Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №7, с. 41–50
https://doi.org/10.17116/jnevro202412407141

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 7, pp. 41–50
https://doi.org/10.17116/jnevro202412407141

Фармакотерапия шизофрении: клинические и некоторые возрастные аспекты

© С.В. ИВАНОВ, А.В. ГОРЮНОВ

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

В статье обсуждаются современные подходы к рациональному выбору терапии шизофрении в соответствии с принципами персонифицированной медицины. Рассматриваются клинические маркеры определения оптимальной тактики лечения в зависимости от синдромальных особенностей и стереотипа течения заболевания, возможности обоснованной комбинированной терапии препаратами разных фармакологических классов. Обсуждаются специфика лечения шизофрении в детском/подростковом возрасте и у взрослых, включая основные принципы выбора классов препаратов, суточных доз и тактики лекарственной терапии.

Ключевые слова: *шизофрения, фармакотерапия, антипсихотики, детский возраст, взрослый возраст.*

Информация об авторах:
Иванов С.В. — https://orcid.org/0000-0001-9532-7150
Горюнов А.В. — https://orcid.org/0000-0002-2851-8843
Автор, ответственный за переписку: Горюнов А.В. — e-mail: sasha.gor@rambler.ru

Как цитировать:
Иванов С.В., Горюнов А.В. Фармакотерапия шизофрении: клинические и некоторые возрастные аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):41–50. https://doi.org/10.17116/jnevro202412407141

Pharmacotherapy of schizophrenia: clinical and some age-related aspects

© S.V. IVANOV, A.V. GORYUNOV

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

The article discusses modern approaches to the rational choice of therapy for schizophrenia in accordance with the principles of personalized medicine. Clinical markers for determining the optimal treatment tactics are considered depending on the syndromic features and stereotype of the course of the disease, and the possibility of justified combination therapy with drugs of different pharmacological classes. The specifics of the treatment of schizophrenia in childhood/adolescence and adult are discussed, including the basic principles of choosing drug classes, daily doses and drug therapy tactics.

Keywords: *schizophrenia, pharmacotherapy, antipsychotics, childhood, adult.*

Information about the authors:
Ivanov S.V. — https://orcid.org/0000-0001-9532-7150
Goryunov A.V. — https://orcid.org/0000-0002-2851-8843
Corresponding author: Goryunov A.V. — e-mail: sasha.gor@rambler.ru

To cite this article:
Ivanov SV, Goryunov AV. Pharmacotherapy of schizophrenia: clinical and some age-related aspects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7):41–50. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412407141

Современные подходы к лечению шизофрении, основанные на принципах доказательной медицины, предполагают в качестве наиболее эффективного и даже облигатного условия успешной терапии применение антипсихотиков (АП) на всем протяжении динамики заболевания, от первых (продромальных) проявлений заболевания до манифестного психоза и далее, вплоть до конечных (резидуальных) состояний [1—4].

Продромальный (доманифестный) этап

Первые признаки заболевания, которые рассматриваются как маркеры высокого риска психоза [5], включают редуцированные (аттенуированные) позитивные, негативные и когнитивные расстройства, транзиторные психозы с ограниченной позитивной симптоматикой шизофренического спектра в сочетании с расстройствами других психопатологических рядов (аффективных, кататонических). Согласно результатам современных исследований, продолжительность нелеченого инициального психоза (duration of untreated period, DUP) соотносится с отдаленным катамнезом шизофрении — чем позднее назначается адекватная психофармакотерапия, тем неблагоприятнее последующая динамика позитивных, негативных и когнитивных расстройств [6, 7].

Накопленные на сегодня сведения позволяют считать такой «превентивный» подход обоснованным и заслуживающим систематического изучения. В ряде клинических исследований получены положительные результаты применения АП на доманифестном этапе шизофрении — значительное снижение риска развития первого психотического эпизода [8, 9], улучшение отдаленного прогноза с сохранением более высокого уровня социально-трудовой адаптации и функционирования [10, 11]. Однако в случаях продромальных расстройств возможности назначения АП могут быть ограничены действующими юридическими нормами применения лекарственных средств по зарегистрированным показаниям и возрастным группам. В качестве предполагаемого решения подобных противоречий можно ориентироваться на рекомендации NICE [12] и EPA [13], которые допускают проведение психофармакотерапии при наличии клинических маркеров риска развития психоза и/или признаков утяжеления симптомов, в первую очередь позитивных.

Манифестный психоз, активное течение и стабилизация заболевания

Основу для рационального подхода к лечению шизофрении обеспечивает современная клинико-биологическая модель заболевания, включая парадигму, согласно которой, позитивные и негативные расстройства рассматриваются как равнозначные «первичные» клинические образования, связанные как с общими, так и с независимыми/параллельными патофизиологическими процессами, а также соучастие иммунных механизмов в динамике и клинических проявлениях заболевания [14]. Эпизоды развернутой психотической симптоматики представляются клиническим выражением активной фазы нейровоспаления и максимально выраженных нарушений в многих нейротрасмиттерных системах, а значит, предполагают полифармакологическое воздействие: наряду с облигатным применением АП включение в схему терапии психотропных средств других классов (анксиолитики и/или антидепрессанты) в зависимости от эффекта АП (аугментация при недостаточной редукции возбуждения и/или депрессивного аффекта соответственно). Кроме того, в качестве обоснованной патогенетической терапии, а также метода преодоления резистентности гипотетически может рассматриваться применение препаратов, воздействующих на нейровоспаление (однако исследования коррекции иммунных нарушений при шизофрении пока не привели к убедительным результатам, в связи с чем данный подход пока не удается реализовать в научно обоснованных рекомендациях [15, 16]).

Взаимодействие негативных и позитивных расстройств на лонгитудинальном уровне определяет пропорцию негативных и позитивных симптомов как на момент назначения терапии, так и в перспективе дальнейшей динамики заболевания. Наиболее «универсальными» представляются атипичные АП (ААП) второго (АПВП; оланзапин, рисперидон, зипразидон и др.) и третьего (АПТП; арипипразол, карипразин, в перспективе брекспипразол) поколения, которые наряду с купированием позитивных симптомов воздействуют как на вторичные, так и на первичные негативные симптомы и повышают уровень социального функционирования [17, 18].

В случаях шизофрении, протекающей с доминированием позитивных симптомов, требуется наибольший антипсихотический эффект. Согласно современным исследованиям, значимых различий между АП в эффективности купирующей терапии психоза не обнаружено, хотя в большинстве сравнений выявляется относительное превосходство 4 ААП (клозапин, оланзапин, рисперидон и амисульприд) как над другими ААП, так и типичными АП (ТАП), включая галоперидол [19, 20]. По мере необходимости привлекаются методики преодоления резистентности: назначение высоких суточных доз, комбинированное применение 2 антипсихотиков с разными механизмами действия и более (например, галоперидол и оланзапин), методы интенсивной нелекарственной биологической терапии (электросудорожная терапия, ЭСТ).

Течение шизофрении с доминированием и утяжелением расстройств негативного круга определяет предпочтительность АП с верифицированными «антинегативными» свойствами — АПТП карипразин, амисульприд, либо некоторые из АПВП (клозапин[1], оланзапин, луразидон и др.) с минимальным уровнем экстрапирамидных симптомов (ЭПС). Возможны комбинации указанных АП с другими медикаментами (антидепрессанты, прокогнитивные средства, иммуномодуляторы), а также нелекарственными методами, такими как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

Сбалансированный подход предполагается в случаях шизофрении, протекающей с симультанным развитием процессуальных дименсий, — интенсивная терапия высокими дозами АП, но с преимущественным выбором ААП с оптимальными свойствами для коррекции как позитивных, так и негативных расстройств.

[1]Согласно действующей инструкции, в РФ клозапин разрешен только как препарат второго выбора (замена предыдущего антипсихотика).

Резистентная к терапии шизофрения

Несмотря на определенный прогресс в разработке и улучшении свойств в рамках уже трех поколений АП, возможности эффективного лечения манифестных и повторных психозов при шизофрении остаются ограниченными. Даже с учетом того, что общепринятый критерий терапевтического ответа (респондеры) на АП относительно низкий и предполагает минимум 20% редукции стартовых баллов PANSS (что редко согласуется с представлением о клинически значимом улучшении) [21, 22], доли респондеров остаются крайне низкими даже при лечении первого эпизода заболевания. Согласно данным многочисленных исследований, неудовлетворительный результат лечения фиксируется у $^1/_5$—$^1/_3$ больных шизофренией с квалификацией так называемой резистентной к терапии шизофрении (РТШ) [22].

Согласно отечественным публикациям, РТШ квалифицируется в случаях недостаточного уменьшения выраженности психопатологической симптоматики в результате терапии как минимум 2 АП различных химических классов (как минимум 1 из них должен быть АПВП) в рекомендуемых терапевтических дозировках на протяжении не менее 6 нед каждым АП [23]. В зарубежных исследованиях в настоящее время наиболее широко используется консенсусная дефиниция РТШ (в отсутствие стандартизованных общепринятых критериев), разработанная Рабочей группой по эффекту и резистентности терапии при психозе (Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group): по завершении минимум двух курсов разными АП, каждый длительностью не менее 4 нед с назначением АП в суточной дозе, эквивалентной не менее 600 мг хлорпромазина, сохраняются умеренные/тяжелые симптомы и умеренное/тяжелое снижение функционирования [22].

В соответствии с накопленными на сегодня сведениями (хотя и пока крайне ограниченными) предполагается, что в основе резистентности лежит множество различных факторов, констелляция и степень значимости которых требуют дальнейшего уточнения [24].

Сроки развития резистентности

У большинства пациентов с РТШ резистентность формируется уже на этапе манифестации заболевания — до 22,8% среди пациентов с первым психотическим эпизодом [25]. Средняя длительность формирования резистентности от начала шизофрении оценивается в 5 лет [26]. Соответственно, вероятность снижения эффективности терапии после хорошего эффекта лечения первого эпизода варьирует от 16 до 30% [22, 27]. Кроме того, примерно 20—30% пациентов, получающих инъекционные АП пролонгированного действия, обнаруживают резистентность после хорошего эффекта инициальной терапии [28—30].

Преодоление резистентности

Наиболее убедительные доказательства эффективности при РТШ получены в исследованиях клозапина, включая редукцию устойчивых к другим препаратам позитивных симптомов, а также снижение риска госпитализации и уровня смертности [27, 31, 32]. Соответственно, в случаях РТШ препаратом первого выбора считается клозапин (в дозах 100—900 мг/сут) [23].

Наряду с клозапином (наиболее изученным при РТШ) преодоление резистентности возможно с помощью других АП, при этом более предпочтительными являются АПВП. Согласно результатам метаанализа [24], при замене на АПВП доля пациентов со значимым терапевтическим эффектом достигает 41,5% против 25% при переводе на классические нейролептики. Среди АПВП (кроме клозапина) эффективность при РТШ предварительно верифицирована для оланзапина, рисперидона, зипрасидона, причем наиболее высокие результаты, по некоторым данным, немного превосходящие эффект клозапина, зафиксированы при замене на оланзапин [33, 34]. Также получены данные о значимой редукции устойчивых к терапии разными АП позитивных и негативных симптомов после замены на АПТП карипразин [35]. В свою очередь замена на традиционные нейролептики была значительно менее эффективной при использовании галоперидола и (с наихудшими результатами) хлорпромазина [34].

Стратегии в случае неэффективности замены на клозапин или другие АП предполагают расширение спектра и увеличение интенсивности психофармакотерапии и привлечение других методов биологической терапии шизофрении: комбинация 2 антипсихотиков и более; присоединение к АП антидепрессантов, нормотимиков с учетом ключевых симптомов; сочетание АП с ЭСТ или ТМС (хотя доказательства эффективности данных стратегий ограничены) [36].

Подтверждением целесообразности сочетанного применения разных АП служат результаты анализа 5 доступных (на время анализа) рандомизированных клинических исследований (РКИ) разной длительности, направленного на оценку эффективности комбинированного применения АП [37]. Авторами установлено, что снижение количества АП (т.е. попытка редукции полифармакотерапии) приводит к возрастанию риска обострения симптоматики, верифицированного повышением частоты выбывания из исследования по причине недостаточной эффективности. Более того, отдельный интерес представляют данные о том, что редукция полифармакотерапии не сопровождалась улучшением показателей переносимости как в целом (выбывание из-за побочных эффектов), так и по отдельным параметрам (ЭПС, прибавка в весе, когнитивные нарушения и пр.).

Касаясь отдельных комбинаций, следует отметить, что выбор препаратов в наиболее успешных сочетаниях согласуется с положениями о рациональном подборе препаратов с разными механизмами действия. В исследовании получены доказательства эффективности комбинированного применения некоторых АП в снижении риска повторной госпитализации больных шизофренией [38]. Сочетание клозапина с арипипразолом обеспечивало снижение риска повторных госпитализаций и улучшение прогноза в сравнении с монотерапией клозапином, которая оценивается как наиболее эффективная среди всех вариантов монотерапии. Предполагается, что такой результат связан с одним из трех механизмов [39]: сочетание 2 АП обеспечивает более высокий уровень D2-связывания и блокады, что повышает эффективность; редукция побочных эффектов с улучшением переносимости, например связанное с добавлением арипипразола снижение веса и уровней пролактина (эффект, наблюдаемый при добавлении арипипразола

к другим D2-антагонистам) [40]; дополнительные клинические эффекты за счет воздействия на другие рецепторы второго АП. Очевидно, что каждый из этих эффектов не является единственно возможным в каждом конкретном случае, поэтому необходимы дальнейшие исследования полезных эффектов полифармакотерапии АП.

Терапия кататонических расстройств при шизофрении

История лечения кататонических расстройств берет начало еще в XIX веке и отражает естественную динамику в клинических подходах параллельно разработке и совершенствованию как медикаментозных, так и нелекарственных методов биологической терапии. В настоящее время в связи с новой транснозологической парадигмой кататонических расстройств (DSM-5, проект МКБ-11) базисные подходы и методы коррекции кататонии существенно изменились: препаратами выбора при всех нозологиях, кроме шизофрении, рассматриваются производные бензодиазепина [41]. Однако возможности данного подхода при терапии кататонии, выступающей в рамках шизофрении, представляются крайне ограниченными, в том числе в случаях так называемой острой кататонии, развивающейся при шизофренических психозах [42, 43]. Данные по применению бензодиазепинов для коррекции так называемой хронической кататонии при шизофрении ограничены единственной (из доступных на сегодня) публикацией, в которой не обнаружено признаков терапевтического эффекта лоразепама в дозе 6 мг/сут [44].

Сведения о терапевтических возможностях АП в коррекции эндогенно-процессуальной хронической кататонии остаются противоречивыми. Превалируют сообщения о потенциальной пользе АП (купирование «злокачественной»/фебрильной кататонии и острого кататонического возбуждения, предотвращение хронификации кататонии после приступов онейроидной кататонии) [45—47]. Наряду с этим приводятся данные о недостаточной эффективности и даже риске утяжеления кататонии при использовании АП [48, 49].

Соответственно, предполагается, что в лечении подострых и хронических кататонических расстройств при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра следует ограничивать использование классических нейролептиков и назначать АПВП либо (как исключение) ТАП сульпирид, применение которых считается наиболее обоснованным и безопасным [23].

В ряду перспективных методов фармакологической коррекции кататонии при шизофрении могут рассматриваться АПТП, сочетающие высокий аффинитет к дофаминовым рецепторам с механизмом парциального D2/D3-агонизма. Эта рекомендация основана на положительных результатах применения в терапии кататонии при шизофрении первого АПТП арипипразола [50]. Подтверждением обоснованности и эффективности такого подхода также служат результаты специального исследования терапии хронической непсихотической кататонии при шизофрении с учетом клинической дифференциации кататонических феноменов на гиперкинетическую и стереотипную кататонию [41]. Авторами исследования показано, что результаты терапии персистирующих кататонических феноменов демонстрируют значительную гетерогенность клинического ответа на лечение в зависимости от психопатологических особенностей психомоторных нарушений. Препараты бензодиазепинового ряда могут быть эффективны при хронической кататонии (в противоположность данным цитированного выше исследования G. Ungvari и соавт. [44]), но только в случаях паракинетической кататонии. Однако и у данных больных в силу сопутствующих эндогенно-процессуальных факторов облигатным условием является добавление к препаратам бензодиазепинового ряда антипсихотиков.

Пациенты со стереотипной кататонией обнаруживают проявления резистентности к лечению бензодиазепинами, а также неудовлетворительную эффективность и переносимость ТАП в виде частных проявлений экстрапирамидных расстройств. Обоснованным и эффективным при стереотипной кататонии является сочетание АПТП (карипразин) и АПВП с верифицированной низкой распространенностью двигательных побочных явлений (кветиапин, оланзапин).

Применение ЭСТ считается эффективным методом лечения состояний с преобладанием острой психопатологической симптоматики, при манифестной кататонии некоторые авторы сообщают о 100% доле респондеров [51—53]. Вместе с тем в последние годы опубликованы данные целого ряда исследований, подтверждающие обоснованность использования ЭСТ в качестве средства «второго ряда» — вслед за бензодиазепинами — для лечения кататонических проявлений различного генеза, не обнаруживающих признаков острого возбуждения. Применение ЭСТ признается безопасным методом лечения этой группы кататонических расстройств. Необходимо, однако, подчеркнуть, что результативность ЭСТ при хронических кататонических состояниях в рамках эндогенно-процессуальной патологии представляется спорной.

Терапия негативных симптомов шизофрении

В основе методики терапии шизофрении с преобладанием негативных расстройств — приоритетность выбора антипсихотиков новых поколений, обладающих широкими спектрами фармакологического воздействия, аугментация их эффекта в случае необходимости психотропными средствами других классов (с разными механизмами действия), а также использование нелекарственных методов терапии (биологические, психотерапия) [54]. В ряду АП в первую очередь показан АПТП карипразин, начиная с минимальной терапевтической дозы 1,5 мг/сут и далее в зависимости от эффекта вплоть до максимальных 6 мг/сут. Приоритетность выбора карипразина согласуется с современными рекомендациями по терапии шизофрении с преобладающими негативными симптомами, основанными на верифицированном эффекте редукции ядерных негативных симптомов в соответствии с современной методологией [18, 55]. Карипразин может использоваться как в качестве стартового антипсихотика, так и на замену предыдущего АП при недостаточной эффективности в отношении негативных расстройств. При этом, согласно собственным наблюдениям, признаки активирующего эффекта препарата (повышение социальной коммуникации, ослабление эмоциональной отгороженности) могут проявляться с первых дней терапии наряду с коррекцией сопутствующих депрессивных и когнитивных расстройств [56]. В основе антинегативного (в совокупности с прокогнитивным и антидепрессив-

ным) действия карипразина рассматривается парциальный агонизм к D3- и в меньшей степени к D2-рецепторам дофамина в префронтальной коре в сочетании с взаимодействием с серотониновыми (5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C и 5-HT7) рецепторами [57—59]. Наряду с карипразином возможно применение другого АПТП, арипипразола, в наибольшей степени проявляющего активирующие эффекты в малых дозах (5—10 мг/сут)[2]. Теоретически последний из АПТП, брекспипразол, также может обладать сходными свойствами, однако опыт его клинического применения пока ограничен.

Среди АПВП показано назначение амисульприда в малых дозах (50—300 мг/сут)[3], который указывается в качестве препарата второго выбора (после карипразина) для купирования стойких доминирующих негативных симптомов [18]. Другие АПВП, начиная с клозапина, также обнаруживают значительно более широкие профили клинической эффективности при шизофрении, включая не только негативные, но и позитивные, депрессивные и когнитивные симптомы [21, 60]. Однако в свете пересмотра методологии выполненных исследований способность АПВП воздействовать на первичные негативные симптомы в настоящее время подвергается сомнению в связи с тем, что доказательная база ограничивается результатами регистрационных исследований в условиях терапии острых психотических состояний [61, 62].

Согласно сформировавшимся на сегодня представлениям, ТАП не способны воздействовать на ядерные негативные симптомы и даже могут (вследствие блокады D2-рецепторов) усугублять их за счет побочных эффектов (нейролепсия, ЭПС, акинезии) [62]. Тем не менее отдельные представители типичных нейролептиков, обладающие так называемыми активирующими свойствами в малых (ниже собственно антипсихотических) дозах, включая сульпирид (50—600 мг/сут), флупентиксол (до 5 мг/сут), могут с успехом применяться для коррекции негативных расстройств в случаях плохой переносимости или недоступности рекомендуемых АП новых поколений.

Одним из современных направлений в оптимизации терапии негативных расстройств при шизофрении предусматривается аугментация АП лекарственными средствами других фармакологических классов, а также сопутствующее применение нелекарственных методов биологической терапии (ТМС). В ряду перспективных (но еще не подтвержденных для рутинного применения в практике) подходов рассматриваются: антидепрессанты разных классов (флуоксетин, тразодон, миансерин, миртазапин ритансерин); психостимуляторы: амфетамины, «атипичные» психостимуляторы (модафинил, армодафинил).

Терапия шизофрении в детском возрасте

Фармакотерапия шизофрении у детей и подростков базируется на общих принципах лечения этого заболевания у взрослых, но имеет ряд значимых возрастных особенностей: вариабельность физиологических показателей; атипичность психопатологических синдромов (транзиторность, полиморфизм, рудиментарность); нозологический изоморфизм (сходство симптоматики при разных заболеваниях); юридические аспекты. Несмотря на многолетнее успешное применение большинства АП в детском возрасте, существуют возрастные ограничения при их назначении. В настоящее время в соответствии с Распоряжением Правительства РФ №1180-р от 16.05.22 «Перечень заболеваний, при которых допускается применение лекарственного препарата вне инструкции по его применению, в том числе у детей», вступившим в силу с 29 июня 2022 г., применение препаратов «off-label» в детской психиатрии стало правомочным. При выборе препарата в соответствии с законами РФ следует основываться на рекомендациях фирм-производителей, но также руководствоваться клиническими рекомендациями Минздрава России, результатами клинических исследований и современными подходами к психофармакотерапии **(см. таблицу)**.

Хотя большинство ТАП разрешено к применению в детском и подростковом возрасте, спектр их клинической эффективности ограничивается позитивной симптоматикой, а целесообразность применения — относительно кратковременными курсами купирующей терапии развернутых психотических расстройств [63].

Назначение АПВП (оланзапин, рисперидон и др.) позволяет добиться не только повышения качества ремиссий, но и улучшения социальных исходов, однако их выбор ограничен как профилями переносимости/безопасности (метаболические и нейроэндокринные нарушения могут быть неприемлемы в период активного роста), так и юридическими аспектами **(см. таблицу)**.

В наибольшей степени современным критериям выбора — мультимодальный профиль эффективности и благоприятный профиль переносимости — соответствуют АПТП (арипипразол, луразидон, карипразин) [64, 65]. Однако только у луразидона были изучены эффективность и безопасность применения в детском возрасте в РКИ [66], и этот препарат официально разрешен для лечения шизофрении у детей с 13 лет, а биполярного аффективного расстройства с 10 лет.

Наряду с АП целесообразно применение наиболее безопасных антидепрессантов в случаях выраженного депрессивного аффекта, а также ноотропной терапии на этапе стабилизации заболевания.

В большинстве случаев в младшем возрасте терапия начинается с наиболее безопасного АП (сульпирид, тиоридазин, луразидон, а также «off-label» арипипразол, кветиапин), доза которого подбирается индивидуально. При отсутствии эффекта показана замена на более инициозивный АП, но с учетом риска побочных эффектов (галоперидол, трифлуоперазин, оланзапин, рисперидон) далее возможна аугментация вторым АП другого класса (сочетание галоперидола с оланзапином, рисперидона с арипипразолом).

По мере редукции психоза доза АП снижается, возможна замена на АП, более подходящий для длительной терапии (благоприятный профиль переносимости, способность редуцировать негативные симптомы, улучшать когнитивные функции), — луразидон, амисульприд, арипипразол, карипразин.

[2]Антинегативный эффект арипипразола пока не подтвержден в соответствующих исследованиях.

[3]Хотя в инструкции амисульприда негативные симптомы зафиксированы в качестве отдельного показания, его эффективность в отношении ядерных негативных симптомов не признается полностью доказанной в связи с недостатками методологии соответствующих исследований препарата [Krause M. et al, 2018].

Антипсихотики, допустимые в РФ для лечения шизофрении в детском возрасте согласно действующим инструкциям и клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом России

Antipsychotics allowed in the Russia for the treatment of schizophrenia in childhood according to current instructions and clinical recommendations approved by the Ministry of Health of the Russian Federation

Препарат	Официальная инструкция	Проект клинических рекомендаций — Шизофрения — 2021—2022—2023 утверждены Минздравом России	Клинические рекомендации — Шизофрения — 2019 утверждены Минздравом России	Эффективность установлена в клинических исследованиях
Хлорпромазин (таблетки)	С 12 лет	С 12 лет	С 3 лет	
Хлорпромазин (раствор)	С 6 мес (для лечения психотических состояний)	С 3 лет	С 6 мес	
Галоперидол	Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) «Гедеон Рихтер», «Велфарм» с 18 лет «Озон» с 13 лет «Органика», «Биоканоль Фарма ГмбХ» с 3 лет	С 3 лет	С 3 лет Тики и вокальные нарушения при синдроме Туретта (внутрь). Препарат второй линии при коррекции выраженных поведенческих расстройств, связанных с чрезмерной возбудимостью и агрессией (внутрь). Препарат второй линии для краткосрочного лечения гиперактивности у детей (внутрь)	
Перициазин (капли)	С 3 лет	С 3 лет	С 3 лет	
Тиоридазин	С 4 лет	С 4 лет при наличии психомоторного возбуждения, ажитации, грубых поведенческих расстройств	С 4 лет	+
Трифлуоперазин	С 6 лет	Отсутствует	С 3 лет	
Левомепромазин	С 12 лет	С 12 лет при наличии психомоторного возбуждения, ажитации, грубых поведенческих расстройств	С 12 лет	
Тиаприд	С 6 лет	С 4 лет при наличии психомоторного возбуждения, ажитации, грубых поведенческих расстройств	Данные отсутствуют	
Перфеназин	ГРЛС (2022) с 18 лет. РЛС с 12 лет	С 12 лет	С 12 лет	
Алимемазин	С 6 лет	Данные отсутствуют	С 6 лет	
Атипичные нейролептики (2-е поколение)				
Палиперидон	С 12 лет	С 12 лет в форме таблеток при резистентности к терапии другими антипсихотиками, с целью коррекции негативной симптоматики	Food and Drug Administration (FDA) с 12 лет, в России с 18 лет	+
Клозапин	с 18 лет	Детям с диагностированной шизофренией при наличии суицидального риска, при резистентности к терапии другими антипсихотиками в дозах 25—50 мг/сут	С 5 лет	

Окончание таблицы см. на след. странице

Антипсихотики, допустимые в РФ для лечения шизофрении в детском возрасте согласно действующим инструкциям и клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом России. *(Окончание)*

Antipsychotics allowed in the Russia for the treatment of schizophrenia in childhood according to current instructions and clinical recommendations approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. *(Ending)*

Препарат	Официальная инструкция	Проект клинических рекомендаций — Шизофрения — 2021—2022—2023 утверждены Минздравом России	Клинические рекомендации — Шизофрения — 2019 утверждены Минздравом России	Эффективность установлена в клинических исследованиях
Луразидон	С 10 лет лечение БАР, С 13 лет лечение шизофрении	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	+
Сульпирид (капсулы)	С 14 лет	С 14 лет с целью коррекции негативной симптоматики при преобладании в клинической картине аффективных и когнитивных нарушений	Капсулы с 6 лет, таблетки с 18 лет	
Эглонил (сульпирид) (капсулы по 50 мг)	С 6 лет			
Амисульпирид	С 15 лет	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	
Оланзапин	С 18 лет	Детям с диагностированной шизофренией при наличии психотических симптомов, включая кататонические расстройства, резистентности к терапии другими антипсихотиками, психомоторного возбуждения, ажитации, грубых поведенческих расстройств в дозах 2,5—10 мг/сут	С 18 лет	Эффективность перорального применения оланзапина в лечении острых маниакальных или смешанных эпизодов у подростков (в возрасте от 13 до 17 лет) была установлена в ходе 3-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования
Кветиапин	С 18 лет	Детям с диагностированной шизофренией с целью коррекции негативной симптоматики при преобладании в клинической картине неврозоподобных и аффективных симптомов в дозах 50—100 мг/сут	Данные отсутствуют	
Арипипразол	С 18 лет	Детям с диагностированной шизофренией при наличии суицидального риска, при резистентности к терапии другими антипсихотиками в дозах 25—50 мг/сут	Шизофрения (от 13 лет), острая мания/смешанная мания (от 10 лет в качестве монотерапии или дополнения), раздражительность при аутизме (от 6 до 17 лет), синдром Туретта (от 6 до 18 лет)	
Рисперидон	С 18 лет	С 13 лет	Детям с диагностированной шизофренией при резистентности к терапии другими антипсихотиками, с целью коррекции негативной симптоматики в дозе 10 мг/сут. FDA Шизофрения (от 13 лет), острая мания, смешанная мания (от 10 лет, в качестве монотерапии и дополнения). Раздражительность при аутизме (от 5 до 16 лет)	Эффективность была установлена в 3 краткосрочных испытаниях у детей и подростков (от 5 до 17 лет) для лечения раздражительности, связанной с аутистическим расстройством, включая симптомы агрессии по отношению к другим, преднамеренное самоповреждение, приступы гнева и быстро меняющиеся настроения

Заключение

Таким образом, установлены клинические маркеры определения оптимальной тактики лечения в зависимости от синдромальных особенностей и стереотипа течения шизофрении, возможности обоснованной комбинированной терапии препаратами разных фармакологических классов. Представлена специфика лечения шизофрении в детском/подростковом возрасте и у взрослых, включая основные принципы выбора классов препаратов, суточных доз и тактики лекарственной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российское общество психиатров (РОП). *Шизофрения. Клинические рекомендации*, 2021—2023. Ссылка активна на 01.05.2024.
The Russian Society of Psychiatrists (ROP). *Schizophrenia. Clinical recommendations* (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation), 2021—2023. (In Russ.).
https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP451/?ysclid=lpxv8f7son618037748#3
2. Мосолов С.Н. *Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике)*. Под ред. С.Н. Мосолова. М.: Издательство «Социально-политическая мысль». 2012; 1080.
Mosolov SN. *Biologicheskie metody terapii psihicheskih rasstrojstv (dokazatel'naya medicina — klinicheskoj praktike)*. Pod red. S.N. Mosolova. M.: Izdatel'stvo «Social'no-politicheskaya mysl'». 2012;1080. (In Russ.).
3. Незнанов Н.Г., Александровский Ю.А. *Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике: руководство для практикующих врачей*. Под общ. ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. М.: Литтерра. 2014;1080.
Neznanov NG, Aleksandrovskij YuA. *Racional'naya farmakoterapiya v psihiatricheskoj praktike: rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej*. Pod obshch. red. Yu.A. Aleksandrovskogo, N.G. Neznanova. M.: Litterra. 2014;1080. (In Russ.).
4. Шмуклер А.Б. *Шизофрения*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2021;176.
Shmukler A.B. *Shizofreniya*. M.: GEOTAR-Media. 2021;176. (In Russ.).
5. Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull*. 2017;43(1):44-47.
https://doi.org/10.1093/schbul/sbw158
6. Bora E, Binnur Akdede B, Alptekin K. Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47(14):2401-2413.
https://doi.org/10.1017/S0033291717000952
7. O'Keeffe D, Kinsella A, Waddington JL, et al. Clarke M. 20-Year Prospective, Sequential Follow-Up Study of Heterogeneity in Associations of Duration of Untreated Psychosis With Symptoms, Functioning, and Quality of Life Following First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2022;179(4):288-297.
https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.20111658
8. Каледа В.Г., Омельченко М.А., Румянцев А.О. Психотический риск в юношеском возрасте. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(2):27-33.
Kaleda VG, Omelchenko MA, Rumyantsev AO. Psychotic risk in adolescence. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2017;19(2):27-33. (In Russ.).
9. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU, et al. Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(7):755-765.
https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4779
10. Sommer IE, Bearden CE, van Dellen E, et al. Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for? *NPJ Schizophr*. 2016;2:16003.
https://doi.org/10.1038/npjschz.2016.3
11. Murru A, Carpiniello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neurosci Lett*. 2018;669:59-67.
https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.003
12. The National Institute for Health and Care Excellence. *NICE guidance, Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*. 2014.
https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-Recommendations#preventing-psychosis-2.
13. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015;30(3):388-404.
https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.013
14. Смулевич А.Б. Новая психопатологическая парадигма шизофрении и расстройств шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):7-15.
Smulevich AB. The new psychopathological paradigm of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):7-15. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20241240117
15. Pandurangi AK, Buckley PF. Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-inflammatory Agents in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:227-244.
https://doi.org/10.1007/7854_2019_91
16. de Bartolomeis A, Barone A, Vellucci L, et al. Linking Inflammation, Aberrant Glutamate-Dopamine Interaction, and Post-synaptic Changes: Translational Relevance for Schizophrenia and Antipsychotic Treatment: a Systematic Review. *Mol Neurobiol*. 2022;59(10):6460-6501.
https://doi.org/10.1007/s12035-022-02976-3
17. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res*. 2013;149(1-3):56-62.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.004
18. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;2:2-10.
Mosolov SN, Yaltinskaya PA. Algorithm of therapy of primary negative symptoms in schizophrenia. *Modern therapy of mental disorders*. 2020;2:2-10. (In Russ.).
https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.26.17.001
19. Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):927-942.
https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121358
20. 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):939-951.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3
21. Leucht S, Kane JM, Etschel E, et al. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2318-2325.
https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301147
22. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216-229.
https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503
23. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;1:27-36.
Mosolov SN, Tsukarzi EE, Alfimov PV. Algorithms of biological therapy of schizophrenia. *Modern therapy of mental disorders*. 2014;1:27-36. (In Russ.).
24. Seppälä A, Pylvänäinen J, Lehtiniemi H et al. Predictors of response to pharmacological treatments in treatment-resistant schizophrenia — A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2021;236:123-134.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.005
25. Siskind D, Orr S, Sinha, et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2022;220(3):115-120.
https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61

26. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med*. 2017;47(11):1981-1989. https://doi.org/10.1017/S0033291717000435
27. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, KiselyS. Clozapine v. first-and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):385-392. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261
28. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):192-213. https://doi.org/10.1093/schbul/sbs150
29. Emsley R, Asmal L, Rubio JM, et al. Predictors of psychosis breakthrough during 24 months of long-acting antipsychotic maintenance treatment in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2020;225:55-62. https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.025
30. Rubio JM, Taipale H, Correll CU, et al. Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance: results from a nationwide study. *Psychol Med*. 2020;50(8):1356-1367. https://doi.org/10.1017/S0033291719001296
31. Land R, Siskind D, Mcardle P, et al. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(4):296-309. https://doi.org/10.1111/acps.12700
32. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof, et al. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1-12.5 years. *Schizophr Bull*. 2019; 45(2):315-329. https://doi.org/10.1093/schbul/sby052
33. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600-610. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.4.600
34. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):199-210. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
35. Rancans E, Dombi ZB, Mátrai P, et al. The effectiveness and safety of cariprazine in schizophrenia patients with negative symptoms and insufficient effectiveness of previous antipsychotic therapy: an observational study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2021;36(3):154-161. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000351
36. Мосолов С.Н. *Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии*. Иваново: Нейрософт. 2023;576. Mosolov SN. *Primenenie transkranial'noj magnitnoj stimulyacii v psihiatrii*. Ivanovo: Nejrosoft. 2023;576. (In Russ.).
37. Bighelli I, Rodolico A, Siafis S, et al. Antipsychotic polypharmacy reduction versus polypharmacy continuation for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD014383. https://doi.org/10.1002/14651858.CD014383.pub2
38. Tiihonen J, Taipale H, Mehtala, J, et al. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA psychiatry*. 2019;76:499-507. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320
39. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, et al. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020;172:107704. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704
40. Galling B, Roldan A, Hagi K, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017;16(1):77-89. https://doi.org/10.1002/wps.20387
41. Иванов С.В., Смулевич А.Б., Борисова П.О. и др. Терапия кататонии в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2022;20(3):112-123. Ivanov SV, Smulevich AB, Borisova PO, et al. Therapy of catatonia in the clinical space of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders. *Psychiatry*. 2022;20(3):112-123. (In Russ.). https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-112-123
42. Rasmussen S, Mazurek M, Rosebush P. Catatonia: Our current understanding of its diagnosis, treatment and pathophysiology. *World J Psychiatry*. 2016;6(4):391. https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i4.391
43. Zaman H, Gibson RC, Walcott G. Benzodiazepines for catatonia in people with schizophrenia or other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8):CD006570. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006570.pub3
44. Ungvari GS, Chiu HF, Chow LY, et al. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;142(4):393-398. https://doi.org/10.1007/s002130050904
45. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. *Лечение психически больных*. М.: Медицина. 1988;496. Avruckij GYa, Neduva AA. *Lechenie psihicheski bol'nyh*. M.: Medicina. 1988;496. (In Russ.).
46. Тиганов А.С. *Фебрильная шизофрения*. М: Медицина. 1982;128. Tiganov AS. *Febril'naya shizofreniya*. M: Medicina. 1982;128. (In Russ.).
47. Цыганков, Б.Д., Овсянников С.А. *Психиатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012;384. Cygankov BD, Ovsyannikov SA. *Psihiatriya*. M.: GEOTAR-Media. 2012;384. (In Russ.).
48. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(6):1161-1164. https://doi.org/10.1097/00004583-199211000-00028
49. Lee JW. Neuroleptic-induced catatonia: clinical presentation, response to benzodiazepines, and relationship to neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(1):3-10. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181c9bfe6
50. Muneoka K, Kanahara N, Kimura S. Switching to aripiprazole for the treatment of residual mutism resulted in distinct clinical courses in two catatonic schizophrenia cases. *SAGE Open Med Case Rep*. 2017;5:2050313X17692936. https://doi.org/10.1177/2050313X17692936
51. Bush G, Fink M, Petrides G, et al. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiat Scand*. 1996;93(2):129-136. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x
52. Suzuki K, Awata S, Matsuoka H. One-year outcome after response to ECT in middle-aged and elderly patients with intractable catatonic schizophrenia. *J ECT*. 2004;20(2):99-106. https://doi.org/10.1097/00124509-200406000-00005
53. Hatta K, Miyakawa K, Ota T, et al. Maximal Response to Electroconvulsive Therapy for the Treatment of Catatonic Symptoms. *J ECT*. 2007;23(4):233-235. https://doi.org/10.1097/yct.0b013e3181587949
54. Смулевич А.Б. *Негативные расстройства в психопатологическом пространстве шизофрении*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2023;248. Smulevich AB. *Negativnye rasstrojstva v psihopatologicheskom prostranstve shizofrenii*. 2-e izd. M.: MEDpress-inform. 2023;248. (In Russ.).
55. 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;389(10074):1103-1113. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0
56. Смулевич А.Б., Иванов С.В., Яхин К.К. и др. Карипразин в терапии шизофрении с преобладанием негативных симптомов: инициальные эффекты лечения (обсервационное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):67-72. Smulevich AB, Ivanov SV, Yakhin KK, et al. Cariprazine in schizophrenia with predominantly negative symptoms: early effects of therapy (observational study). S.*S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12):67-72. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202012012167
57. Werner FM, Coveñas R. New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1657-1661. https://doi.org/10.2147/TCRM.S64915
58. Misiak B, Bieńkowski P, Samochowiec J. Cariprazine — a novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Pol*. 2018;52(6):971-981. https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/80710
59. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: Distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(1):29-41.
60. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9657):31-41. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61764-x

61. Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):788-799. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.010

62. 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;268(7):625-639. https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3

63. Макушкин Е.В., Симашкова Н.В., Пережогин Л.О. и др. Офрения в детском и подростковом возрасте. *Российский психиатрический журнал*. 2016;(6):62-81.
Makushkin EV, Simashkova NV, Perezhogin LO, et al. Schizophrenia in childhood and adolescence. *Russian Psychiatric Journal*. 2016;(6):62-81. (In Russ.).

64. Горюнов А.В. Применение Луразидона при лечении психических заболеваний в детском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(11-2):77-85.
Goryunov AV. Using Lurasidone in the treatment of mental illness in childhood. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11-2):77-85. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112111277

65. Шталь С. *Руководство для практикующих врачей: дети и подростки*. С. Шталь; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ. 2022;742.
Shtal S. *Rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej: deti i podrostki*. S. Shtal; per. s angl. M.: MEDprecs-inform. 2022;742. (In Russ.).

66. Correll CU, Findling RL, Tocco M, et al. Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: results of a 2-year, open-label extension study. *CNS Spectr*. 2022;27(1):118-128. https://doi.org/10.1017/S1092852920001893

Поступила 01.05.2024
Received 01.05.2024
Принята к печати 08.05.2024
Accepted 08.05.2024