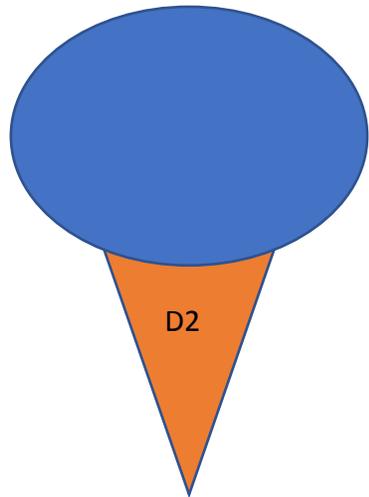


Механизмы действия и клинические эффекты новых атипичных антипсихотиков – КАРИПРАЗИНА, БРЕКСПИПРАЗОЛА и ЛУРАЗИДОНА



Фофанова Юлия Сергеевна
Кафедра психиатрии, наркологии
и психотерапии
Академии постдипломного образования
ФМБА

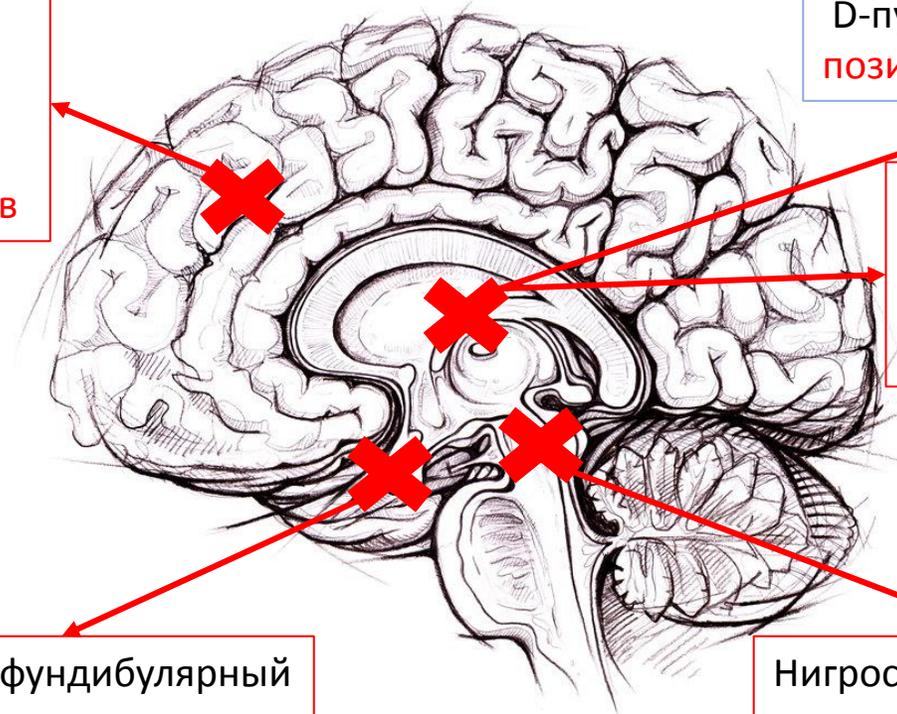
Основной механизм действия антипсихотиков **первой генерации** (традиционных, типичных) – **тотальное блокирование дофаминовых D2-рецепторов.**



Типичный антипсихотик – антагонист D2-рецепторов

Хлорпромазин открыт в 1950г.
Применяется в психиатрии с 1952 года
(Фрэнк Айд)

Мезокортикальный D-
путь – **усугубление**
КОГНИТИВНЫХ,
негативных,
аффективных симптомов



Мезолимбический
D-путь – **устранение**
ПОЗИТИВНЫХ СИМПТОМОВ

Мезолимбический
D-путь – **нейролепсия**
(похожа на негативные
симптомы)

Тубероинфундибулярный
D-путь –
гиперпролактинемия

(активность дофаминовых
нейронов в норме ингибирует
релиз пролактина)

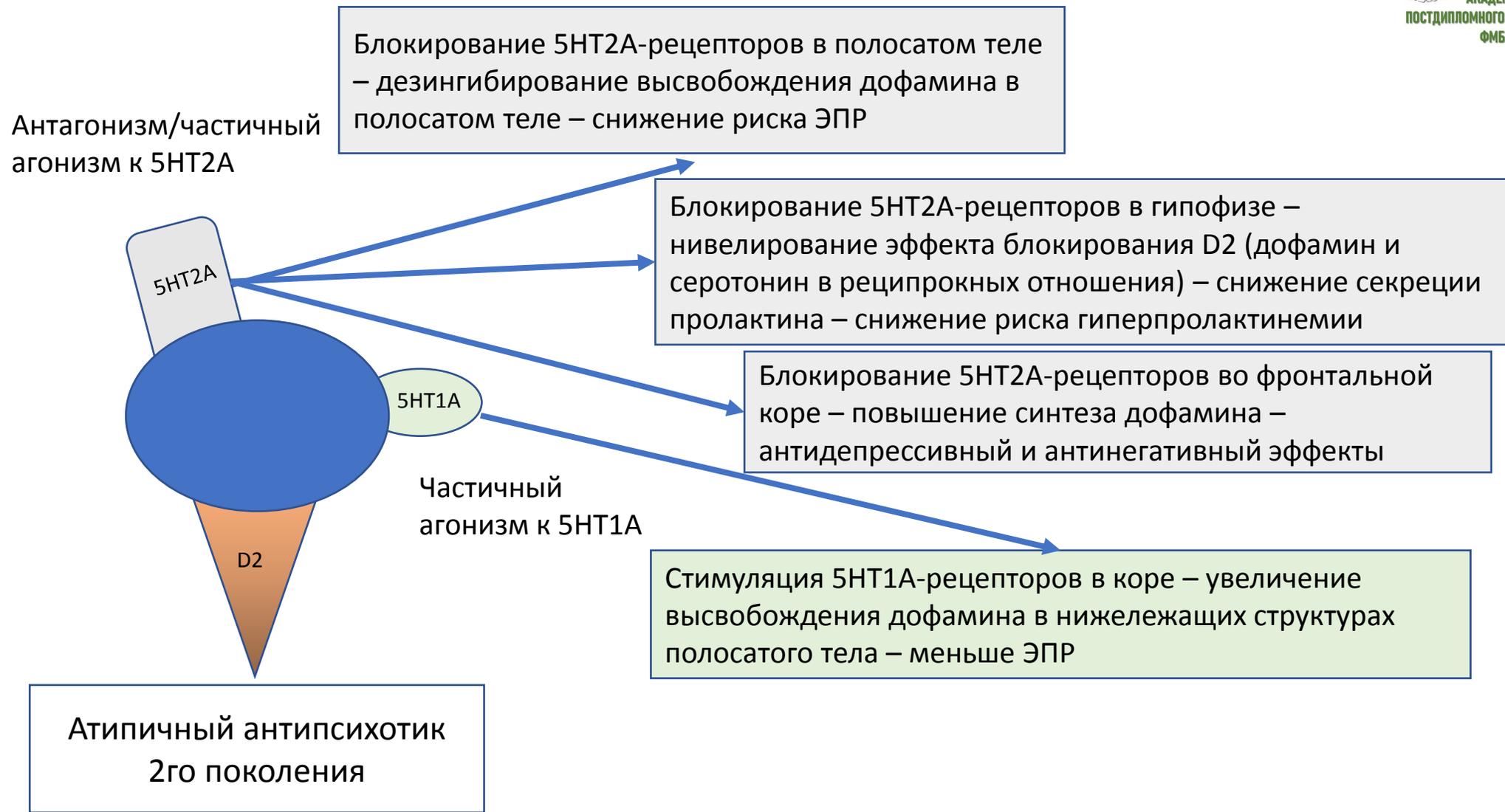
Нигростриарный D-путь –
экстрапирамидные
симптомы

(активность дофаминовых
нейронов в норме
поддерживает двигательную
функцию)

Другие недостатки применения типичных антипсихотиков:

- ➔ **Узкий диапазон дозирования** («терапевтическое окно»):
дозы ниже порогового показателя связывания D2-рецепторов (занятость 60% D2-рецепторов) клинически неэффективны
дозы, которые повышают занятость D2-рецепторов до 80% и выше, вызывают ЭПР.
- ➔ **Отсутствие профилактического эффекта** при использовании низких доз (при высоких – ЭПР).
- ➔ **Усугубление негативных, когнитивных симптомов и депрессии** накопительного свойства. Снижение социализации.

Антипсихотики 2го поколения – против ЭПР.



Антипсихотики 2го поколения – против негативных симптомов ?



- уплощенный аффект
- ангедония
- абулия
- асоциальность
- алогия

Мета-анализ Möller с соавт. (2015):

Выраженного эффекта в отношении негативных симптомов НЕТ;
Амисульприд, оланзапин, кветиапин, рисперидон и зипрасидон – лучшая эффективность, чем антипсихотики первой генерации.
Амисульприд и **зипрасидон** наибольший эффект.

Мета-анализ Cerveri с соавт. (2019):

Амисульприд, клозапин, оланзапин, рисперидон более эффективны, чем традиционные антипсихотики в терапии и позитивных, и негативных симптомов.

Воздействие на депрессивные симптомы имитирует антинегативный эффект

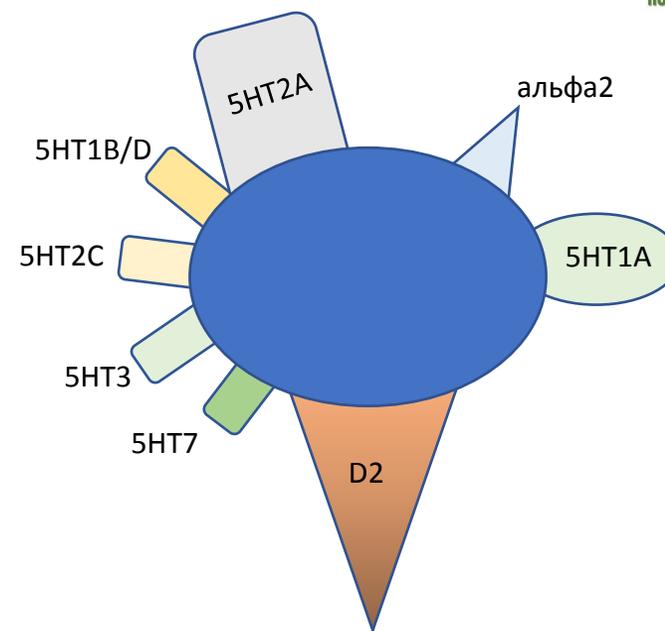
- Клозапин и оланзапин – наибольший риск прибавки веса.
- Сертиндол, зипразидон и амисульприд – наибольшее влияние на интервал QT.
- Палиперидон, рисперидон и амисульприд – наибольшее повышение пролактина.

Антипсихотики 2го поколения – против депрессивных симптомов

Применение антипсихотиков при БАР с 60х годов 20го века – для купирования острых маниакальных и психотических состояний. Эффективны большинство антипсихотиков.

Антипсихотики в терапии униполярных депрессий и депрессивных состояний при БАР – в последние 20 лет – избирательно эффективны.

Доказанная эффективность в отношении **депрессии при БАР – кветиапин**, и **оланзапин** (в сочетании с флуоксетином);
в отношении **униполярной депрессии – «пины»** (особенно кветиапин и клозапин).



Блокада 5HT2-рец. – повышение высвобождения дофамина во фронтальной коре (**кветиапин**) + снижение гиперактивности глутаматной системы (при БАР).

Антагонизм к альфа-рец. – увеличение высвобождения серотонина и норадреналина в коре (**«пины»**, «доны» - рisperидон).

Приоритет терапии - повышение уровня функционирования и качества жизни (WHO, WPA, APA, EPA)



-
- ↓
- ➔ Редукция негативных симптомов (антинегативное действие);
 - ➔ Сохранение / восстановление когнитивных функций (прокогнитивное действие);
 - ➔ Нормализация аффекта (антидепрессивное действие);
 - ➔ Сохранение физического здоровья (минимизация кардиометаболических нарушений).
-

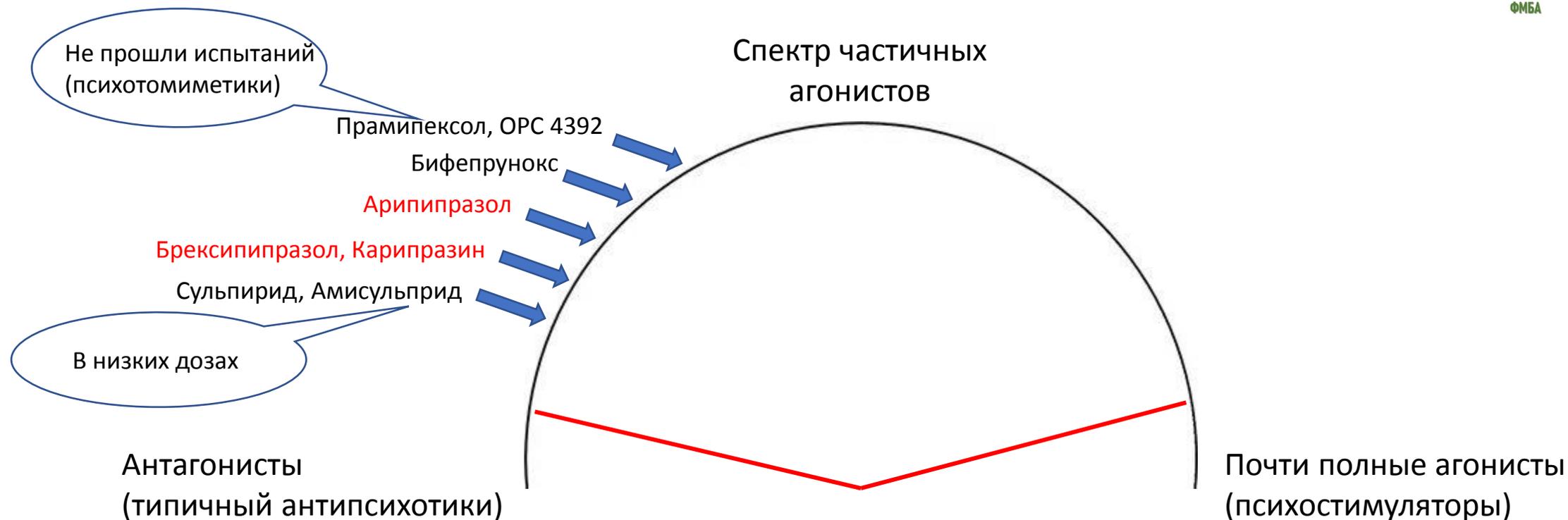
3 поколение АП

↓

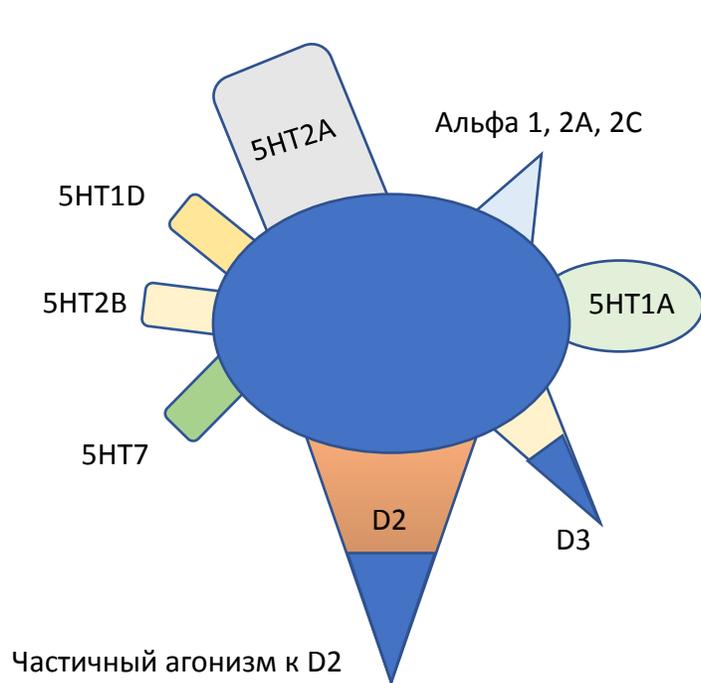
D2-парциальный агонизм, или D2-функциональная селективность = «препараты Златовласки» – достижение баланса между полным агонизмом и антагонизмом.

Снижение риска гиперпролактинемии и ЭПР при активирующем, антидепрессивном эффекте.

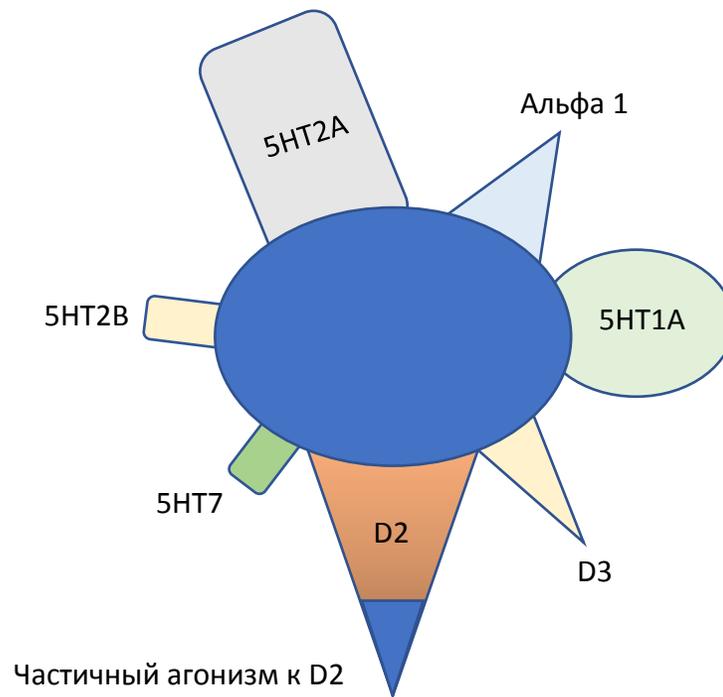
Спектр частичных агонистов D2-рецепторов



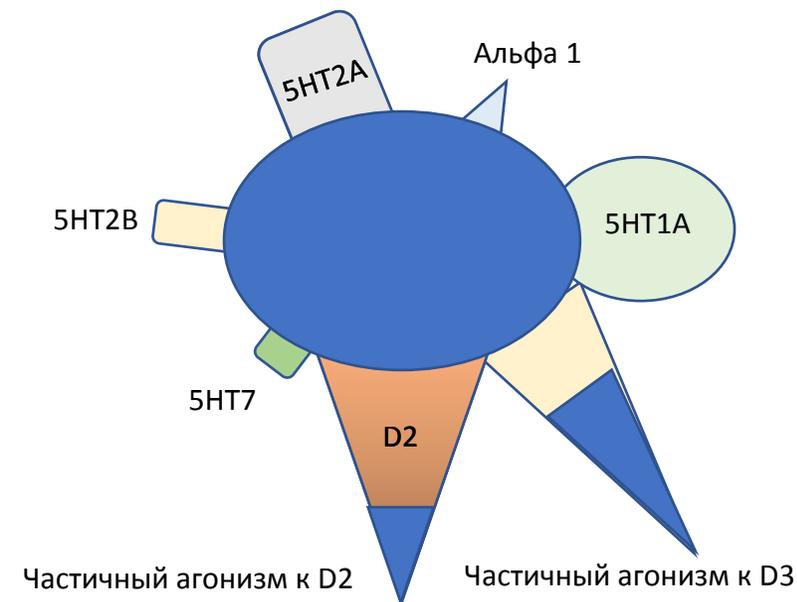
Антипсихотики 3го поколения («пипы» и «рип»)



Арипипразол



Брексипразол



Карипразин

- ➔ Меньше кардиометаболических рисков, ЭПР, не повышают массу тела, отсутствует седация.
- ➔ Антинегативное и прокогнитивное действие.

Антипсихотики 3го поколения («пипы» и «рип»)



- ➔ Больше кардиометаболических рисков (дислипидемии, инсулинорезистентности).
- ➔ Больше ЭПР.
- ➔ Больше повышают массу тела.
- ➔ Отсутствует седация.
- ➔ Антинегативное и прокогнитивное действие.

Арипипразол

- Лечение шизофрении, мании, в т.ч. у детей и подростков.
- Аугментация терапии антидепрессантами при БДР (в низких дозах) – антагонизм к 5HT7.
- «Слишком горяч».

Брексипразол

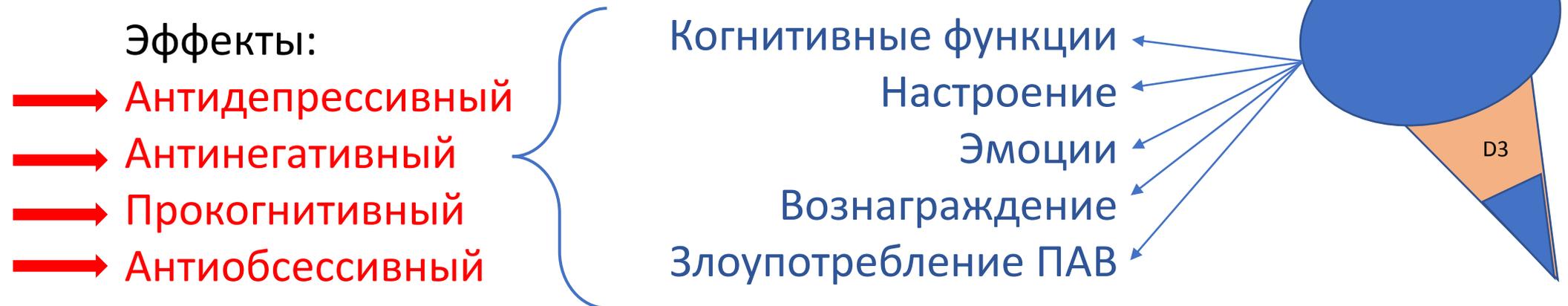
- Одобрен FDA в США в 2015г., зарегистрирован в 2019г (Рексалти).
- Более выраженный антагонизм к D2 и более выраженный антагонизм к 5HT2A и альфа1 и агонизм к 5HT1A ➔ меньше ЭПР.
- Лечение шизофрении, аугментация антидепрессивной терапии – антагонизм к 5HT7.
- Потенциально – для лечения ажитации и психозов при деменции.

Карипразин

Уникальный профиль рецепторной активности:

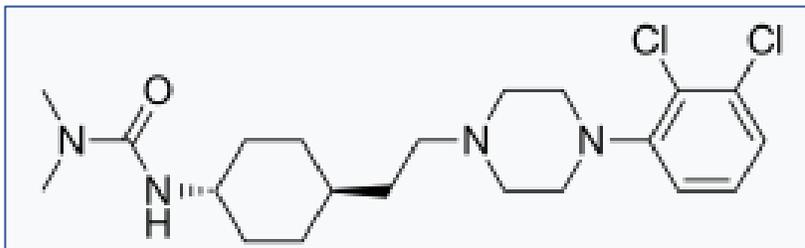
Частичный агонизм к D3-рецепторам. Высокое сродство к D3-рец. (в десять раз выше, чем у атипичных антипсихотиков, включая оланзапин и рисперидон) – превосходит влияние на D2-рецепторы.

Частичный агонизм к D2-рец. близок к арипипразолу.
Агонизм к 5HT1A больше, чем у арипипразола.



Карипразин

производное пиперазина



- «Врейлар» в США и «Реагила» в Европе и России.
- **Лечение шизофрении (в России)** и маниакальных или смешанных эпизодов при БАР 1 типа.
- Продемонстрирована эффективность при лечении биполярной депрессии и БДР (в качестве аугментирующей терапии) (одобрено в США в 2019г.).

28й конгресс Европейской психиатрической ассоциации (ЕРА, 4–7 июля 2020 года):

В ходе наблюдательного исследования в амбулаторной психиатрической сети подтверждено **положительное влияние карипразина на негативные симптомы** у пациентов, для которых прежняя терапия оказалась неэффективной.

Негативные симптомы шизофрении

Таблица 1. Основные и дополнительные симптомы шизофрении (E. Bleuler, 2011)

Основные (базисные) симптомы	Дополнительные (аксессуарные) симптомы
<p>Нарушения мышления (ослабление ассоциативного процесса, «разрыхление» ассоциаций)</p> <p>Амбивалентность (нарушения мышления с борьбой противоположных мотивов)</p> <p>Аутизм (преобладание значения внутреннего мира в ущерб реальности)</p> <p>Нарушения самовосприятия (стирание границ между внутренним миром фантазий и реальностью)</p> <p>Расщепление и уплощение аффективных реакций (апатия)</p> <p>Нарушения волевых процессов (абулия) и поведения</p>	<p>Галлюцинации</p> <p>Бред</p> <p>Кататонические симптомы</p> <p>Соматические симптомы</p> <p>Нарушения памяти</p> <p>Нарушения речи и письма</p> <p>Личностные изменения</p> <p>Острый синдром (маниакальный, кататонический и др.)</p>

Таблица 2. Негативные симптомы по материалам шкалы для оценки негативных симптомов SANS (N. Andreasen, 1982)

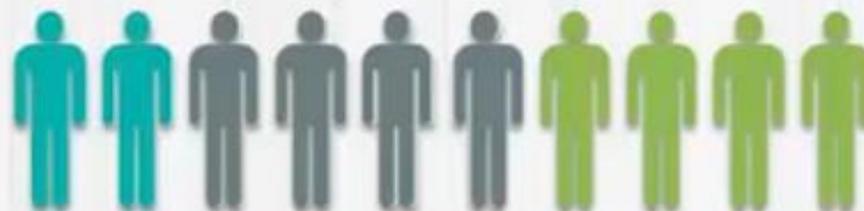
Аффективное уплощение (0–35 баллов)		Ангедония–асоциальность (0–20 баллов)	
<p>Застывшее выражение лица</p> <p>Снижение спонтанных движений</p> <p>Недостаточность экспрессивных жестов</p> <p>Бедность зрительного контакта</p> <p>Аффективная безответность</p> <p>Недостаточность речевых интонаций</p> <p>Общая оценка аффективного уплощения</p>		<p>Интерес и активность в развлечении</p> <p>Сексуальный интерес и активность</p> <p>Способность переживать чувство интимности и близости</p> <p>Отношения с друзьями и коллегами</p> <p>Общая оценка ангедонии–асоциальности</p>	
Алогия (0–20 баллов)	Абулия–апатия (0–15 баллов)	Нарушение внимания (0–10 баллов)	
<p>Бедность речи</p> <p>Бедность содержания речи</p> <p>Блокирование (остановка речи)</p> <p>Увеличение времени ответа</p> <p>Общая оценка алогии</p>	<p>Уход и гигиена: непостоянство на работе или в школе</p> <p>Физическая анергия</p> <p>Общая оценка абулии–апатии</p>	<p>Невнимательность в социальной активности</p> <p>Невнимательность при тестировании</p> <p>Общая оценка внимания</p>	

Негативные симптомы шизофрении

Эпидемиология негативных симптомов:¹⁻⁵

Применение различных диагностических критериев повлияло на показатели частоты и распространенности заболевания: **до 60 %** пациентов с шизофренией¹

Согласно данным Sicras-Mainar, у **52 %** пациентов наблюдается один или более негативных симптомов^{3,4}.



Вичапан установил, что у **15-20 %** больных обнаруживаются стойкие негативные симптомы, которые являются первичными².

По сообщениям Vobes, примерно у **60 %** лиц, страдающих расстройствами шизофренического спектра, отмечается один и более негативных симптомов⁵.

Карипразин в терапии шизофрении



	Исходно среднее±СКО	Изменение Среднее МНК (СО)	Различия между препаратами и плацебо (95% ДИ)	Величина р
<i>Общая оценка по шкале PANSS (модель MMRM)</i>				
<i>Исследование RGH-MD-16 (n=711)</i>				
Плацебо	97.3±9.22	-13.29 (1.82)	-	-
Карипразин 1.5 мг/сут	97.1±9.13	-21.27 (1,77)	-7.97 (-12.94, -3.01)	0.0017
Карипразин 3 мг/ сут	97.2±8.66	-21.45 (1.74)	-8.16 (-13.09, -3.22)	0.0013
Карипразин 4.5 мг/сут	96.7±9.01	-23.77 (1.74)	-10.48 (-15.41, -5.55)	<0.0001
Рisperидон 4 мг/ сут	98.1±9.50	-29.27 (1.74)	-15.98 (-20.91, -11.04)	<0.0001*

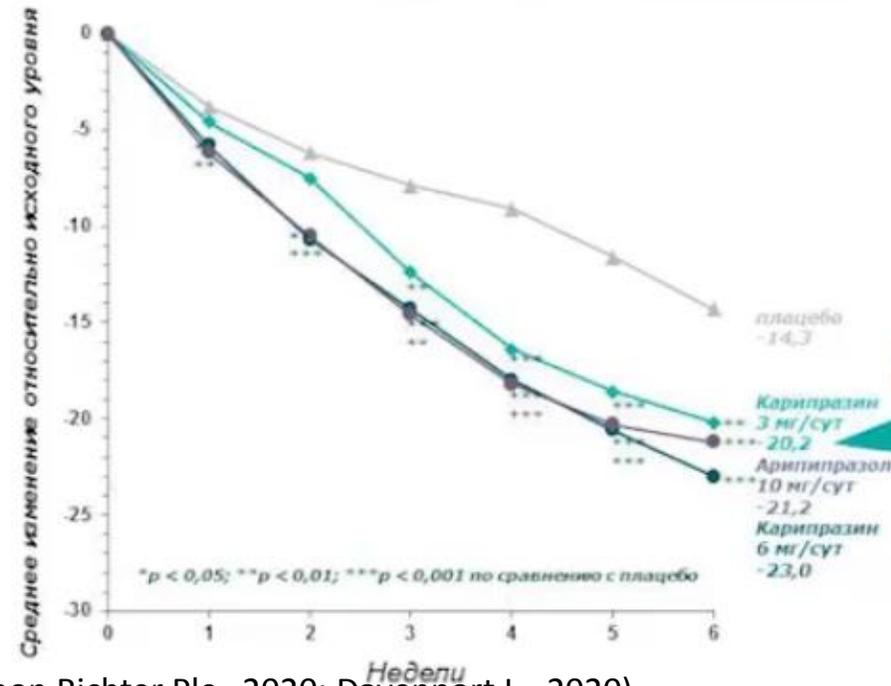
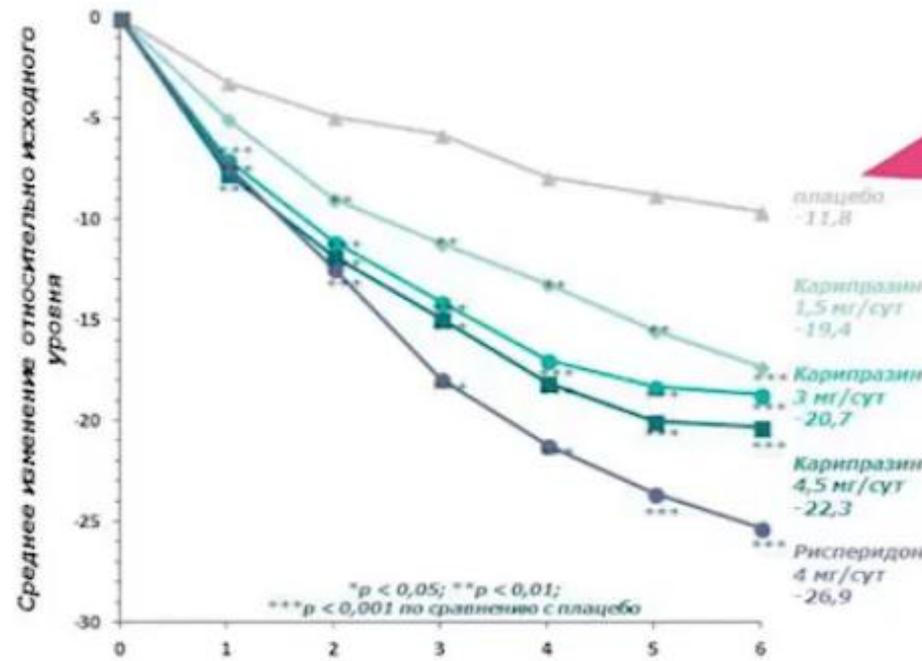
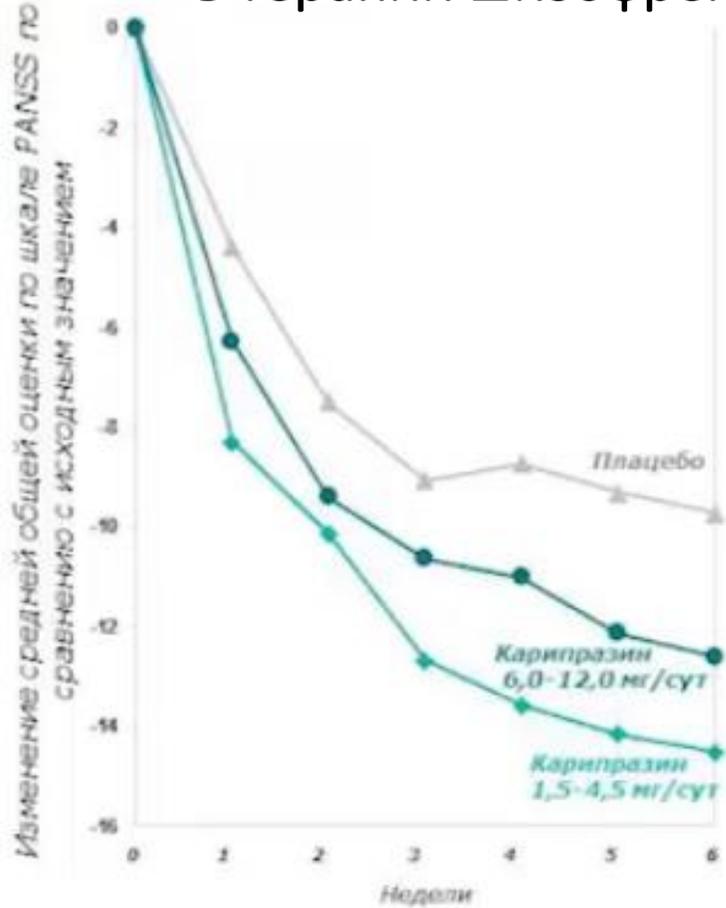
Исследование RGH-MD-04 (n=604)

Плацебо	96.5±9.1	-14.3 (1.5)	-	-
Карипразин 3 мг/ сут	96.1±8.7	-20.2 (1.5)	-6.0 (-10.1, -1.9)	0.0044
Карипразин 6 мг/ сут	95.7±9.4	-23.0 (1.5)	-8.8 (-12.9, -4.7)	<0.0001
Дрипипразол 10 мг/сут	95.6±9.0	-21.2 (1.4)	-7.0 (-11.0, -2.9)	0.0008*

Исследование RGH-MD-05 (n=439)

Плацебо	96.6±9.3	-16.0 (1.6)	-	-
Карипразин от 3 до 6 мг/сут	96.3±9.3	-22.8 (1.6)	-6.8 (-11.3, -2.4)	0.0029
Карипразин от 6 до 9 мг/сут	96.3±9.0	-25.9 (1.7)	-9.9 (-14.5, -5.3)	<0.0001

Карипразин в терапии шизофрении



PANNS:

- ★ Эффективнее плацебо
- ★ Сопоставим с рисперидоном
- ★ Эффективнее арипипразола

Карипразин – спектр применения шире

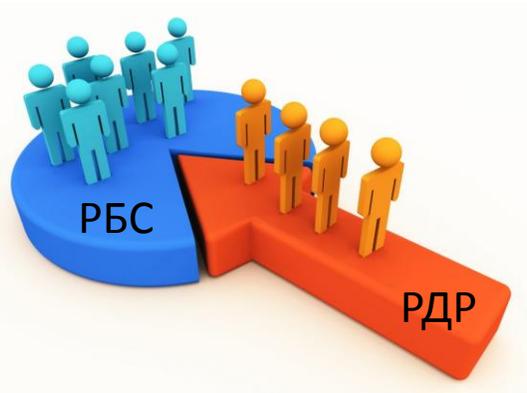
Расширение показаний в рамках концепции расстройств биполярного спектра (РБС)

«Атипичное» БАР – от 3го до 7го типов) (Хагоп Акискал)

Включение шизоаффективного расстройства – «БАР ½»

Смягчение диагностических критериев смешанных эпизодов (В DSM5 и МКБ11 не требуется полных синдромальных критериев маниакального и депрессивного эпизодов)

Полные критерии одного аффективного эпизода + 2-3 симптома другого



Карипразин

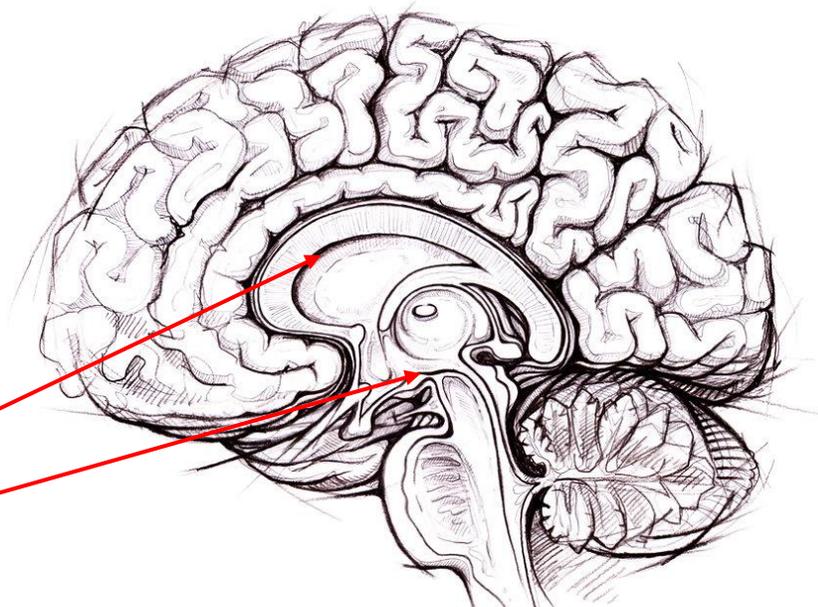
частичный агонизм к D3-рец. – мультимодальность действия.

Полиморфизм гена, кодирующего белок D3-рец. (**ген DRD3**)
ассоциирован с развитием:

- ➔ Расстройств шизофренического спектра,
- ➔ Расстройств биполярного спектра,
- ➔ Злоупотребления алкоголем и ПАВ,
- ➔ Зависимости от алкоголя и ПАВ.

Наибольшая плотность экспрессии D3-рец.:

Лимбическая система
Вентральная область покрышки



Парциальный агонизм к пресинаптическим D3 ауторец. в вентральной области покрышки и в черной субстанции – уменьшение подавляющего влияния этих ауторецепторов на релиз дофамина – улучшение дофаминергического и ацетилхолинового тонуса в префронтальной коре.

Эффективность карипразина

- ★ Эффективность карипразина **при купировании острых маниакальных и острых смешанных эпизодов:**
 - Kane J.M. et al., 2015 – среднее снижение по шкале мании Янга в группе карипразина составило -6,12 балла (не менее чем на 50% от исходного уровня) на 3-й неделе исследования.
 - Durgam S. et al., 2017 – 64% достигли к 3 неделе показателя CGI-S, указывающего на легкую или умеренную тяжесть заболевания (по сравнению с исходной тяжелой).
- ★ Эффективность карипразина **при депрессии с сопутствующими симптомами мании (БАР 1 типа) :**
 - Durgam S. et al., 2016, Earley W. et al, 2019 – в дозе 1,5 мг/сут достоверно эффективнее плацебо в отношении снижения общего балла депрессивной симптоматики по шкале депрессии Монтомери-Асберга и шкале CGI-S к 6 неделе лечения (в дозе 3 мг/сут не был эффективнее, в дозе 0,75 мг/сут неэффективен).
- ★ Эффективность карипразина **при депрессии со смешанными симптомами** или с наличием признаков **психоза** (БАР 2 типа и БДЭ):
 - McIntyre R.S. et al., 2019 – в дозах 1,5 мг/сут или 3 мг/сут достоверно эффективнее плацебо у пациентов с БДЭ со смешанными признаками (БДЭ плюс минимум три маниакальных симптома), и у пациентов с БДЭ и психотической симптоматикой.

Эффективность карипразина

- Эффективность и безопасность карипразина в улучшении **психосоциального и когнитивного функционирования** пациентов с шизофренией и биполярными депрессиями:
 - Earley W. et al., 2019; Patel M.D. et al., 2021; Vieta E. et al., 2021 –
- В подгруппе карипразина 1,5 мг/сут к 6 неделе – достоверное улучшение общего балла шкалы психосоциального функционирования FAST от исходного уровня, улучшение по 5 из 6 подшкал шкалы FAST (на 30% и более, а также на 50% и более) и по психометрическим тестам когнитивного функционирования.
- В подгруппе карипразина 3 мг/сут статистически достоверное улучшение только по подшкале межличностных отношений и конфликтности (больше негативного влияния чрезмерной блокады D2 дофаминовых рецепторов на когнитивное функционирование).

Карипразин

Фармакокинетические свойства карипразина:

- ★ **Медленное всасывание** (Стах достигается через 3–4 часа после приема внутрь);
- ★ **Многоэкспоненциальное распределение** (Равновесная стабильная концентрация карипразина в плазме при ежедневном постоянном приеме достигается через 3 недели = общая экспозиция препарата и метаболитов);
- ★ **Медленное выведение из организма** (Период полувыведения от 2 до 6 суток);

Имеет **2 фармакологически активных метаболита** – десметил-карипразин, дидесметил-карипразин – удлиняют время достижения равновесной концентрации, обладают рецепторным профилем (возможность создания пролонгированных форм).

Снижение концентрации активных метаболитов на 50% через 1 неделю после отмены.

Карипразин

Побочные эффекты – наиболее частые (но не интенсивные):

- ✦ Изменение аппетита, повышение массы тела, дислипидемия;
- ✦ Нарушения сна (инсомния, диссомния, гиперсомния, парасомния);
- ✦ Акатизия, вялость, головокружение, дистония;
- ✦ Нечеткость зрения;
- ✦ Тахикардия;
- ✦ Повышение АД;
- ✦ Тошнота, запор;
- ✦ Повышение трансаминаз, КФК плазмы.



Карипразин

Не вызывает:

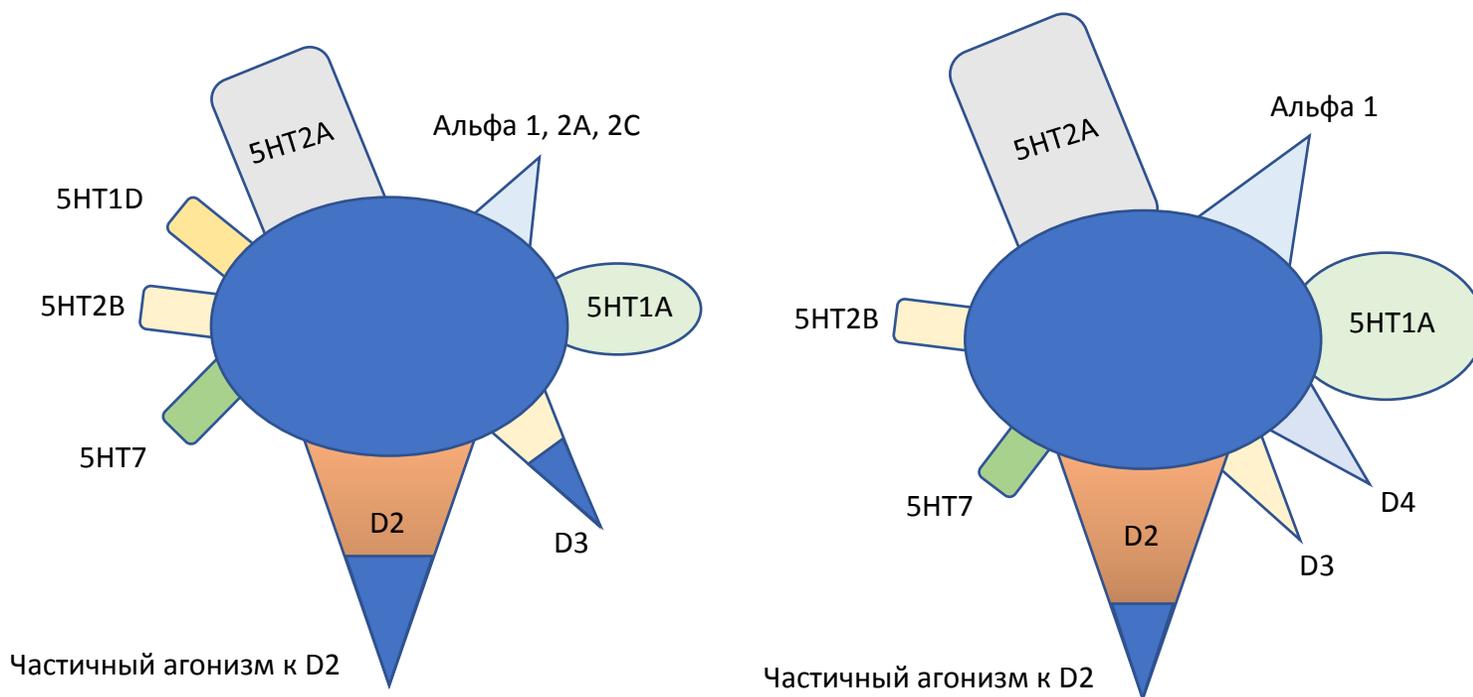
- ✦ Гиперпролактинемии;
- ✦ Выраженной прибавки массы тела;
- ✦ Выраженных ЭПР;
- ✦ Дисметаболических нарушений;
- ✦ Удлинения интервала QT;
- ✦ Сексуальной дисфункции;
- ✦ Поведенческой токсичности.



Карипразин: дозирование

- ➔ Форма выпуска: Таблетки 1,5 мг, 3 мг, 4,5 мг, 6 мг.
- ➔ Препарат принимают внутрь, 1 раз/сут, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи.
- ➔ Начальная доза – 1.5 мг. Дозу повышают с шагом 1.5 мг в неделю до максимальной дозы 6 мг/сут.
- ➔ Переход с других препаратов – перекрестная титрация.
 - ✦ Лечение Sch и маниакальных эпизодов 3-6 мг/сут.
 - ✦ Лечение депрессии при РБС (! Off-label) 1.5-3 мг/сут.
 - ✦ Лечение когнитивных расстройств при РБС (! Off-label) 1.5 мг/сут

Брексипипразол vs Арипипразол: рецепторный профиль



Арипипразол

Брексипипразол

БРЕКСИПИПРАЗОЛ:

- Больше антагонизм к D2
- Больше антагонизм к 5HT2A
- Больше частичный агонизм к 5HT1A
- Больше антагонизм к Альфа1



- Сильнее антипсихотические свойства,
- Меньше ЭПР,
- Большой антидепрессивный и прокогнитивный эффект.

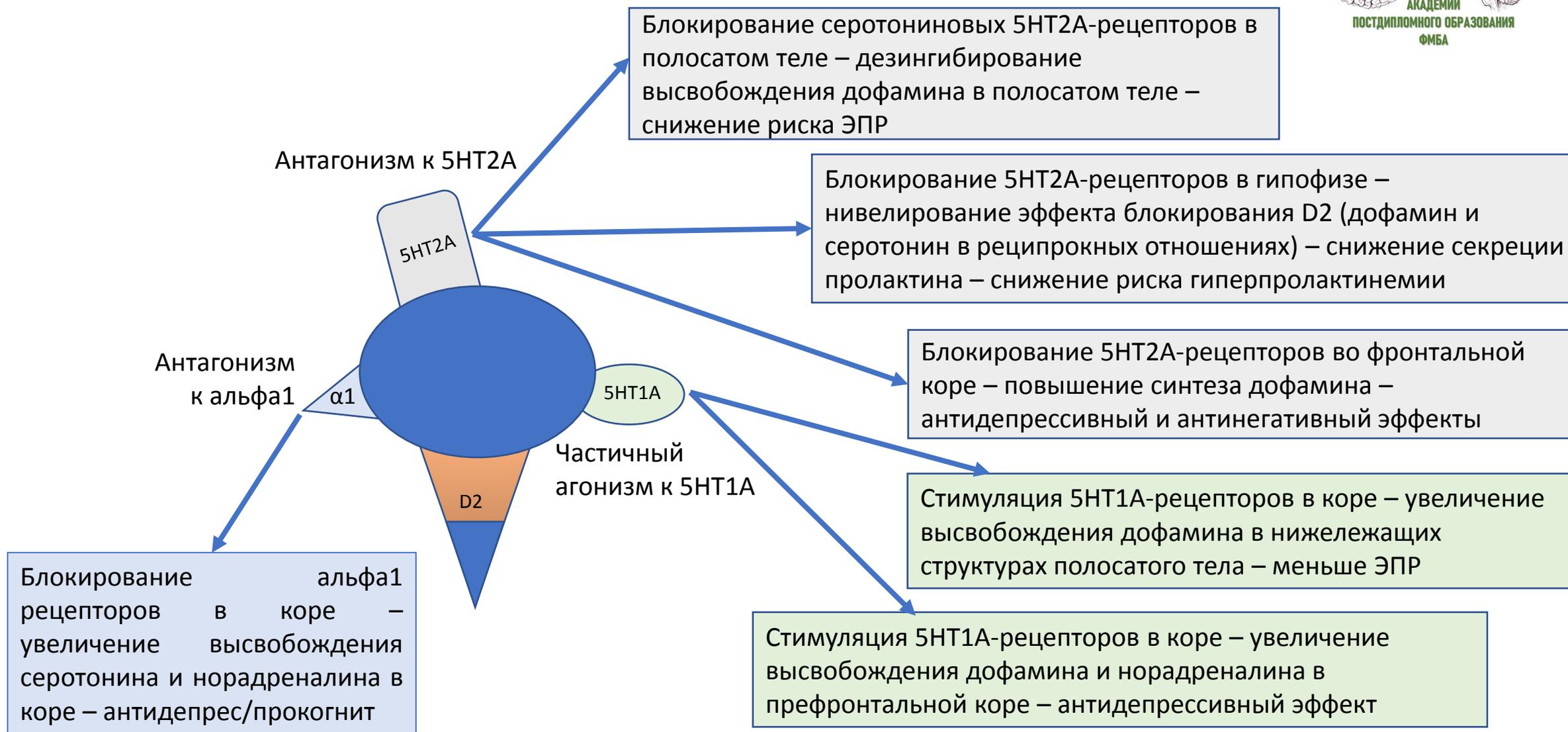
«Слишком горяч»: стимуляция, беспокойство.
Вызывает нарушения импульс-контроля.

Брексипипразол: функциональная активность

Рецепторы	Функциональная активность	Терапевтический эффект	Побочные эффекты
5HT1A	Частичный агонизм	Антидепрессивный, анксиолитический, прокогнитивный, анти-ЭПР	
5HT2A	Сильный антагонизм	Анти-ЭПР, анти-гиперпролактинемический, антидепрессивный и антинегативный	Прибавка массы тела
D2	Частичный агонизм	Антипсихотический, антинегативный	ЭПС, акатизия, гиперпролактинемия
α1	Сильный антагонизм	Прокогнитивный	Седация, ортостатические явления
5HT7	Антагонизм	Антидепрессивный, прокогнитивный	
D3	Частичный агонизм	Антинегативный, антимианкальный, антидепрессивный	

+ воздействие на **NMDA** рецепторы, вовлеченные в патогенез шизофрении

Брексипипразол: функциональная активность



Брексипипразол: фармакокинетика



- ★ **Биодоступность** при приеме per os – 95%, в минимальной степени зависит от приема пищи.
- ★ **Пик концентрации** в плазме достигается через 4 часа.
- ★ **Период полувыведения** – 91 час.
- ★ **Устойчивая концентрация** в плазме – через 10-12 дней ежедневного приема.
- ★ **Метаболизм** связан с системой цитохрома P450 печени (CYP3A4 и CYP2D6) → при умеренной или тяжелой печеночной недостаточности максимальная доза уменьшается в 2 раза.
- ★ **Выводится почками** → при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) максимальная доза уменьшается в 2 раза.

Брексипипразол (Рексалти) в мире



→ Форма выпуска: таблетки **0.25 мг, 0.5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг и 4 мг.**

→ Кратность приема: **один раз в сутки** вне зависимости от пищи.

→ **Показания и дозы:**



Показания	Начальная доза	Рекомендуемая доза	Максимальная доза
Депрессия, взрослые	0.5-1 мг/сут	2 мг/сут	3 мг/сут
Шизофрения, подростки 13-17 лет	0.5 мг/сут	2-4 мг/сут	4 мг/сут
Шизофрения, взрослые	1 мг/сут	2-4 мг/сут	4 мг/сут

Брексипипразол (Рексалти) в России



Показание:

→ **ЛЕЧЕНИЕ ШИЗОФРЕНИИ у взрослых.**

Таб., покр. пленочной оболочкой, **1 мг**: 28 шт.

рег. №: ЛП-006867 от 23.03.21 - Действующее

Таб., покр. пленочной оболочкой, **3 мг**: 28 шт.

рег. №: ЛП-006867 от 23.03.21 - Действующее



**Владелец регистрационного
удостоверения:**

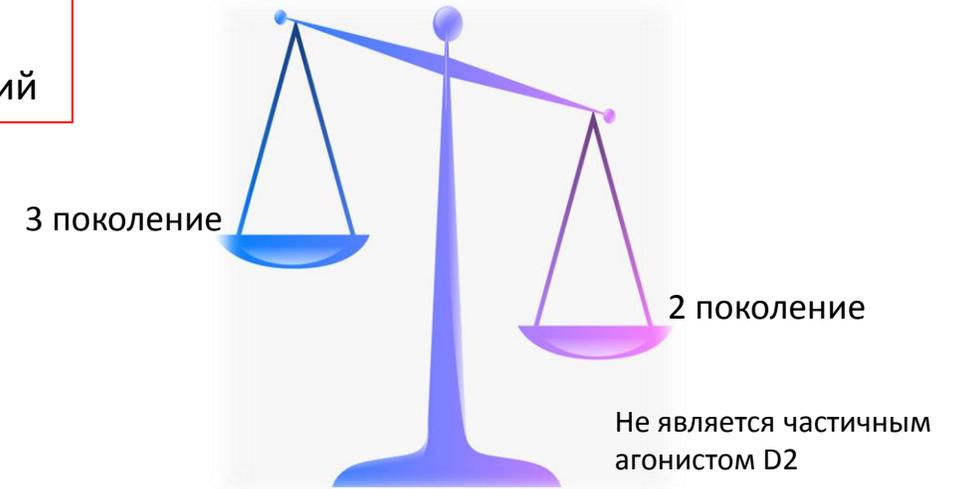
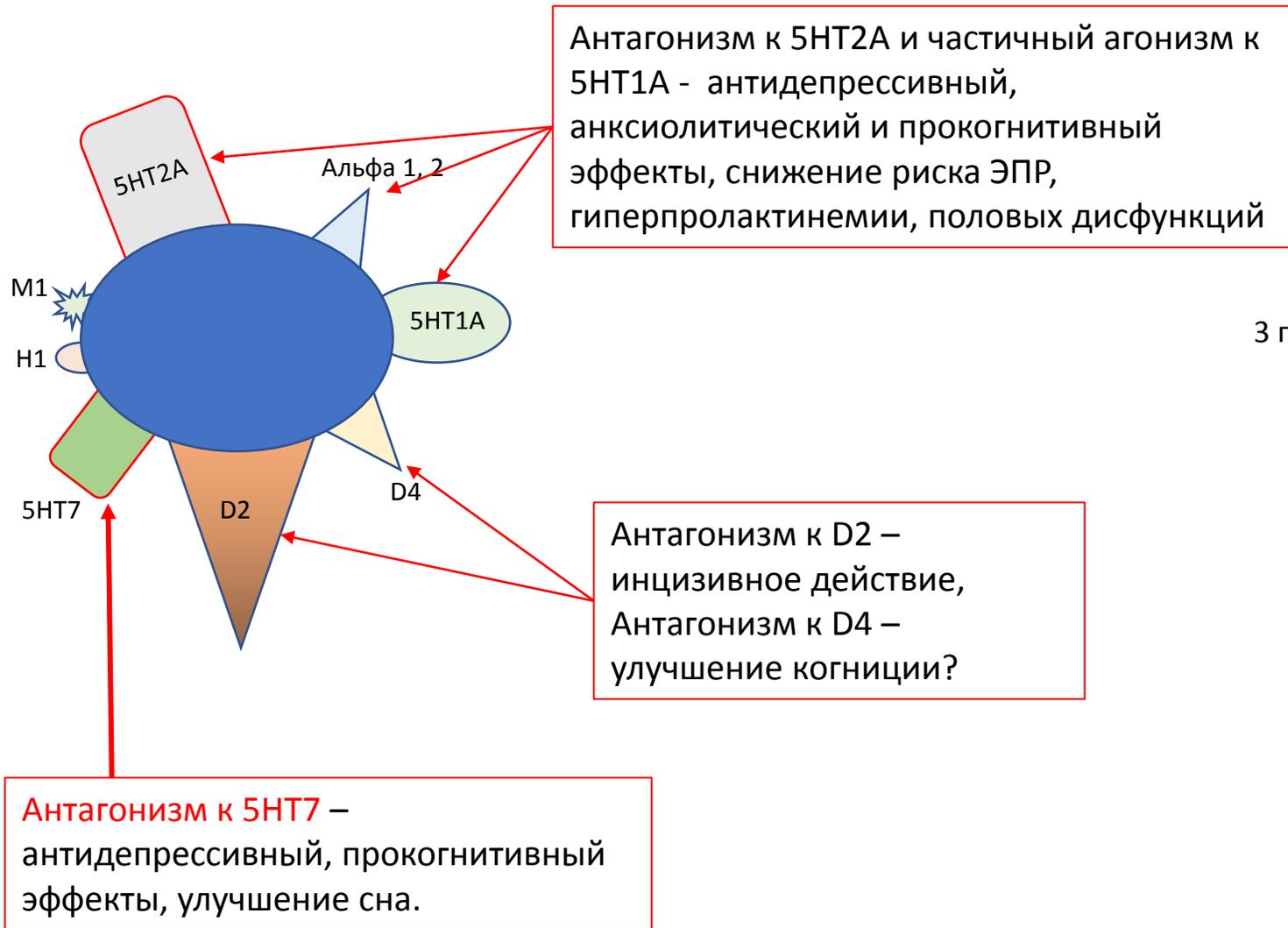
[H.LUNDBECK, A/S](#) (Дания)

Произведено:

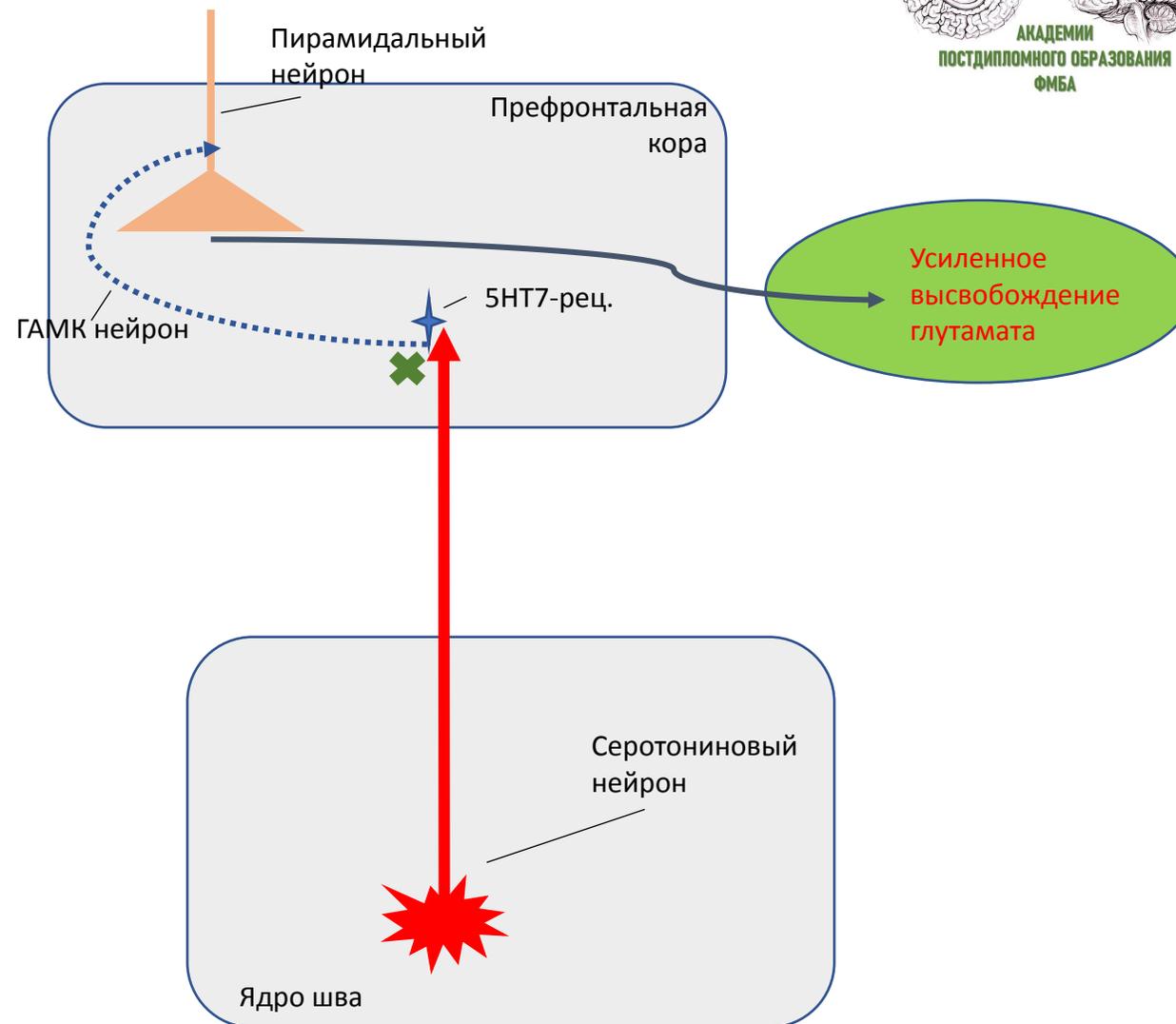
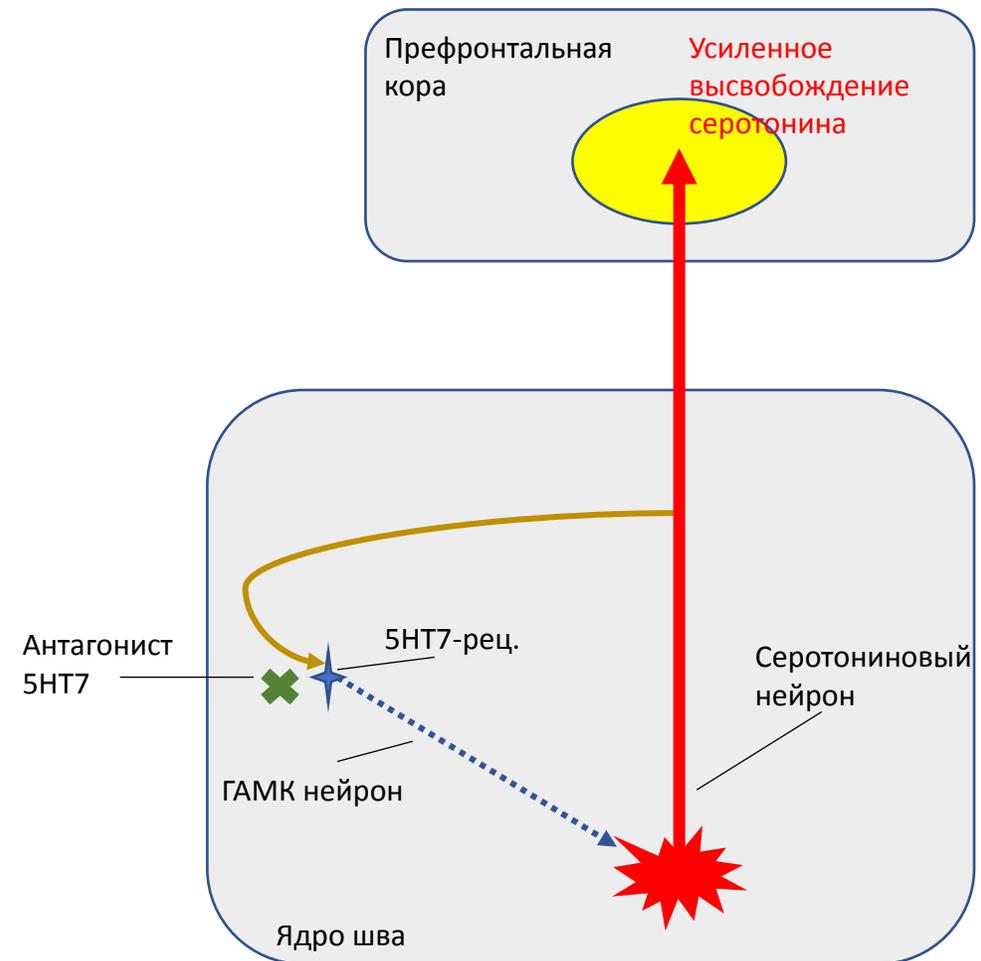
[OTSUKA PHARMACEUTICAL, Co. Ltd.](#) (Япония)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с выдавленной надписью на одной стороне «BRX» и «1» или «3»; на разрезе ядро белого цвета.

Луразидон рецепторный профиль



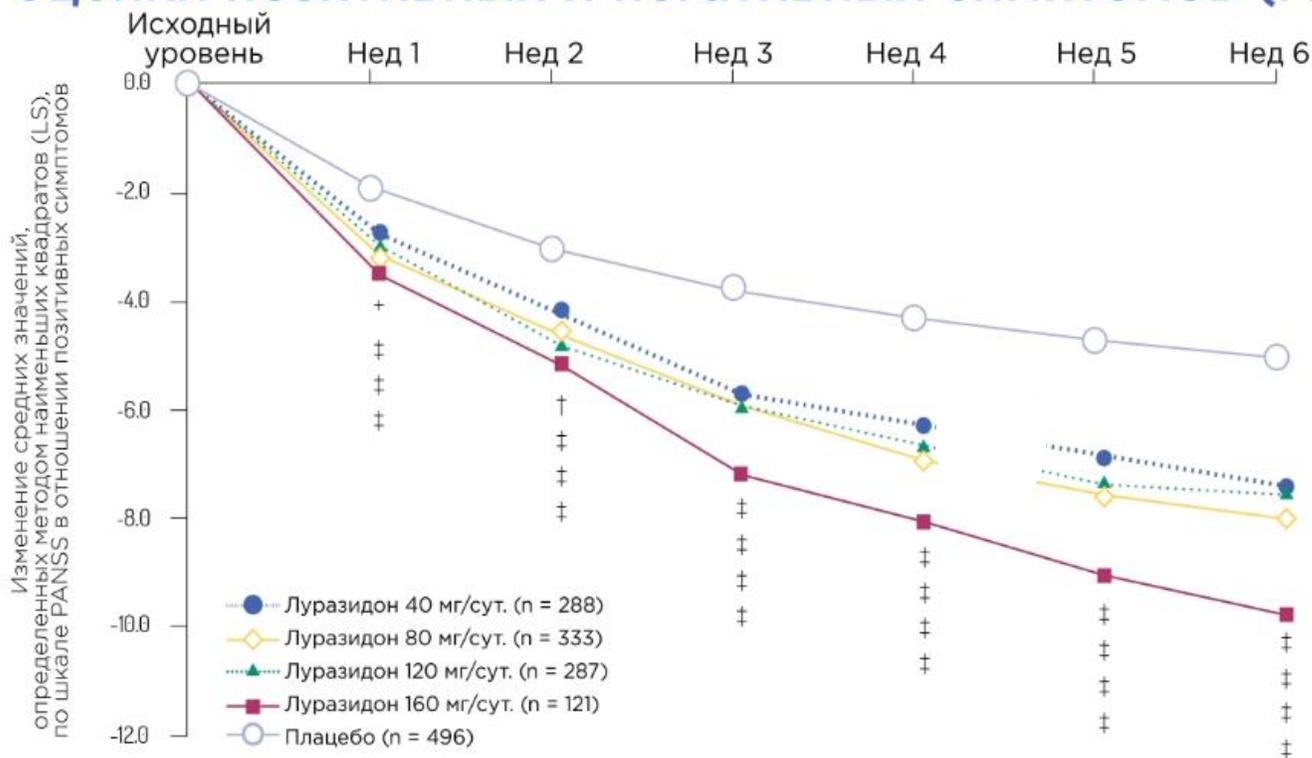
Роль 5HT7-рецепторов



Луразидон: эффективность при шизофрении



Эффективен в отношении позитивных симптомов согласно шкале оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS) ⁽¹¹⁾...



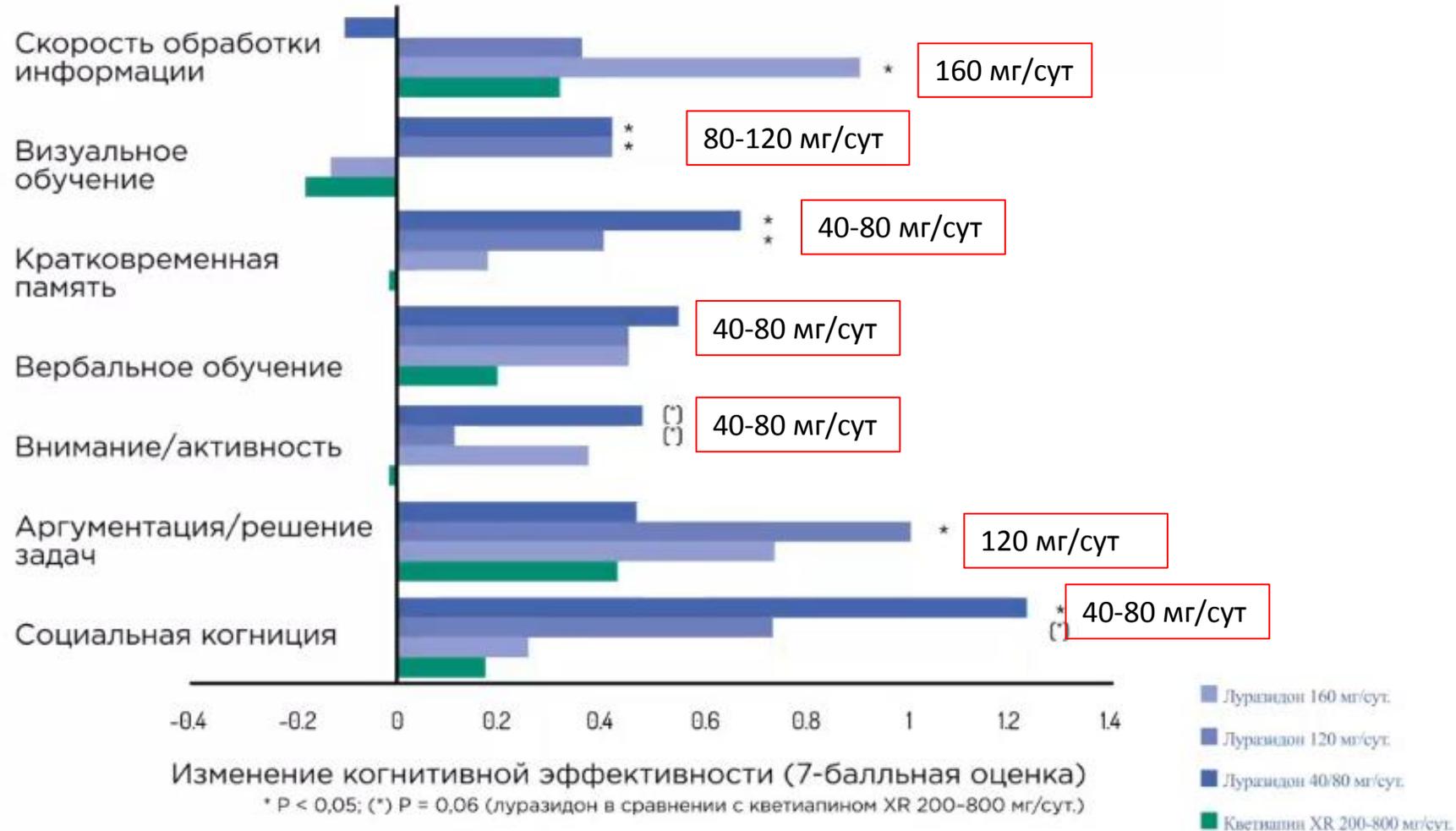
Нарастание эффективности с повышением дозы

Среднее изменение (LS) по неделям от исходного уровня до недели 6 по фактору позитивных симптомов шкалы PANSS для луразидона и плацебо
* P ≤ 0,05; †P ≤ 0,01,
‡P ≤ 0,001 в сравнении с плацебо

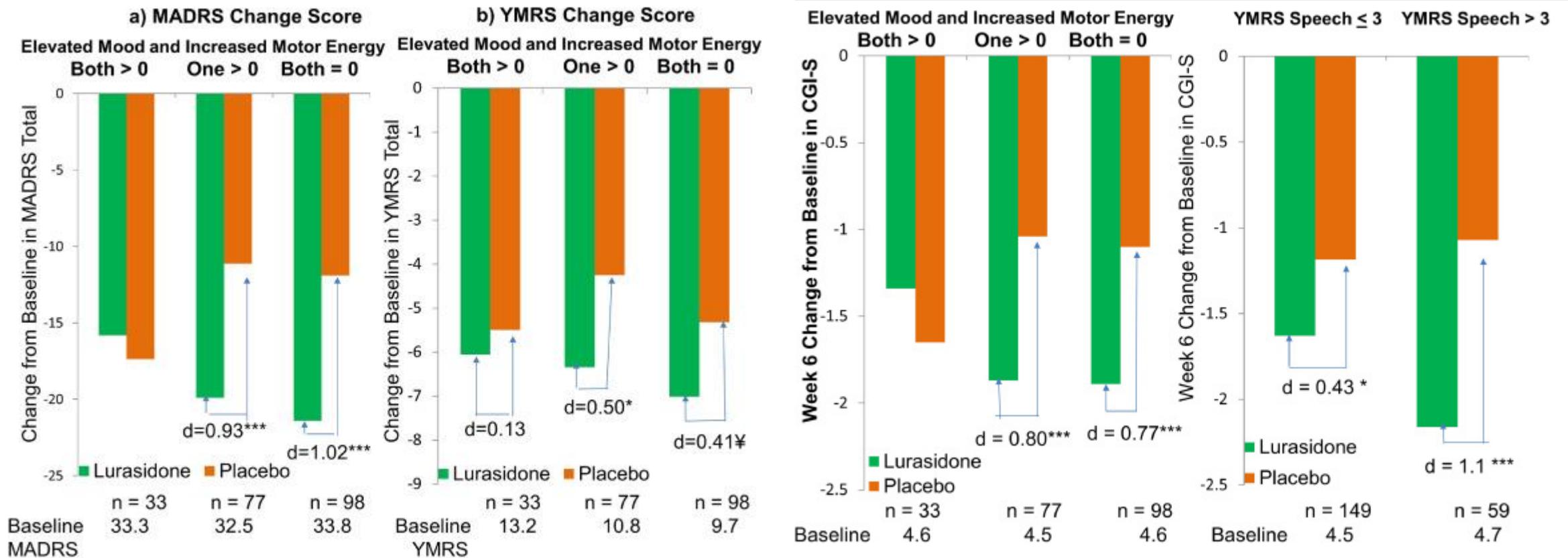
Рис. 2А (11)

Луразидон: эффективность при шизофрении

Влияние на когнитивные симптомы (12)

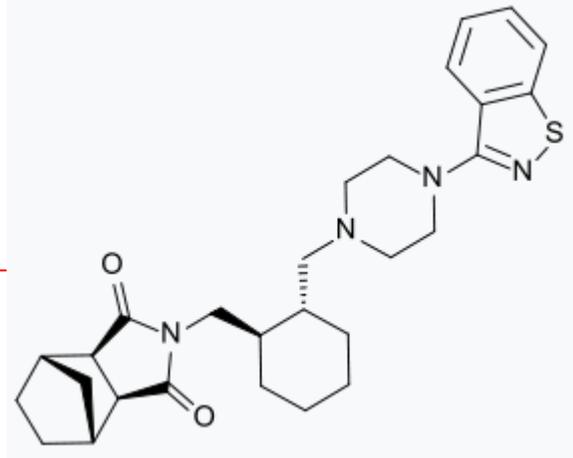


Луразидон: эффективность при депрессии и смешанных эпизодах в рамках РБС



Луразидон

производное пиперазина



Показания:

- ✦ Шизофрения (взрослые и подростки с 13 лет);
- ✦ В качестве монотерапии при больших депрессивных эпизодах в рамках БАР I типа (биполярная депрессия);
- ✦ В качестве дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты при больших депрессивных эпизодах в рамках БАР I типа (биполярная депрессия).

Off-label:

- ✦ Смешанные эпизоды в рамках БАР;
- ✦ Депрессивный или смешанный эпизод при шизофрении (в том числе в рамках «нажитой циклотимии»);
- ✦ Когнитивные нарушения в рамках депрессивного эпизода (в качестве дополнительной терапии)

Луразидон

Фармакокинетические свойства луразидона:

- ★ Стах достигается через 1–3 часа после приема внутрь;
- ★ Равновесная стабильная концентрация в плазме при ежедневном постоянном приеме достигается через 1 неделю;
- ★ Период полувыведения от 20 до 40 часов;
- ★ Является субстратом для эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Прием ингибиторов ферментов PARP увеличивают экспозицию луразидона.

Луразидон



**Побочные эффекты – наиболее частые
(но не интенсивные):**

- ✦ Акатизия, ЭПР;
- ✦ Головная боль;
- ✦ Сонливость;
- ✦ Прибавка веса, повышение глк плазмы;
- ✦ Нарушения сна, беспокойство;
- ✦ Тошнота.

**Луразидон не вызывает
удлинения QT;**

**Прием на ночь позволяет
избежать седации и ЭПР.**



Луразидон: дозирование

- ➔ Форма выпуска: Таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг.
- ➔ Препарат принимают внутрь, 1 раз/сут, в одно и то же время, желательно **вечернее. Во время еды** (500 ккал).
- ➔ Начальная доза – 40 мг. Дозу повышают с шагом 40 мг в неделю до максимальной дозы 160 мг/сут (возможно в 2 приема).
- ➔ Переход с других препаратов – желательна перекрестная титрация.
 - ✦ Лечение Sch и монотерапия депрессивных эпизодов в рамках БАР 120-160 мг/сут.
 - ✦ Комплексная терапия депрессивного эпизода при БАР и шизофрении и когнитивных нарушений при депрессии (! Off-label) 80 мг/сут.

**КАФЕДРА ПСИХИАТРИИ, НАРКОЛОГИИ И
ПСИХОТЕРАПИИ**



Благодарю за внимание!

ioulia2005@yandex.ru
narkolog.ipk@mail.ru