

# Клиническая эффективность монотерапии Лurasидоном у пациентов с острым эпизодом шизофрении и сопутствующими симптомами депрессии

Clinical effectiveness of Lurasidone monotherapy in patients with acute episodes of schizophrenia and associated symptoms of depression

doi: 10.17816/CP172

Оригинальное исследование

**Aleksandr Reznik<sup>1,2,3</sup>, Timur Syunyakov<sup>1,4</sup>, Inessa Akhmerova<sup>5,6</sup>, Daniil Butylin<sup>7,8</sup>, Anastasia Vasilenko<sup>9</sup>, Anton Gvozdetskiy<sup>10</sup>, Tagir Gizatullin<sup>5,6</sup>, Galina Gilmanshina<sup>5</sup>, Egor Golosov<sup>11</sup>, Sergey Kolchev<sup>10</sup>, Lidiya Linova<sup>11</sup>, Daniil Miron<sup>8</sup>, Aleksandr Mudrak<sup>1</sup>, Igor Oleichik<sup>12</sup>, Stepan Sizov<sup>12</sup>, Elena Tarakanova<sup>13</sup>, Olga Chesnokova<sup>7,8</sup>**

<sup>1</sup> Mental-health Clinic No. 1 named after N.A. Alexeev of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Moscow Regional Psychiatric Hospital No. 5, Khotkovo, Russia

<sup>4</sup> Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Republican Clinical Psychiatric Hospital of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

<sup>6</sup> Bashkir State University, Ufa, Russia

<sup>7</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>8</sup> City Psychiatric Hospital No. 6 (a hospital with a dispensary), St. Petersburg, Russia

<sup>9</sup> Medical Center "Moy Doctor", Stavropol, Russia

<sup>10</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>11</sup> Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kaschenko, St. Petersburg, Russia

<sup>12</sup> Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

<sup>13</sup> Volgograd Medical State University, Volgograd, Russia

**Александр Резник<sup>1,2,3</sup>, Тимур Сюняков<sup>1,4</sup>, Инесса Ахмерова<sup>5,6</sup>, Даниил Бутылин<sup>7,8</sup>, Анастасия Василенко<sup>9</sup>, Антон Гвоздецкий<sup>10</sup>, Тагир Гизатуллин<sup>5,6</sup>, Галина Гильмашина<sup>5</sup>, Егор Голосов<sup>11</sup>, Сергей Колчев<sup>10</sup>, Лидия Линова<sup>11</sup>, Даниил Мирон<sup>8</sup>, Александр Мудрак<sup>1</sup>, Игорь Олейчик<sup>12</sup>, Степан Сизов<sup>12</sup>, Елена Тараканова<sup>13</sup>, Ольга Чеснокова<sup>7,8</sup>**

<sup>1</sup> ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ Московской области «Психиатрическая больница № 5», Хотьково, Россия

<sup>4</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ Республики Башкортостан «Республиканская клиническая психиатрическая больница», Уфа, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Уфа, Россия

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>8</sup> СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)», Санкт-Петербург, Россия

<sup>9</sup> ООО Медицинский центр «Мой Доктор», Ставрополь, Россия

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>11</sup> СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 имени П.П. Кащенко», Санкт-Петербург, Россия

<sup>12</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия

## ABSTRACT

**AIM:** We endeavored to evaluate the efficacy of Lurasidone at doses of 40–160 mg per day on symptoms of schizophrenia associated with symptoms of depression in real clinical practice in a Russian patient population.

**METHODS:** One hundred sixty eight patients aged 18–65 years old, who at the time of the start of the observation were being treated in a hospital or day hospital due to an exacerbation of paranoid schizophrenia accompanied by symptoms of depression, were prescribed lurasidone. Treatment with lurasidone and other concomitant drugs, their prescription, withdrawal, selection, and dose modifications were determined based on the indications for the use of those drugs and the recommended doses in the instructions, clinical need, and patient interests, rather than by the goals of the study. During the observation period, the severity of depressive symptoms according to the Calgary Depression Scale (CDSS) and that of psychotic symptoms according to the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) were assessed six times (before the start of treatment and then on the 4<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 28<sup>th</sup>, and 42<sup>nd</sup> days).

**RESULTS:** A statistically significant reduction in the severity of the symptoms was observed with the use of lurasidone in doses ranging from 40 mg to 160 mg per day. The fastest and most significant ( $p < 0.001$ ) reductions in the total PANSS and CDSS scores were observed with lurasidone 120 mg. A somewhat lower efficacy of lurasidone was observed at a dose of 160 mg. The largest reductions in the total PANSS and CDSS scores with lurasidone 120 mg were associated with the highest survival rate and the longest median time from treatment initiation to discontinuation or follow-up. The most commonly reported side effects with lurasidone in this study (nausea, akathisia, tremor and drowsiness) were consistent with the known safety profile of the drug. Adverse events in most cases were assessed as mild, or occasionally moderate.

**CONCLUSION:** A six-week prospective observational study of the real-world clinical effectiveness of lurasidone in doses ranging from 40 mg to 160 mg per day established statistically and clinically significant improvements in both psychotic and depressive symptoms in patients with acute exacerbation of schizophrenia and associated symptoms of depression.

## АННОТАЦИЯ

**ЦЕЛЬ:** Оценка клинического эффекта луразидона в дозах от 40 до 160 мг/день в отношении симптомов шизофрении, сочетающихся с симптомами депрессии, в условиях реальной клинической практики в популяции пациентов РФ.

**МЕТОДЫ:** Включены 168 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, которые на момент начала наблюдения получали лечение в стационаре или дневном стационаре в связи с обострением параноидной шизофрении, сопровождавшимся симптомами депрессии. Лечение луразидоном и другими сопутствующими препаратами, их назначение, отмена, выбор и изменение дозы определялись показаниями к применению этих препаратов и рекомендованными в инструкциях дозами, клинической необходимостью и интересами пациентов, а не целями исследования. В период наблюдения шесть раз (до начала лечения и далее на 4, 7, 14, 28 и 42-й день) проводилась оценка выраженности депрессивной симптоматики по шкале депрессии Калгари у больных шизофренией (CDSS) и психотической симптоматики по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS).

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Улучшение со статистически значимым уменьшением выраженности симптомов прослеживалось при использовании луразидона в дозах от 40 до 160 мг в сутки. Самое быстрое и значимое ( $p < 0,001$ ) снижение общего балла PANSS и суммарного балла CDSS отмечено при использовании луразидона в дозе 120 мг. Несколько меньшая эффективность препарата отмечалась в дозе 160 мг. Максимальное снижение общего балла PANSS и суммарного балла CDSS при назначении луразидона в дозе 120 мг сочеталось с наибольшим средним временем от момента начала лечения до его прекращения или остановки наблюдения за пациентом.

Побочные эффекты, наиболее часто возникавшие при приеме лurasидона в этом исследовании (тошнота, акатизия, тремор и сонливость), соответствовали известному профилю безопасности препарата. Нежелательные явления в большинстве случаев оценивались как легкие, изредка — как умеренные.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** В 6-недельном наблюдательном проспективном исследовании клинической эффективности в отношении острых симптомов шизофрении, сочетающихся с симптомами депрессии, в условиях реальной клинической практики лurasидон в гибких дозах от 40 до 160 мг в сутки обеспечивал статистически значимое и клинически существенное улучшение как психотических симптомов, так и симптомов депрессии. Лurasидон хорошо переносился, мало влиял на массу тела, метаболические параметры и неврологический статус пациентов.

**Keywords:** *lurasidone; schizophrenia; depression; exacerbation of schizophrenia; second-generation antipsychotic; psychopharmacotherapy*

**Ключевые слова:** *лurasидон; шизофрения; депрессия; обострение шизофрении; антипсихотик второго поколения; психофармакотерапия*

## ВВЕДЕНИЕ

У значительной части больных шизофренией проявляются депрессивные симптомы [1–5]. Если в постпсихотическом периоде депрессия обнаруживается примерно у 20% больных шизофренией, то в моменты обострений ее частота возрастает до 60%. При учете анамнестических данных, особенно инициально-го этапа, встречаемость депрессии достигает 80% [6]. Депрессия теперь считается частью основной симптоматики шизофрении, добавляется в качестве одного из признаков при диагностике расстройств шизофренического спектра [5–7]. Как оказалось, этому не противоречит традиционная дихотомия аффективных расстройств и шизофрении. Внедрение в практику промежуточной диагностической категории — шизоаффективного психоза — формирует концепцию широкого спектра промежуточных фенотипов с разной представленностью психотических и аффективных нарушений или многомерного феноменологического континуума от условно чистой шизофрении к такому же чистому биполярному расстройству [8–10]. Проблемным остается только выделение ключевых признаков, позволяющих отличить смежные формы психотических и аффективных расстройств. Например, симптомы депрессии у больных шизофренией ассоциированы с когнитивными нарушениями, и в реальной клинической практике их трудно отличить от типичных негативных симптомов шизофрении. Дифференциальный диагноз затрудняется тем, что признаки малообратимой негативной симптоматики могут быть схожи с признаками депрессии, даже

в случаях несомненной и давно установленной шизофрении [1, 5, 11, 12]. Дифференцировка аффективной патологии от негативной симптоматики шизофрении затруднена в отношении таких нарушений, как ангедония, психическая анестезия и эмоциональное безразличие; потеря мотивации, анергия, уплощенный аффект, социальная отгороженность, идеаторная заторможенность и обеднение мышления [1, 6, 11, 13]. Подчас весьма сложно сразу отличить признаки депрессии и кататонии [14, 15]. Более того, тяжелая депрессия также может сочетаться с выраженными позитивными симптомами психотического регистра — бредом, галлюцинациями и концептуальной дезорганизацией [1]. Но даже в тех случаях, когда симптомы депрессии оказываются очевидными проявлениями не вызывающей сомнения шизофрении, остается проблемной квалификация их роли в структурном оформлении психопатологического синдрома и определение их влияния на течение болезни, их значимости в качестве мишени терапии и прогноз осложнений такого дополнительного назначения [13, 16].

Лечение депрессии при шизофрении обычно заключается в применении разных комбинаций антипсихотиков, нормотимиков и антидепрессантов [13, 16–22]. Такой комбинированный подход дает как желаемые, так и нежелательные эффекты [19, 22]. Тяжесть депрессивной и психотической симптоматики и их сочетание друг с другом у пациентов с шизофренией определяют актуальность поиска лекарств, эффективно корректирующих как депрессивную симптоматику, так и позитивные и негативные

симптомы, создавая при этом минимальный риск осложнений. В этом отношении перспективным становится применение лекарств, имеющих свойства антипсихотика и антидепрессанта за счет поливалентности нейрхимической активности [4, 13, 21, 23]. К таким препаратам относится луразидон (Латуда®), обладающий одновременно селективностью и высоким сродством к D<sub>2</sub>-подтипу дофаминовых рецепторов [24–26], парциальным агонизмом к 5-HT<sub>1A</sub>-подтипу, антагонизмом к 5-HT<sub>2A</sub>-подтипу и антагонизмом к 5-HT<sub>7</sub>-подтипу серотониновых рецепторов [24, 27], избирательным антагонизмом к α<sub>2C</sub>-подтипу адренорецепторов префронтальной коры [27]. Сильный избирательный антагонизм к D<sub>2</sub>-рецептору обеспечивает надежное антипсихотическое действие с минимальным вовлечением дофаминовой трансмиссии в префронтальной коре и связанным с ним влиянием на когнитивные функции, в то время как сложное влияние на серотонинергическую систему обеспечивает гораздо более разнообразные клинические эффекты препарата. Так, парциальный агонизм к 5-HT<sub>1A</sub> и блокада 5-HT<sub>2A</sub> повышают уровень дофамина в префронтальной коре и тем самым способствуют уменьшению когнитивных и негативных нарушений, присущих шизофрении, а также нормализуют уровень дофамина в нигростриальном и тубероинфундибулярном пути, что снижает риск экстрапирамидной симптоматики и нейролептической депрессии [25, 28], а частота гиперпролактинемии сопоставима с плацебо [29]. Блокада 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов обеспечивает луразидону антидепрессивный и анксиолитический эффект, способность восстанавливать циркадные ритмы и качество сна, улучшать память, концентрацию внимания и регулировать когнитивные процессы, уменьшать болевую чувствительность и даже вносить вклад в основное антипсихотическое действие [27, 28]. Блокирование пресинаптических и ауторегуляторных α<sub>2C</sub>-адренорецепторов влечет увеличенное высвобождение норадреналина и тем самым способствует общему антидепрессивному эффекту луразидона [27]. Ко всему этому следует добавить низкое или очень низкое связывание луразидона с такими нежелательными рецепторными мишенями, как M-холинергические, α<sub>1</sub>-адренорецепторы, 5-HT<sub>2C</sub>-серотониновые, H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы. Поэтому при использовании луразидона редко

возникают или почти не встречаются такие нежелательные явления (НЯ), как парез аккомодации, задержка мочи, когнитивные и мнестические нарушения, тахикардия и ортостатическая гипотензия, увеличение интервала QT, метаболические нарушения, сонливость, повышение аппетита и увеличение массы тела [24, 25, 27–29]. Более того, у пациентов, ранее получавших лечение другими антипсихотиками второго поколения, в течение года после перевода на терапию луразидоном отмечалось наиболее заметное снижение массы тела [30, 31]. После перевода на лечение луразидоном в целом отмечена положительная динамика показателей массы тела, метаболизма и уровня пролактина. Препарат характеризуется очень низкой вероятностью межлекарственных взаимодействий [32]. По совокупности своих характеристик луразидон относится к числу наиболее хорошо переносимых антипсихотиков. Его применение показано при наличии различных сопутствующих заболеваний. Он является препаратом выбора у пациентов с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистым риском [32].

Способность луразидона купировать обострение психотической симптоматики доказана в повторных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), по своей эффективности он примерно соответствует другим антипсихотикам второго поколения [29, 33–36]. При этом быстрее всего удастся получить снижение баллов PANSS-факторов (Positive and Negative Syndrome Scale — шкала оценки позитивных и негативных симптомов) С. Мардера [37] позитивной симптоматики и возбуждения/агрессии. Однако значительное улучшение регистрируется и во всех других PANSS-кластерах, в том числе в показателях тревоги/депрессии, а также когнитивных нарушений/дезорганизации [38]. Достигается улучшение в степени осознания болезни и уровня комплаенса [39]. Эффективность препарата в устранении симптомов депрессии подтверждалась и с помощью шкал MADRS (Montgomery — Asberg Depression Rating Scale — шкала Монтомгери — Асберга для оценки депрессии) [35] и HDRS-21 (Hamilton Depression Rating Scale — шкала Гамильтона для оценки депрессии, состоящая из 21 пункта) [40]. Применение луразидона показывает антидепрессивный эффект и в процессе длительной противорецидивной терапии [36]. Пациенты, принимающие луразидон, демонстрируют более

высокий уровень комплаенса, а также реже самостоятельно прекращают лечение в сравнении с пациентами, которые получают другие атипичные антипсихотики [32, 41]. Исследования также показали, что луразидон эффективен при острой биполярной депрессии как в виде монотерапии [42], так и в сочетании с нормотимиками [43]. В этих же исследованиях отмечалось не только уменьшение выраженности симптомов депрессии и тревоги, но также улучшение когнитивного функционирования и повышение общего качества жизни. Важно, что в процессе лечения биполярной депрессии частота инверсии аффективной фазы оказалась сопоставимой с плацебо, что делает использование луразидона перспективным подходом в терапии биполярных аффективных расстройств [42, 43]. В совокупном анализе РКИ установлено превосходство луразидона над плацебо в отношении влияния на депрессивную симптоматику при лечении обострения шизофрении. Причем антидепрессивный эффект имеет самостоятельный характер, независимый от антипсихотического действия [35, 40, 44]. Имеющиеся данные стали основанием для включения луразидона в алгоритм лечения депрессии при шизофрении [44]. Таким образом, широкий спектр недофаминовой рецепторной активности, предопределяющей антидепрессивные, антинегативные и прокогнитивные эффекты, позволяет рассматривать луразидон в качестве альтернативы привычной линии, когда больным шизофренией с симптомами депрессии к основному антипсихотику добавляют антидепрессант. Однако эффективность луразидона при лечении обострений шизофрении, сочетающих в себе психотическую и депрессивную симптоматику, нуждается в дополнительной проверке.

Целью исследования была определена оценка клинического эффекта луразидона в дозах от 40 до 160 мг/день в отношении симптомов шизофрении, сочетающихся с симптомами депрессии, в условиях реальной клинической практики в популяции пациентов РФ.

В задачи наблюдательной программы входило:

- проследить общую динамику симптомов обострения шизофрении, сопровождающегося депрессивными проявлениями, в том числе при помощи шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS);

- выявить динамику (редукцию) депрессивных нарушений по шкале Калгари для оценки депрессии при шизофрении (CDSS);
- оценить переносимость луразидона.

Основным показателем эффективности в наблюдательной программе было принято уменьшение проявлений депрессии, выраженное в уменьшении не менее чем на 1,3 балла по шкале CDSS, что согласуется с вычисленным для нее минимальным клинически значимым отличием (Minimum Clinically Important Difference — MCID) [45]. Дополнительным показателем эффективности служило статистически значимое снижение выраженности обострения шизофрении, которое получалось при анализе динамики значений подшкал позитивных и негативных симптомов, субшкалы общей психопатологии PANSS и суммарного балла PANSS.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Обсервационное (наблюдательное) когортное проспективное исследование динамики обострений шизофрении, протекающих с сочетанием психотических и депрессивных симптомов, проведено на базе специализированных научно-исследовательских и лечебных учреждений России: в Научном центре психического здоровья и Психиатрической клинической больнице № 1 имени Н.А. Алексеева (Москва), в Психиатрической больнице № 1 имени П.П. Кащенко, Городской психиатрической больнице № 3 имени И.И. Скворцова-Степанова и в Городской психиатрической больнице № 6 (Санкт-Петербург), в Республиканской клинической психиатрической больнице Республики Башкортостан (Уфа), в Ставропольской краевой клинической психиатрической больнице № 1 (Ставрополь), в Волгоградской областной психиатрической больнице (Волгоград). В настоящем исследовании выборка сформирована из мужчин и женщин с подтвержденным диагнозом шизофрении (согласно DSM-V-TR — Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> ed.) и сопутствующими депрессивными симптомами, которым был показан в качестве варианта терапии прием луразидона в дозе от 40 до 160 мг/день.

### Критерии включения в наблюдательное исследование:

- письменное информированное согласие пациента на сбор социально-демографических и медицинских данных и ответы на вопросы

психометрических шкал, а также на обработку обезличенных персональных социально-демографических и медицинских данных;

- диагностированная согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) параноидная шизофрения (F20), в том числе:
- F20.00 — непрерывное течение;
- F20.01 — эпизодическое течение с нарастающим дефектом;
- F20.02 — эпизодическое течение со стабильным дефектом;
- F20.03 — эпизодическое ремиттирующее (рекуррентное) течение;
- F20.09 — период наблюдения менее года;
- наличие обострения шизофрении, которое стало причиной изменения организационной формы оказания психиатрической помощи (лечения в психиатрическом или дневном стационаре) с необходимостью смены антипсихотической терапии и назначением антипсихотиков второго поколения и проявлялось, наряду с психотическими симптомами, появлением или усилением симптомов депрессии, вариантом лечения которых, по мнению врача, было назначение антипсихотиков с антидепрессивным эффектом;
- умеренная или выраженная тяжесть обострения, при котором суммарный балл PANSS был не менее 70, а суммарный балл CDSS — не менее 6;
- назначение лечащим врачом луразидона (решение врача о применении данного препарата не было обусловлено дизайном программы и принималось независимо от целей настоящего исследования);
- возраст пациента (пациентки) от 18 до 65 лет (включительно).

#### Критерии невключения:

- отказ пациентов от участия в наблюдении и обследовании с помощью психометрических шкал;
- участие пациентов в любом другом клиническом или наблюдательном исследовании эффективности лекарственных средств;
- противопоказания к назначению луразидона, которые определялись лечащим врачом на основании клинической картины болезни, имеющихся сопутствующих заболеваний и других индивидуальных рисков, а также противопоказаний,

указанных в утвержденной Минздравом РФ инструкции по применению луразидона.

Все пациенты получали терапию луразидоном исходя из клинической необходимости и согласно действующим в РФ клиническим рекомендациям. Режим лечения луразидоном предполагал возможность однократного и двукратного перорального приема препарата. Поскольку наблюдавшиеся пациенты имели индивидуально выраженную симптоматику, течение и анамнез шизофрении, допускался прием сопутствующей терапии (нормотимиков, транквилизаторов и других препаратов с преимущественно седативным действием, корректоров побочных неврологических симптомов), которая назначалась лечащим врачом по показаниям в связи с имеющимися аффективными колебаниями, тревогой или побочными эффектами психофармакотерапии. Лечение луразидоном и другими сопутствующими препаратами, их назначение, отмена, выбор и изменение дозы определялись показаниями к применению этих препаратов и рекомендованными в инструкциях дозами, клинической необходимостью и интересами пациентов, а не целями исследования.

Преждевременное выбывание из наблюдения происходило после прекращения лечения луразидоном по любой причине, например, если, по мнению врача, возникала необходимость смены антипсихотика, назначения второго антипсихотика с выраженным избирательным антипсихотическим действием, в случаях недостаточного положительного влияния луразидона на симптомы депрессии и видимой необходимости назначения антидепрессанта, а также в любом другом случае, когда решение о прекращении наблюдения принималось лечащим врачом или пациентом в интересах последнего.

Настоящее исследование (включая сбор необходимых данных и их анализ) проводилось с декабря 2020 по сентябрь 2021 г. Качественное определение психопатологических проявлений и порядковая оценка выраженности симптомов проводились исходно (до начала лечения, в 1-й день) и далее на 4, 7, 14, 28 и 42-й день в период лечения в стационаре и дневном стационаре с допустимым интервалом, составившим  $\pm 1$  день. Таким образом, максимальная продолжительность периода наблюдения за каждым пациентом составляла 6 недель. Для проведения исследования была разработана индивидуальная

регистрационная карта, включавшая обезличенные данные о возрасте, регионе наблюдения РФ, диагнозе, сопутствующей терапии, наличии или отсутствии НЯ терапии, преобладающей симптоматике и ее выраженности. Регистрировалось время начала и завершения исследования с указанием причин последнего.

### Методы сбора и оценки данных

Для количественной оценки динамики психотических и депрессивных симптомов на всех визитах применялись порядковые шкалы:

- 1) шкала депрессии при шизофрении Калгари (CDSS) [46], состоящая из 9 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов; шкала обнаружила высокую внутреннюю и интеррейтинговую надежность в оценке депрессивных состояний при шизофрении [46];
- 2) шкала позитивной и негативной симптоматики (PANSS), предназначенная специально для клинической типологической и многомерной оценки психопатологической симптоматики [47].

Для выполнения цели исследования в группу наблюдения всего были включены 168 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом «параноидная шизофрения», установленным в соответствии с критериями МКБ-10. Все они на момент начала наблюдения получали лечение в стационаре или дневном стационаре в связи с обострением шизофрении, сопровождавшимся симптомами депрессии. Полностью завершил наблюдательную программу и прошел все 7 визитов 141 пациент (83,9%).

### Статистический анализ

Общая характеристика популяции проведена методами описательной статистики. Непрерывные показатели представлены в виде средних, стандартных отклонений (SD), медиан (M) и первого и третьего квартилей ( $Q_1$  и  $Q_3$ ); качественные переменные приведены в виде частот и процентов. Сравнение средних значений между группами проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA), сравнение распределения категориальных переменных между группами — с помощью точного критерия Фишера. В статистическом анализе данных использовались показатели балла по подшкалам позитивных (P1 — P7), негативных симптомов (N1 — N7)

и общей психопатологии (G1 — G16) шкалы PANSS, суммарный балл PANSS и суммарный балл по шкале CDSS, а также анализировалось время до завершения исследования. Значимость изменений баллов по шкалам оценивалась с помощью метода дисперсионного анализа для повторных измерений (однофакторный или многофакторный в зависимости от типа сравнения). Также оценивались различия изменений показателей шкал на каждый из визитов между группами. Для этого рассчитывались различия между визитом 1 и визитом n, которые затем вносились в двухфакторную модель ANOVA, и проводилось сравнение групп. Всюду, где это уместно, расчет *post hoc* контрастов проводился с учетом соответствующей поправки на множественность сравнений по методу Dunnett для повторяющихся значений и по методу Tukey для межгрупповых контрастов.

Проводился расчет средней и суммарной дозы лугазидона на каждого пациента, который использовался для определения суммарной экспозиции препарата в исследовании и для определения индивидуального дозового диапазона (40–80, 120 или 160 мг в день).

Анализ времени до завершения исследования проводился с помощью анализа выживаемости с построением кривых Каплана — Мейера.

Все виды анализа проводились с помощью программного продукта Graphpad (GraphPad Prism version 9.3.1 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)) за исключением анализа выживаемости, который проводился с помощью программного обеспечения NCSS (NCSS 2021 Statistical Software, NCSS, LLC, Kaysville, Utah, USA, <https://www.ncss.com/software/ncss/>)

Анализ включал в себя всех пациентов, в том числе и досрочно выбывших из исследования, в отношении которых использовался подход замены пропущенных значений предшествующими (Last Observation Carried Forward — LOCF).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов, участвовавших в наблюдательной программе, была диагностирована параноидная шизофрения с различными вариантами течения. Средний возраст во всей выборке и у пациентов разного пола не имел значимых отличий. На момент начала наблюдения в качестве ведущего психопатологического

синдрома у пациентов указывались: аффективно-бредовой, в том числе депрессивно-параноидный — у 95 пациентов, галлюцинаторно-параноидный — у 44, депрессивный или тревожно-депрессивный — у 28, кататонический — у 1 человека. При многообразии основных психопатологических проявлений обострения во всех случаях отмечались симптомы депрессии различной выраженности.

Описательная статистика выборки представлена в табл. 1.

### Анализ основных и дополнительных параметров эффективности луразидона

Основным параметром оценки эффективности луразидона в исследовании является сравнение изменений суммарного балла по шкале CDSS за время исследований, а дополнительными — сравнение изменений суммарного балла по шкале PANSS и баллов по подшкалам позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов по шкале PANSS. Результаты анализа ANOVA для повторных измерений в отношении параметров оценки эффективности с внесением в качестве независимого фактора номера визита приведены в табл. 2. Детальные

данные по средним значениям и средним изменениям по сравнению с первым визитом по результатам анализа *post hoc* с поправкой Dunnett приведены в табл. 3. В отношении всех параметров эффективности был продемонстрирован статистически значимый эффект визита при значениях частичной  $\eta^2$  в диапазоне от 0,39 до 0,59, что отражает большой размер эффекта (CDSS  $\eta_p^2 = 0,48$ , PANSS, positive subscale  $\eta_p^2 = 0,55$ , PANSS, negative subscale  $\eta_p^2 = 0,53$ , PANSS, general psychopathology subscale  $\eta_p^2 = 0,39$ , PANSS total score  $\eta_p^2 = 0,59$ ) (табл. 2). Средняя (95% доверительный интервал (ДИ)) редукция суммарного балла по шкале CDSS на визите 5 по сравнению с визитом 1 составила 7,000 (95% ДИ 5,72–8,28) балла ( $t(167) = 13,49$ ,  $p < 0,001$ ). В отношении значений подшкал позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов шкалы PANSS, а также суммарного значения PANSS среднее изменение балла составило 9,02 (95% ДИ 7,61–10,44) ( $t(167) = 15,74$ ,  $p < 0,001$ ), 7,98 (95% ДИ 6,62–9,33) ( $t(167) = 14,54$ ,  $p < 0,001$ ), 1,77 (95% ДИ 14,00–22,71) ( $t(167) = 10,40$ ,  $p < 0,001$ ) и 38,14 (95% ДИ 32,32–43,95) ( $t(167) = 16,16$ ,  $p < 0,001$ ) соответственно (табл. 3). Статистически значимые различия по сравнению с визитом 1 для каждой

Таблица 1. Клинические и демографические показатели выборки

Показатель	Женщины (N = 112)	Мужчины (N = 56)	Всего (N = 168)	Статистика критерия Фишера
Возраст, лет <sup>1</sup>				F = 0,095, df = 1, p = 0,758
Среднее (стандартное отклонение)	31,667 (11,168)	31,125 (9,701)	31,485 (10,672)	
Медиана (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )	30 (23, 37)	31 (25, 38,25)	31 (23, 37,5)	
Первый психотический эпизод, n (%) <sup>2</sup>				
Нет	58 (51,8%)	33 (58,9%)	91 (54,2%)	
Да	19 (17,0%)	3 (5,4%)	22 (13,1%)	
Данные отсутствуют	35 (31,2%)	20 (35,7%)	55 (32,7%)	
Возраст первого психотического эпизода, лет, n (%) <sup>1</sup>				F = 3,831, df = 1, p = 0,053
Данные отсутствуют	35	20	55	
Среднее (стандартное отклонение)	18,260 (12,444)	22,750 (8,554)	19,690 (11,505)	
Медиана (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )	20 (15, 24)	21,5 (18,75, 26,25)	20 (18, 25)	
Порядковый номер текущей госпитализации <sup>1</sup>				F = 4,235, df = 1, p = 0,041
Данные отсутствуют	2	1	3	
Среднее (стандартное отклонение)	2,600 (1,978)	3,327 (2,435)	2,842 (2,161)	
Медиана (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )	2 (1, 3)	3 (2, 4)	2 (1, 4)	

Примечание: <sup>1</sup> Однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA). <sup>2</sup> Точный критерий Фишера. Статистический тест приведен для полученных значений в группе мужчин и женщин.



переменной оценки эффективности выявлены, начиная с визита 2.

Оценивая скорость редукции симптоматики по шкалам PANSS и CDSS, можно обнаружить заметную разницу в пользу скорости редукции депрессивной симптоматики ко второй неделе.

### Взаимосвязь между средней дозой луразидона и изменением психического состояния

У 13 (8%) пациентов средний суточный уровень дозы за время участия в исследовании находился в интервале от 40 до 80 мг включительно (40–80 мг), у 87 (53,7%) — свыше 80 мг и до 120 мг включительно (80–120 мг) и у 62 (38,3%) — свыше 120 мг и до 160 мг включительно (120–160 мг). Анализ ANOVA для повторных измерений не продемонстрировал значимого эффекта взаимодействия между факторами

дозы луразидона и длительности лечения в отношении изменений суммарного балла по шкале CDSS ( $F(8, 660) = 1,383, p = 0,200$ ).

При оценке суммарного балла по шкале PANSS выявлено статистически значимое взаимодействие между факторами средней дозы луразидона и длительности лечения ( $F(8, 660) = 5,479, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,06$ ). Динамика и средние различия суммарного балла по шкале PANSS по сравнению с визитом 1 в зависимости от применявшегося уровня доз приведены на рис. 2. При попарном сравнении изменений фоновых значений к визиту 5 выявлены статистически значимые различия между дозой свыше 80 мг и до 120 мг в день (80–120 мг) и дозами от 40 до 80 мг в день (40–80 мг) и свыше 120 и до 160 мг в день включительно (120–160 мг): средние различия 23,85 (95% ДИ 11,12–36,58),  $t = 4,484, p < 0,001$  и 10,92 (95% ДИ 2,56–19,27),  $t = 3,127, p = 0,006$

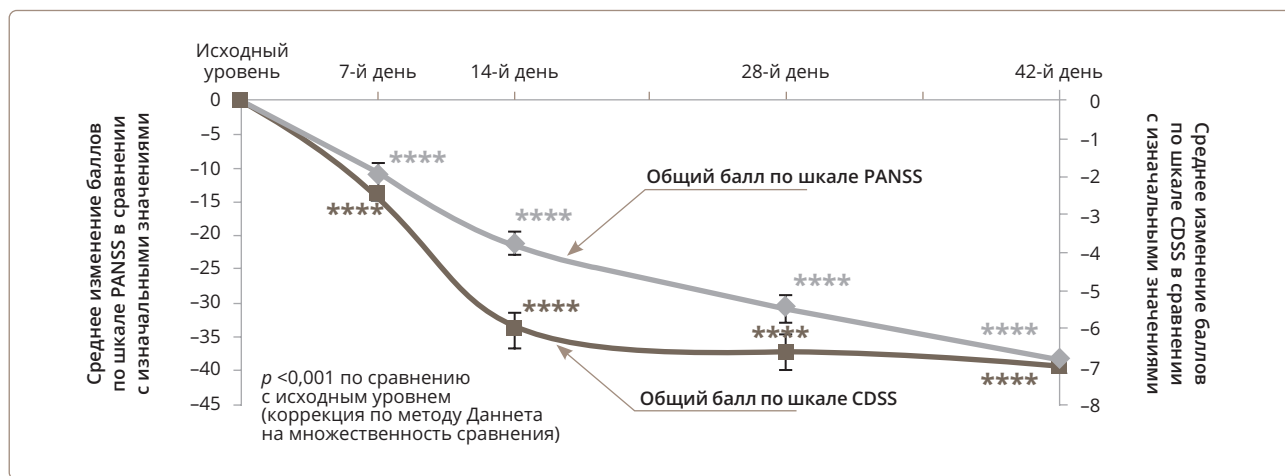


Рисунок 1. Динамика суммарного общего балла по шкале PANSS и CDSS.

Таблица 2. Результаты ANOVA для повторных измерений для основных (суммарный балл по шкале CDSS) и дополнительных (общий балл PANSS, баллы по подшкалам позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов) параметров эффективности

Балл по шкале (подшкале)	df	Сумма квадратов	Среднеквадратическое отклонение	F	F (DFn, DFd)	p	$\eta_p^2$
Суммарный балл CDSS	4	6324,73	1581,18	154,36	F (1,463, 244,3) = 156,7	<0,001	0,48
Балл подшкалы PANSS «позитивная симптоматика»	4	8672,64	2168,16	200,88	F (1,491, 249,0) = 195,5	<0,001	0,55
Балл подшкалы PANSS «негативная симптоматика»	4	6728,98	1682,25	185,99	F (1,582, 264,2) = 171,9	<0,001	0,53
Балл подшкалы PANSS «общие психопатологические симптомы»	4	37 098,85	9274,71	107,56	F (1,593, 266,0) = 103,7	<0,001	0,39
Суммарный балл PANSS	4	150 164,85	37 541,21	242,39	F (1,455, 243,0) = 218,6	<0,001	0,59

Таблица 3. Средние значения и средние различия с базовыми значениями первичных (общий балл CDSS) и вторичных (общий балл PANSS, баллы по подшкалам позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов) показателей эффективности (ANOVA для повторных измерений, LOCF1)

Показатель	День	Среднее	Стандартное отклонение	95% доверительный интервал для среднего	Среднее изменение	95% доверительный интервал для среднего изменения	t	df	p Даннета
Суммарный балл CDSS	1	16,81	7,19	15,71–17,91	–	–	–	–	–
	7	14,51	6,95	13,45–15,57	2,304	1,58–3,02	7,883	167	<0,001
	14	10,75	6,46	9,76–11,74	6,060	4,95–7,17	13,42	167	<0,001
	28	10,19	6,49	9,19–11,18	6,625	5,43–7,82	13,62	167	<0,001
	42	9,81	6,65	8,79–10,83	7,000	5,72–8,28	13,49	167	<0,001
Балл подшкалы PANSS «позитивная симптоматика»	1	22,11	5,20	21,31–22,90	–	–	–	–	–
	7	19,69	5,25	18,89–20,49	2,42	1,76–3,08	9,03	167	<0,001
	14	16,96	5,58	16,11–17,82	5,14	4,12–6,16	12,45	167	<0,001
	28	14,76	5,92	13,85–15,66	7,35	6,11–8,60	14,57	167	<0,001
	42	13,08	6,34	12,12–14,05	9,02	7,61–10,44	15,74	167	<0,001
Балл подшкалы PANSS «негативная симптоматика»	1	26,65	5,60	25,79–27,50	–	–	–	–	–
	7	24,54	5,19	23,75–25,34	2,11	1,40–2,82	7,34	167	<0,001
	14	22,33	5,08	21,55–23,10	4,32	3,41–5,24	11,66	167	<0,001
	28	20,09	5,45	19,26–20,92	6,56	5,40–7,72	13,90	167	<0,001
	42	18,67	6,02	17,75–19,59	7,98	6,62–9,33	14,54	167	<0,001
Балл подшкалы PANSS «общие психопатологические симптомы»	1	55,60	12,72	53,65–57,54	–	–	–	–	–
	7	49,42	10,18	47,87–50,98	0,71	4,41–7,93	8,65	167	<0,001
	14	43,98	9,63	42,51–45,45	0,96	9,25–14,00	12,11	167	<0,001
	28	38,71	10,54	37,10–40,32	1,16	14,02–19,76	14,51	167	<0,001
	42	37,24	16,01	34,79–39,68	1,77	14,00–22,71	10,40	167	<0,001
Суммарный балл PANSS	1	104,35	20,12	101,28–107,42	–	–	–	–	–
	7	93,61	17,55	90,93–96,30	10,74	7,71–13,77	8,74	167	<0,001
	14	83,23	17,90	80,50–85,97	21,12	17,02–25,22	12,71	167	<0,001
	28	73,49	20,17	70,41–76,57	30,86	25,83–35,90	15,10	167	<0,001
	42	66,21	23,12	62,68–69,75	38,14	32,32–43,95	16,16	167	<0,001

Примечание: <sup>1</sup> Last Observation Carried Forward — замена пропущенных значений предшествующими.

соответственно в сторону превосходства дозы свыше 80 и до 120 мг/день.

Всего 27 пациентов завершили исследование досрочно, из них при применении суточных доз в интервале 40–80 мг — 5 (38,5% от всех принимавших лurasидон в этом диапазоне дозы), при средней суточной дозе в диапазоне 80–120 мг — 8 (9,2%) и при средней суточной дозе 120–160 мг — 14 (22,6%). Средняя продолжительность участия в исследовании составила 31,79 (95% ДИ 21,328–42,244), 60,48 (95% ДИ 57,248–63,710) и 52,26 (95% ДИ 46,613–57,903) у пациентов с достигнутой средней суточной дозой в диапазоне 40–80,

80–120 и 120–160 мг/день соответственно. На рис. 3 приведены результаты анализа выживаемости Каплана — Мейера у пациентов при применении суточных доз в диапазоне 40–80, 80–120 и 120–160 мг соответственно. Дозовый диапазон 80–120 мг ассоциировался со статистически более длительным применением лurasидона в сравнении с дозовыми диапазонами 40–80 мг: RMST-различие (Restricted Mean Survival Time — ограниченное среднее время выживания) — 20 (95% ДИ 4–37) дней,  $z = 1,488$ ,  $p = 0,01$  и 120–160 мг: среднее различие — 8 (95% ДИ 1–14) дней,  $z = 2,31$ ,  $p = 0,02$ ).

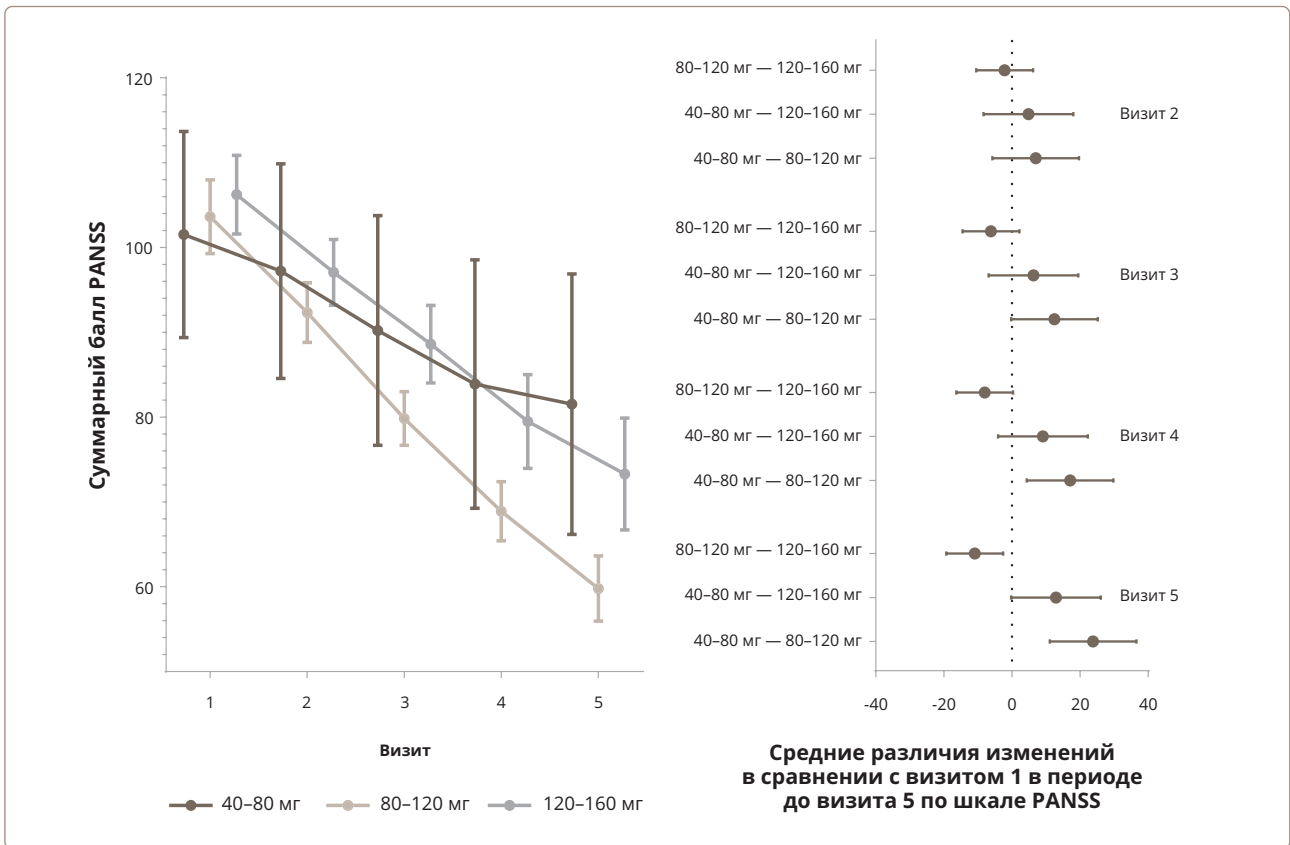


Рисунок 2. Динамика суммарного балла (слева) и средние различия изменений в сравнении с визитом 1 (справа) по шкале PANSS в зависимости от применявшегося уровня суточных доз луразидона: 40–80, 80–120, 120–160 мг.

Примечание: Дозы луразидона подбирались гибко в зависимости от состояния пациента.

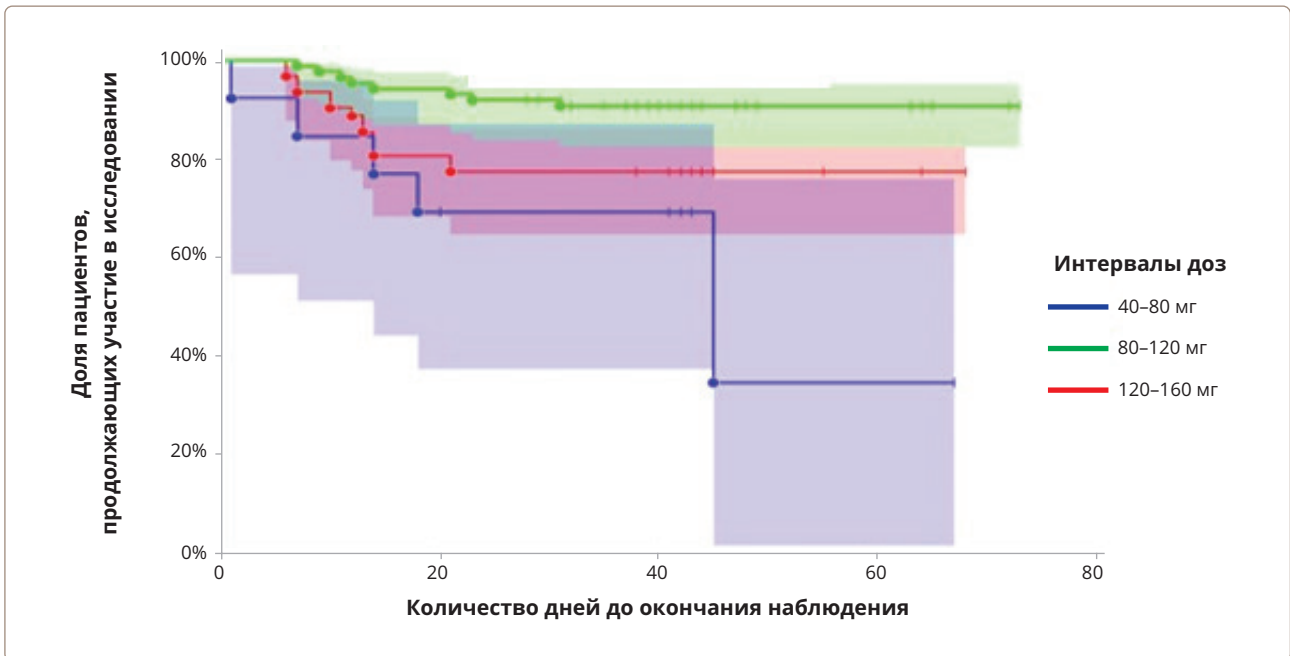


Рисунок 3. Кривые выживаемости Каплана — Мейера в исследовании пациентов, принимавших луразидон в диапазонах доз 40–80, 80–120, 120–160 мг.

## Анализ переносимости

Суммарная экспозиция луразидона составила 657 120 мг, а суммарная длительность приема — 6207 человеко-дней.

В исследовании зарегистрировано 143 НЯ у 85 пациентов. Полный перечень НЯ приведен в Приложении (табл. S1 в Приложении). Среди наблюдавшихся НЯ 6 возникли у >5% пациентов: акатизия у 22 (13%), тошнота у 19 (11%), тремор у 14 (8%), сонливость у 12 (7%), головная боль у 11 (7%), ухудшение сна у 8 (5%). Из 143 случаев НЯ 71 (49,7%) было легким, 60 (42,0%) умеренными и 12 (8,4%) тяжелыми. В 10 случаях исследование приостановлено преждевременно из-за НЯ: два случая острой дистонии, два случая тремора, два случая нарушения ночного сна, повышенная сонливость, акатизия, пневмония, судорожный припадок. В целом большая часть НЯ (131 (91,6%) случаев) возникли в первые 7 дней терапии, из них 22 (17,8%) случая длились более 1 недели.

Среди всех пациентов выявлена статистически значимая зависимость среднего числа НЯ от уровня достигнутой средней суточной дозы ( $F = 3,41$ ,  $p = 0,035$ , One-way ANOVA). В среднем при применении препарата со средней суточной экспозицией в диапазоне 40–80 мг отмечалось 0,37 НЯ, при экспозиции 80–120 мг/день — 0,8 НЯ и при экспозиции 120–160 мг/день — 1,06 НЯ. Апостериорный попарный анализ продемонстрировал статистически значимые различия по средней частоте возникновения НЯ между дозовыми диапазонами 40–80 и 120–160 мг/день (среднее различие 0,7 (95% ДИ 0,03–1,37),  $t = 2,54$ ,  $p = 0,012$ ). Таблица частот типов НЯ в зависимости от достигнутого уровня средних суточных доз приведена в Приложении (табл. S2 в Приложении).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В краткосрочном обсервационном проспективном исследовании клинической эффективности луразидона в гибких дозах от 40 до 160 мг в сутки в отношении острых симптомов шизофрении, сочетающихся с симптомами депрессии, установлено статистически значимое и клинически существенное улучшение в отношении как психотических, так и депрессивных симптомов. Статистически значимое уменьшение значений по шкалам PANSS и CDSS отмечалось начиная с конца первой недели наблюдения при использовании всех вариантов дозирования луразидона —

от 40 до 160 мг в сутки. Мы располагаем обширными данными об эффективности луразидона при купирующей обострение и долгосрочной противорецидивной терапии шизофрении [25, 36, 38, 41], а также в лечении депрессии [35, 40, 44]. Антипсихотическая эффективность луразидона в данном исследовании оказалась сопоставимой с таковой в краткосрочных РКИ [36, 38]. Улучшение психического состояния пациентов со статистически значимым уменьшением выраженности психотических и депрессивных симптомов прослеживалось при использовании луразидона в дозах от 40 до 160 мг в сутки. Однако наиболее заметное снижение общего балла PANSS отмечено при использовании луразидона в суточной дозе 120 мг: средние различия 23,85 (95% ДИ 11,12–36,58),  $t = 4,484$ ,  $p < 0,001$  и 10,92 (95% ДИ 2,56–19,27),  $t = 3,127$ ,  $p = 0,006$  в сравнении с дозами от 40 до 80 мг и от 120 мг соответственно. Несколько меньшая эффективность луразидона в дозе 160 мг, на наш взгляд, связана с тем, что обычно ее достигали в ходе последовательного повышения интенсивности терапии, когда пациенты не отвечали на 80–120 мг луразидона, т. е. симптомы психоза и депрессии были относительно устойчивы к лечению. Несмотря на это, сохраняется вероятность, что более длинный период наблюдения за пациентами, принимающими луразидон в дозе 160 мг, мог дать несколько иные результаты [48]. Вместе с тем статистически значимое уменьшение общего балла PANSS и суммарного балла CDSS, которое происходило уже в конце первой недели терапии 80 мг луразидона, позволяет предположить, что лечение обострений шизофрении с сопутствующими депрессивными проявлениями следует начинать с 80 мг в день и при необходимости постепенно увеличивать дозу на основании оценок эффективности и безопасности. Максимальное снижение общего балла PANSS и суммарного балла CDSS при назначении луразидона в дозе 120 мг сочеталось с лучшим показателем выживаемости — наибольшим средним временем с момента начала лечения до его прекращения или остановки наблюдения за пациентом.

Полученные результаты подтверждают, что лечение луразидоном характеризуется низким риском метаболических нарушений и повышения массы тела, небольшой выраженностью двигательных нарушений и легкими нарушениями, связанными с серотонинергическим действием. Побочные эффекты,

наиболее часто возникавшие при приеме луразидона в этом исследовании (например, тошнота, акатизия, тремор и сонливость), соответствовали известному профилю безопасности препарата. Например, частота акатизии составляла 13%, тошноты — 11%, тремора — 8%, сонливости и головной боли — 7%. НЯ в большинстве случаев оценивались как легкие, изредка — как умеренные. При этом лечение луразидоном в дозе 120 мг в сутки не ассоциировалось с более высокой частотой или тяжестью НЯ по сравнению с дозой 80 мг в сутки. Хороший профиль безопасности луразидона согласуется с данными РКИ [38, 41, 48].

### **Ограничения исследования**

До настоящего времени отсутствует единство во взглядах на само сочетание депрессии и шизофрении и на клиническую картину депрессивных проявлений обострения шизофрении, что ведет к возможному клинко-психопатологическому разнообразию включенных в исследование случаев. С этим, возможно, связана индивидуальная вариативность эффекта терапии луразидоном. Поскольку это исследование не было ослеплено и не включало контрольную группу, можно допустить, что уменьшение выраженности депрессивной симптоматики в какой-то мере стало результатом положительного эффекта самого по себе участия в наблюдательном исследовании или ожидания врачами положительного результата, а не непосредственного эффекта лекарства. Вместе с тем пациенты в процессе данного наблюдения получали стандартную психиатрическую помощь, тот же подход к лечению и такое же взаимодействие с лечащими врачами, что и в течение многих лет без каких-либо дополнительных вмешательств со стороны исследовательского персонала. Ограничения также включают относительно короткую продолжительность наблюдения, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение долгосрочной эффективности луразидона в отношении больных шизофренией, имеющих симптомы депрессии.

### **Клиническое значение**

Мы сообщаем здесь о результатах первого в России многоцентрового наблюдательного исследования эффективности луразидона при лечении обострений шизофрении, сочетающихся с симптомами депрессии. Это исследование показало, что

6-недельный курс лечения луразидоном в назначаемых согласно клинической необходимости дозах от 40 до 160 мг в сутки обеспечивает выраженное и клинически значимое улучшение по общему баллу CDSS (первичный показатель эффективности) и PANSS (ключевой вторичный показатель эффективности) и другим вторичным результатам эффективности (показателям позитивной и негативной симптоматики). Зарегистрированные побочные эффекты, связанные с луразидоном (например, тошнота, акатизия и сонливость), его минимальное влияние на массу тела и метаболические параметры соответствуют профилю безопасности, полученному в РКИ. Результаты этого исследования подтверждают, что луразидон является эффективным и хорошо переносимым вариантом лечения обострения шизофрении, протекающего с сопутствующими депрессивными проявлениями.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В 6-недельном наблюдательном проспективном исследовании клинической эффективности в отношении острых симптомов шизофрении, сочетающихся с симптомами депрессии, в условиях реальной клинической практики луразидон в гибких дозах от 40 до 160 мг в сутки продемонстрировал статистически значимое и клинически существенное улучшение состояния пациентов со стороны как психотических симптомов, так и симптомов депрессии. Луразидон хорошо переносился, мало влиял на массу тела, метаболические параметры и неврологический статус пациентов.

### **История публикации:**

**Статья поступила:** 30.03.2022

**Статья принята:** 20.06.2022

**Публикация:** 22.09.2022

### **Вклад авторов:**

А.М. Резник и Т.С. Сюняков занимались разработкой проекта; А.М. Резник также выступал как главный координатор по сбору данных с 10 участков; А.М. Резник, И.Ю. Ахмерова, Д.Ю. Бутылин, А.О. Василенко, А.Н. Гвоздецкий, Т.Р. Гизатуллин, Г.В. Гильманшина, Е.А. Голосов, С.А. Колчев, Л.П. Линова, Д.В. Мирон, А.В. Мудрак, И.В. Олейчик, С.В. Сизов, Е.А. Тараканова, О.И. Чеснокова занимались сбором данных;

Т.С. Сюняков анализировал данные; Т.С. Сюняков и А.М. Резник написали черновой вариант рукописи, который в дальнейшем дорабатывался А.М. Резником при участии других соавторов.

#### **Финансирование:**

Наблюдательное исследование спонсировалось ООО «Анджелини Фарма Рус» (Angelini Pharma). Разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, интерпретация результатов осуществлялись авторами. Решение представить данную статью для публикации в журнале Consortium Psychiatricum было принято авторами самостоятельно.

#### **Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Соблюдение принципов биоэтики:**

Данные, представленные в настоящей публикации, являются частью программы исследований молекулярных и нейрофизиологических маркеров эндогенных заболеваний, проводимой в ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» и одобренной Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований от 14.07.2017 (протокол № 12).

#### **Дополнительные данные:**

Дополнительные материалы к данной статье можно найти в онлайн-версии, doi: 10.17816/CP172

#### **Цитировать:**

Reznik AM, Syunyakov TS, Akhmerova IYu, Butylin DYu, Vasilenko AO, Gvozdetskii AN, Gizatullin TR, Gilmanshina GV, Golosov EA, Kolchev SA, Linova LP, Miron DV, Mudrak AV, Oleichik IV, Sizov SV, Tarakanova EA, Chesnokova OI. Clinical effectiveness of lurasidone monotherapy in patients with acute episodes of schizophrenia and associated symptoms of depression. Consortium Psychiatricum. 2022;3(3). doi: 10.17816/CP172

#### **Информация об авторах**

\*Александр Михайлович Резник, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева

Департамента здравоохранения города Москвы»; ГБУЗ Московской области «Психиатрическая больница № 5»; ORCID: 0000-0002-7076-5901, eLIBRARY SPIN-code: 4955-8297 Эл. почта: a.m.reznik1969@gmail.com

**Тимур Сергеевич Сюняков**, к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: 0000-0002-4334-1601, eLIBRARY SPIN-код: 7629-5309

**Инеcса Юрьевна Ахмерова**, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ Республики Башкортостан «Республиканская клиническая психиатрическая больница»; ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»

**Даниил Юрьевич Бутылин**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)»

**Анастасия Олеговна Василенко**, к.м.н., Медицинский центр «Мой доктор»

**Антон Николаевич Гвоздецкий**, к.м.н., кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

**Тагир Рафаилович Гизатуллин**, д.м.н., профессор кафедры психологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», главный врач ГБУЗ Республики Башкортостан «Республиканская клиническая психиатрическая больница», главный внештатный специалист-психиатр Министерства здравоохранения Республики Башкортостан

**Галина Вадимовна Гильманшина**, клинический фармаколог, заведующий отделом внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности ГБУЗ Республики Башкортостан «Республиканская клиническая психиатрическая больница»

**Егор Александрович Голосов**, заведующий психиатрическим отделением СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 имени П.П. Кащенко»

**Сергей Александрович Колчев**, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

**Лидия Павловна Линова**, врач-психиатр, СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 имени П.П. Кащенко»

**Даниил Васильевич Мирон**, врач-психиатр отделения интенсивного оказания психиатрической помощи, СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)»

**Александр Владимирович Мудрак**, врач-психиатр ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»

**Игорь Валентинович Олейчик**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

**Степан Владимирович Сизов**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

**Елена Александровна Тараканова**, д.м.н., ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

**Ольга Ивановна Чеснокова**, врач-психиатр отделения интенсивного оказания психиатрической помощи СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)»

\*Автор, ответственный за переписку

## Список литературы:

1. Lindenmayer JP, Grochowski S, Kay SR. Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. *Compr Psychiatry*. 1991;32(6):528-33. doi: 10.1016/0010-440x(91)90032-8
2. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1379-89. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1379
3. Majadas S, Olivares J, Galan J, Diez T. Prevalence of depression and its relationship with other clinical characteristics in a sample of patients with stable schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2012;53(2):145-51. doi: 10.1016/j.comppsy.2011.03.009
4. Miura I, Nosaka T, Yabe H, Hagi K. Antidepressive effect of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: meta-regression analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(3):200-15. doi: 10.1093/ijnp/pyaa082
5. Liu R, Fang X, Yu L, et al. Gender differences of schizophrenia patients with and without depressive symptoms in clinical characteristics. *Front Psychiatry*. 2021;12:792019. doi: 10.3389/fpsy.2021.792019
6. Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and schizophrenia: cause, consequence, or trans-diagnostic issue? *Schizophr Bull*. 2017;43(2):240-4. doi: 10.1093/schbul/sbw097
7. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013;150(1):3-10. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028
8. Reininghaus U, Bohnke JR, Hosang G, et al. Evaluation of the validity and utility of a transdiagnostic psychosis dimension encompassing schizophrenia and bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2016;209(2):107-13. doi: 10.1192/bjp.bp.115.167882
9. Reininghaus U, Bohnke JR, Chavez-Baldini U, et al. Transdiagnostic dimensions of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *World Psychiatry*. 2019;18(1):67-76. doi: 10.1002/wps.20607
10. Tamminga CA, Ileva EI, Keshavan MS, et al. Clinical phenotypes of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1263-74. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12101339
11. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JFW, Barnes TRE. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(5):380-90. doi: 10.1111/acps.12873
12. An der Heiden W, Leber A, Hafner H. Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(5):387-96. doi: 10.1007/s00406-016-0697-2
13. Felmet K, Zisook S, Kasckow JW. Elderly patients with schizophrenia and depression: diagnosis and treatment. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2011;4(4):239-50. doi: 10.3371/CSRP.4.4.4
14. Jhaver H, Sidhu M, Patel RS. Missed diagnosis of major depressive disorder with catatonia features. *Brain Sci*. 2019;9(2):31. doi: 10.3390/brainsci9020031
15. Borisova PO. Nosological dilemma and clinical polymorphism of the catatonia phenomenon. *Psychiatry*. 2020;18(2):61-70. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-61-70
16. Mazo GE, Gorbachyov SE. [Depression in schizophrenia: experiences and approaches to diagnosis and treatment in psychiatric practice]. *Socialnaja i Klinicheskaja Psihijatrija*. 2009;19(4):5-14. Russian.
17. Helfer B, Samara MT, Huhn M, et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(9):876-86. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15081035
18. Gregory A, Mallikarjun P, Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;211(4):198-204. doi: 10.1192/bjp.bp.116.190520
19. Dorofeikova MV, Petrova NN. [Personalised approach to therapy of depression of schizophrenia]. *Modern Therapy of Mental Disorders*. 2021;3(3):32-44. Russian. doi: 10.21265/PSYPH.2021.99.14.004
20. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of schizophrenia [Internet]. [cited 22 June 2022]. Available from: <http://psychiatr.ru/download/1269>.
21. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med*. 2003;33(4):589-99. doi: 10.1017/s0033291703007645
22. Bosanac P, Castle DJ. Schizophrenia and depression. *Med J Aust*. 2013;199(S6):S36-9. doi: 10.5694/mja12.10516
23. Tapp A, Kilzieh N, Wood AE, et al. Depression in patients with schizophrenia during an acute psychotic episode. *Compr Psychiatry*. 2001;42(4):314-8. doi: 10.1053/comp.2001.24577
24. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):171-81. doi: 10.1124/jpet.110.167346
25. Citrome L. Schizophrenia relapse, patient considerations, and potential role of lurasidone. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1529-37. doi: 10.2147/PPA.S45401
26. Murai T, Nakako T, Ikeda K, et al. Lack of dopamine D4 receptor affinity contributes to the procognitive effect of lurasidone. *Behav Brain Res*. 2014;261:26-30. doi: 10.1016/j.bbr.2013.11.036
27. Caccia S, Pasina L, Nobili A. Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:155-68. doi: 10.2147/NDT.S18059
28. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J*. 2014;13:1163-91.
29. 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;394(10202):939-51. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
30. Meyer JM, Mao Y, Pikalov A, et al. Weight change during long-term treatment with lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(6):342-50. doi: 10.1097/YIC.0000000000000091
31. Meyer JM, Ng-Mak DS, Chuang CC, et al. Weight changes before and after lurasidone treatment: a real-world analysis using electronic health records. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16:36. doi: 10.1186/s12991-017-0159-x
32. Riva MA, Albert U, de Filippis S, et al. Identification of clinical phenotypes in schizophrenia: the role of lurasidone. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021;11:20451253211012250. doi: 10.1177/20451253211012250

33. Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, et al. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(6):829-36. doi: 10.4088/JCP.08m04905
34. Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(9):957-67. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10060907
35. Nasrallah HA, Cucchiaro JB, 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;20(2):140-7. doi: 10.1017/S1092852914000285
36. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res*. 2013;147(1):95-102. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.013
37. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(12):538-46. doi: 10.4088/jcp.v58n1205
38. Hopkins SC, Ogirala A, Loebel A, Koblan KS. Transformed PANSS factors intended to reduce pseudospecificity among symptom domains and enhance understanding of symptom change in antipsychotic-treated patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2018;44(3):593-602. doi: 10.1093/schbul/sbx101
39. Harvey PD, Siu CO, Loebel AD. Insight and treatment outcomes in schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind study comparing lurasidone and quetiapine XR. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(11-12):23-9.
40. Oleichik IV, Baranov PA, Shishkovskaia TI, Sizov SV. [Efficacy and safety of the third-generation atypical antipsychotic lurasidone in the treatment of depression in schizophrenia]. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;(2):28-35. Russian. doi: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.004
41. Rajagopalan K, Wade S, Meyer N, Loebel A. Real-world adherence assessment of lurasidone and other oral atypical antipsychotics among patients with schizophrenia: an administrative claims analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(5):813-20. doi: 10.1080/03007995.2017.1284656
42. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(2):160-8. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070984
43. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(2):169-77. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070985
44. Maslennikov NV, Cukarzi EE, Mosolov SN. [Algorithm for biological therapy of depression in schizophrenia]. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2019;(2):31-40. Russian. doi: 10.21265/PSYPH.2019.34.92.005
45. Amri I, Millier A, Toumi M. Minimum clinically important difference in the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Value Health*. 2014;17(7):A766. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.288
46. Addington J, Shah H, Liu L, Addington D. Reliability and validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2014;153(1-3):64-7. doi: 10.1016/j.schres.2013.12.014
47. 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;15(9-10):32-48.
48. Loebel A, Silva R, Goldman R, et al. Lurasidone dose escalation in early nonresponding patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(12):1672-80. doi: 10.4088/JCP.16m10698
49. Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, et al. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(6):516-25. doi: 10.1089/cap.2016.0189