4. – P. 429–447.
27. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, No. 2. – P. 152–163.
28. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, No. 10074. – P. 1103–1113.
29. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with // *J Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 6, No. 8. – P. 639–648.
30. Buchanan R.W., Panagides J., Zhao J. et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2012. – Vol. 32, No. 1. – P. 36–45.
31. Lindenmayer J.P., Khan A., Iskander A. et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68, No. 3. – P. 368–379.
32. Kinon B.J., Noordsy D.L., Liu-Seifert H., Gulliver A.H., Ascher-Svanum H., Kollack-Walker S. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 26, No. 5. – P. 453–461.
33. Sirota P., Pannet I., Koren A., Tchernichovsky E. Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia // *Hum Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 21, No. 4. – P. 227–234.
34. Alvarez E., Ciudad A., Olivares J.M., Bousoño M., Gómez J.C. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 26, No. 3. – P. 238–249.
35. Ciudad A., Olivares J.M., Bousoño M., Gómez J.C., Alvarez E. Improvement in social functioning in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms treated with olanzapine or risperidone in a 1 year randomized, open-label trial // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30, No. 8. – P. 1515–1522.
36. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Жигарева Н.П. Длительная терапия сертиндолом больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики // *Современная терапия психических расстройств*. – 2011. – Т. 2. – С. 17–26.
37. Riedel M., Muller N., Strassnig M. et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2005. – Vol. 255, No. 6. – P. 432–437.
38. Correll C.U., Rubio J.M., Inczedy-Farkas G., Birnbaum M.L., Kane J.M., Leucht S. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 74, No. 7. – P. 675–684.
39. Galling B., Roldán A., Hagi K. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis // *World Psychiatry*. – 2017. – Vol. 16, No. 1. – P. 77–89.
40. Galling B., Vernon J.A., Pagsberg A.K., Wadhwa A., Grudnikoff E., Seidman A.J., Tsoy-Podosenin M., Poyurovsky M., Kane J.M., Correll C.U. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Acta Psychiatr Scand*. – 2018. – Vol. 137, No. 3. – P. 187–205.
41. Zheng W., Xiang Y.-T., Xiang Y.-Q. et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Acta Psychiatr Scand*. – 2016. – Vol. 134, No. 5. – P. 385–398.
42. Kishi T., Mukai T., Matsuda Y., Iwata N. Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: meta-analysis and systematic review // *Neuromolecular Med*. – 2014. – Vol. 16, No. 1. – P. 61–69.
43. Premkumar T.S., Pick J. Lamotrigine for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2006. – Vol. 18, No. 4. – CD005962.
44. Andrade C., Kisely S., Monteiro I., Rao S. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Psychiatr Res*. – 2015. – Vol. 60. – P. 14–21.
45. Solmi M., Veronese N., Thapa N., et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of minocycline in schizophrenia // *CNS Spectr*. – 2017. – Vol. 22, No. 5. – P. 415–426.
21. Pani L., Gessa G. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 7. – P. 247–253.
22. Saletu B., Küfferle B., Grünberger J. et al. Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: Comparative trials with amisulpride and fluphenazine // *Neuropsychobiology*. – 1994. – Vol. 29, No. 3. – P. 125–135.
23. Speller J.C., Barnes T.R., Curson D.A. et al. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol // *Br J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 171. – P. 564–568.
24. Olié J.P., Spina E., Murray S. et al. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: Results of a 12-week, double-blind study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 21, No. 3. – P. 143–151.
25. Fusar-Poli P., Papanastasiou E., Stahl D. et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials // *Schizophr Bull*. – 2015. – Vol. 41, No. 4. – P. 892–899.
26. Leucht S., Arnter D., Engel R.R., Kissling W., Davis J.M. et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A metaanalysis of placebo-controlled trials // *Mol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 14, No. 4. – P. 429–447.
27. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, No. 2. – P. 152–163.
28. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, No. 10074. – P. 1103–1113.
29. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with // *J Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 6, No. 8. – P. 639–648.
30. Buchanan R.W., Panagides J., Zhao J. et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2012. – Vol. 32, No. 1. – P. 36–45.
31. Lindenmayer J.P., Khan A., Iskander A. et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68, No. 3. – P. 368–379.
32. Kinon B.J., Noordsy D.L., Liu-Seifert H., Gulliver A.H., Ascher-Svanum H., Kollack-Walker S. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 26, No. 5. – P. 453–461.
33. Sirota P., Pannet I., Koren A., Tchernichovsky E. Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia // *Hum Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 21, No. 4. – P. 227–234.
34. Alvarez E., Ciudad A., Olivares J.M., Bousoño M., Gómez J.C. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 26, No. 3. – P. 238–249.
35. Ciudad A., Olivares J.M., Bousoño M., Gómez J.C., Alvarez E. Improvement in social functioning in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms treated with olanzapine or risperidone in a 1 year randomized, open-label trial // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30, No. 8. – P. 1515–1522.
36. Mosolov S.N., Kapiletti S.G., Zhigareva N.P. Dlitel'naya terapiya sertindolom bol'nykh shizofreniei s preobladaniem negativnoi simptomatiki // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. – 2011. – Т. 2. – С. 17–26.
37. Riedel M., Muller N., Strassnig M. et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2005. – Vol. 255, No. 6. – P. 432–437.
38. Correll C.U., Rubio J.M., Inczedy-Farkas G., Birnbaum M.L., Kane J.M., Leucht S. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 74, No. 7. – P. 675–684.
39. Galling B., Roldán A., Hagi K. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis // *World Psychiatry*. – 2017. – Vol. 16, No. 1. – P. 77–89.
40. Galling B., Vernon J.A., Pagsberg A.K., Wadhwa A., Grudnikoff E., Seidman A.J., Tsoy-Podosenin M., Poyurovsky M., Kane J.M., Correll C.U. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Acta Psychiatr Scand*. – 2018. – Vol. 137, No. 3. – P. 187–205.
41. Zheng W., Xiang Y.-T., Xiang Y.-Q. et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Acta Psychiatr Scand*. – 2016. – Vol. 134, No. 5. – P. 385–398.
42. Kishi T., Mukai T., Matsuda Y., Iwata N. Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: meta-analysis and systematic review // *Neuromolecular Med*. – 2014. – Vol. 16, No. 1. – P. 61–69.
43. Premkumar T.S., Pick J. Lamotrigine for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2006. – Vol. 18, No. 4. – CD005962.
44. Andrade C., Kisely S., Monteiro I., Rao S. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Psychiatr Res*. – 2015. – Vol. 60. – P. 14–21.
45. Solmi M., Veronese N., Thapa N., et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of minocycline in schizophrenia // *CNS Spectr*. – 2017. – Vol. 22, No. 5. – P. 415–426.

46. Heringa S.M., Begemann M.J.H., Goverde A.J., Sommer I.E.C. Sex hormones and oxytocin augmentation strategies in schizophrenia: A quantitative review // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 168, No. 3. – P. 603–613.
47. Singh J., Kour K., Jayaram M.B. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 1. – CDO07967.
48. Silver H., Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study // *Biol Psychiatry.* – 1992. – Vol. 31. – P. 698–704.
49. Spina E., De Domenico P., Ruello C. et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 9. – P. 281–285.
50. Goff D.C., Midha K.K., Sarid-Segal O. et al. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology.* – 1995. – Vol. 117. – P. 417–423.
51. Salokangas R.K., Saarijärvi S., Taiminen T. et al. Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: A double-blind placebo-controlled study // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 94. – P. 175–180.
52. Taiminen T.J., Syvälahti E., Saarijärvi S. et al. Citalopram as an adjuvant in schizophrenia: further evidence for a serotonergic dimension in schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 31–35.
53. Jockers-Scherübl M.C., Bauer A., Godemann F. et al. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 27–31.
54. Helfer B., Samara M.T., Huhn M. et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173, No. 9. – P. 876–886.
55. Singh S.P., Singh V., Kar N. et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 197, No. 3. – P. 174–179.
56. Chang J.S., Ahn Y.M., Park H.J. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 369, No. 5. – P. 720–731.
57. Muscatello M.R.A., Bruno A., Pandolfo G. et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127. – P. 93–99.
58. Arango C., Garibaldi G., Marder S.R. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: A review of clinical trials // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 150. – P. 346–352.
59. Deakin B., Suckling J., Barnes T.R.E. et al. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Psychiatry.* – 2018. – Vol. 5, No. 11. – P. 885–894.
60. Aleman A., Lincoln T.M., Bruggeman R. et al. Treatment of negative symptoms: where do we stand, and where do we go? // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 186. – P. 55–62.
61. Dlabac-de Lange J., Knegtering R., Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 411–418.
62. Wobrock T., Guse B., Cordes J. et al. Left prefrontal high-frequency rTMS for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicentre trial // *Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 77, No. 11. – P. 979–988.
63. Aleman A., Enriquez-Geppert S., Knegtering H. et al. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2018. – Vol. 89. – P. 111–118.
64. Hawkins E.L., Hawkins R.D., Dennis M. et al. Animal-assisted therapy for schizophrenia and related disorders: A systematic review // *J Psychiatr Res.* – 2019. – Vol. 115. – P. 51–60.
65. Cai C., Yu L., Rong L. et al. Effectiveness of humor intervention for patients with schizophrenia: A randomized controlled trial // *J Psychiatr Res.* – 2014. – Vol. 59, No. 3. – P. 174–178.
66. Dauwan M., Begemann M.J., Heringa S.M. et al. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42, No. 3. – P. 588–599.
67. Maurus I., Hasan A., Röh A. et al. Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2019. – Vol. 269, No. 5. – P. 499–515.
68. Lutgens D., Garipey G., Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 210, No. 5. – P. 324–332.
69. Klingberg S., Wölwer W., Engel C. et al. Negative Symptoms of Schizophrenia as Primary Target of Cognitive Behavioral Therapy: Results of the Randomized Clinical TONES Study // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – P. 98–100.
70. Cella M., Wykes T. The nuts and bolts of Cognitive Remediation: Exploring how different training components relate to cognitive and functional gains // *Schizophr Res.* – 2019. – Vol. 203. – P. 12–16.
71. Bandelow B., Zohar J., Kasper S. et al. How to grade categories of evidence // *World J Biol Psychiatry.* – 2008. – Vol. 9, No. 4. – P. 242–247.
72. Nasrallah H.A., Cucchiari J.B., Mao Y. et al. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies // *CNS Spectr.* – 2015. – Vol. 20, No. 2. – P. 140–147.
46. Heringa S.M., Begemann M.J.H., Goverde A.J., Sommer I.E.C. Sex hormones and oxytocin augmentation strategies in schizophrenia: A quantitative review // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 168, No. 3. – P. 603–613.
47. Singh J., Kour K., Jayaram M.B. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 1. – CDO07967.
48. Silver H., Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study // *Biol Psychiatry.* – 1992. – Vol. 31. – P. 698–704.
49. Spina E., De Domenico P., Ruello C. et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 9. – P. 281–285.
50. Goff D.C., Midha K.K., Sarid-Segal O. et al. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology.* – 1995. – Vol. 117. – P. 417–423.
51. Salokangas R.K., Saarijärvi S., Taiminen T. et al. Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: A double-blind placebo-controlled study // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 94. – P. 175–180.
52. Taiminen T.J., Syvälahti E., Saarijärvi S. et al. Citalopram as an adjuvant in schizophrenia: further evidence for a serotonergic dimension in schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 31–35.
53. Jockers-Scherübl M.C., Bauer A., Godemann F. et al. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 27–31.
54. Helfer B., Samara M.T., Huhn M. et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173, No. 9. – P. 876–886.
55. Singh S.P., Singh V., Kar N. et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 197, No. 3. – P. 174–179.
56. Chang J.S., Ahn Y.M., Park H.J. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 369, No. 5. – P. 720–731.
57. Muscatello M.R.A., Bruno A., Pandolfo G. et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127. – P. 93–99.
58. Arango C., Garibaldi G., Marder S.R. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: A review of clinical trials // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 150. – P. 346–352.
59. Deakin B., Suckling J., Barnes T.R.E. et al. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Psychiatry.* – 2018. – Vol. 5, No. 11. – P. 885–894.
60. Aleman A., Lincoln T.M., Bruggeman R. et al. Treatment of negative symptoms: where do we stand, and where do we go? // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 186. – P. 55–62.
61. Dlabac-de Lange J., Knegtering R., Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 411–418.
62. Wobrock T., Guse B., Cordes J. et al. Left prefrontal high-frequency rTMS for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicentre trial // *Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 77, No. 11. – P. 979–988.
63. Aleman A., Enriquez-Geppert S., Knegtering H. et al. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2018. – Vol. 89. – P. 111–118.
64. Hawkins E.L., Hawkins R.D., Dennis M. et al. Animal-assisted therapy for schizophrenia and related disorders: A systematic review // *J Psychiatr Res.* – 2019. – Vol. 115. – P. 51–60.
65. Cai C., Yu L., Rong L. et al. Effectiveness of humor intervention for patients with schizophrenia: A randomized controlled trial // *J Psychiatr Res.* – 2014. – Vol. 59, No. 3. – P. 174–178.
66. Dauwan M., Begemann M.J., Heringa S.M. et al. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42, No. 3. – P. 588–599.
67. Maurus I., Hasan A., Röh A. et al. Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2019. – Vol. 269, No. 5. – P. 499–515.
68. Lutgens D., Garipey G., Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 210, No. 5. – P. 324–332.
69. Klingberg S., Wölwer W., Engel C. et al. Negative Symptoms of Schizophrenia as Primary Target of Cognitive Behavioral Therapy: Results of the Randomized Clinical TONES Study // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – P. 98–100.
70. Cella M., Wykes T. The nuts and bolts of Cognitive Remediation: Exploring how different training components relate to cognitive and functional gains // *Schizophr Res.* – 2019. – Vol. 203. – P. 12–16.
71. Bandelow B., Zohar J., Kasper S. et al. How to grade categories of evidence // *World J Biol Psychiatry.* – 2008. – Vol. 9, No. 4. – P. 242–247.
72. Nasrallah H.A., Cucchiari J.B., Mao Y. et al. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies // *CNS Spectr.* – 2015. – Vol. 20, No. 2. – P. 140–147.

73. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, No. 9. – P. 1379–1389.
74. Siris S.G. Suicide and schizophrenia // *J Psychopharmacol*. – 2001. – Vol. 15, No. 2. – P. 127–135.
75. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation // *World J Biol Psychiatry*. – 2015. – Vol. 16, No. 3. – P. 142–170.
76. Luan S., Wan H., Wang S., Li H., Zhang B. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017. – Vol. 13. – P. 609–620.
77. Figueiredo T., Segenreich D., Mattos P. Fluoxetine Adjunctive Therapy for Obsessive-Compulsive Symptoms Associated With Olanzapine in Schizophrenic Patients // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 36, No. 4. – P. 389–391.
78. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13, No. 5. – P. 318–378.
79. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996. – 242 с.
80. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
81. Dilsaver S.C., Coffman J.A. Cholinergic hypothesis of depression: a reappraisal // *J Clin Psychopharmacol*. – 1989. – Vol. 9. – P. 173–179.
82. Bermanzohn P.C., Siris S.G. Akinesia: a syndrome common to parkinsonism, retarded depression, and negative symptoms of schizophrenia // *Compr Psychiatry*. – 1992. – Vol. 33, No. 4. – P. 221–232.
83. Bischof M., Kaiser S. Negativsymptome – Diagnostik und Therapie // *InFo Neurol Psychiatr*. – 2016. – Vol. 14.
84. Kirkpatrick B., Strauss G.P., Nguyen L. et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties // *Schizophr Bull*. – 2011. – Vol. 37, No. 2. – P. 300–305.
85. Mucci A., Vignapiano A., Bitter I. et al. A large European, multicenter, multinational validation study of the Brief Negative Symptom Scale // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2019. – Vol. 29, No. 8. – P. 947–959.
86. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1987. – Vol. 13, No. 2. – P. 261–276.
87. Ivanova E., Khan A., Liharska L. et al. Validation of the Russian Version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-Ru) and Normative Data // *Innov Clin Neurosci*. – 2018. – Vol. 15, No. 9. – P. 32–48.
88. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics // *Schizophr Res*. – 1990. – Vol. 3, No. 4. – P. 247–251.
89. Hawley C.J., Finberg N., Roberts A.G. et al. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: training guide // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. – 2003. – Vol. 7. – P. 249–257.
90. Lako I.M., Bruggeman R., Kneegtering H. et al. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 140, No. 1. – P. 38–47.

## Algorithm for the Treatment of Primary Negative Symptoms in Schizophrenia

S.N. Mosolov, P.A. Yaltonskaya

*Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of the FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Addiction named after V.P. Serbskiy" Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia*

### SUMMARY:

This article provides a brief overview of relevant literature data (systematic reviews, meta-analysis), as well as the treatment algorithm of primary dominant negative symptoms in schizophrenia, based on evidences from randomized controlled trials. Psychopharmacotherapy of primary negative symptoms is described in detail, including the group of drugs used, the first-choice therapy, the next steps in case of its inefficiency, and possible methods of treatment of resistant cases.

**KEY WORDS:** treatment algorithm, primary negative symptoms, schizophrenia

**CONTACT:** profmosolov@mail.ru

**CITATION:** Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Algorithm for the Treatment of Primary Negative Symptoms in Schizophrenia // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv*. – 2020. – No. 2. – P. 2–10. –

DOI: 0.21265/PSYPH.2020.26.17.001