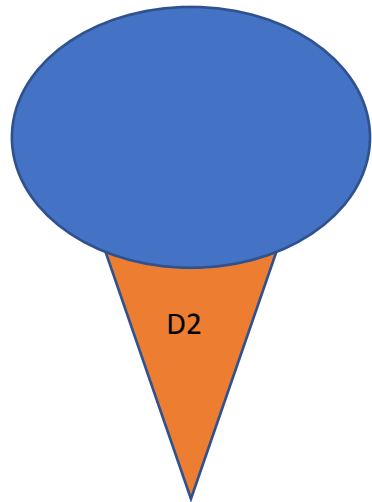


Механизмы действия и клинические эффекты новых атипичных антипсихотиков – КАРИПРАЗИНА, БРЕКСПИПРАЗОЛА и ЛУРАЗИДОНА



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

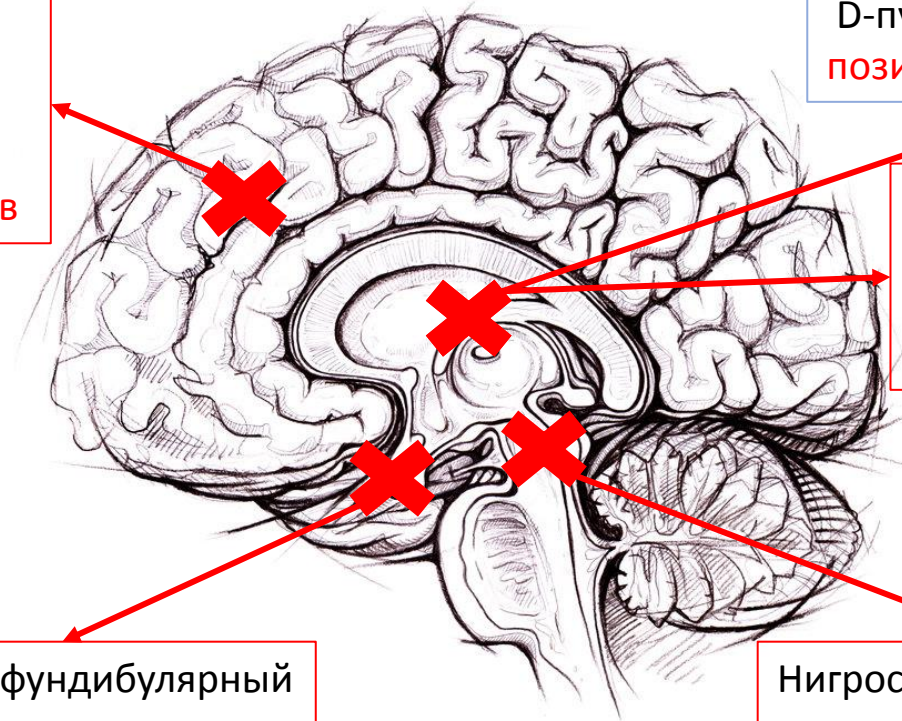
Основной механизм действия антипсихотиков **первой генерации** (традиционных, типичных) – **тотальное блокирование дофаминовых D2-рецепторов.**



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)

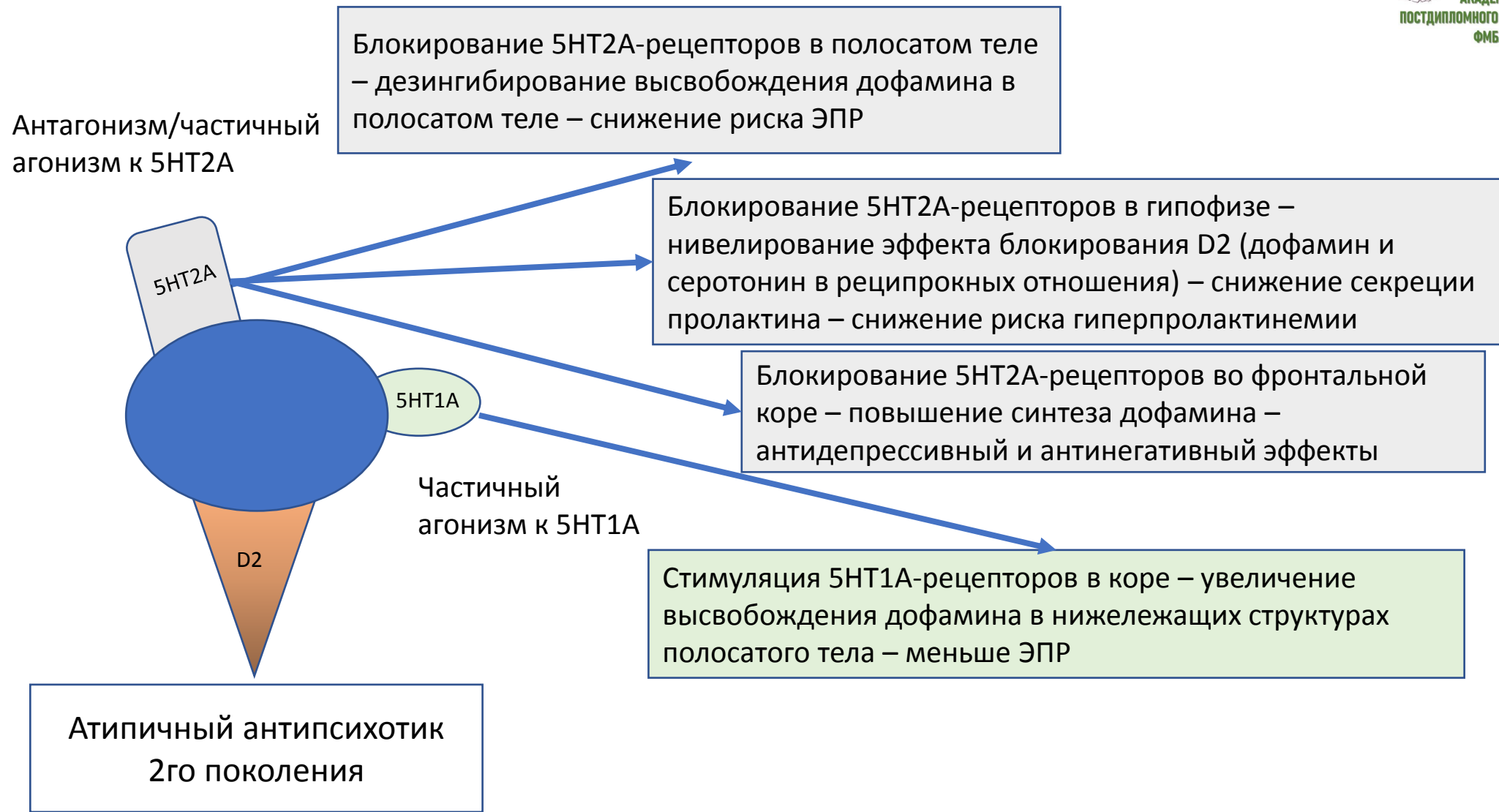
Нигростриарный D-путь –
экстрапирамидные
симптомы

(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

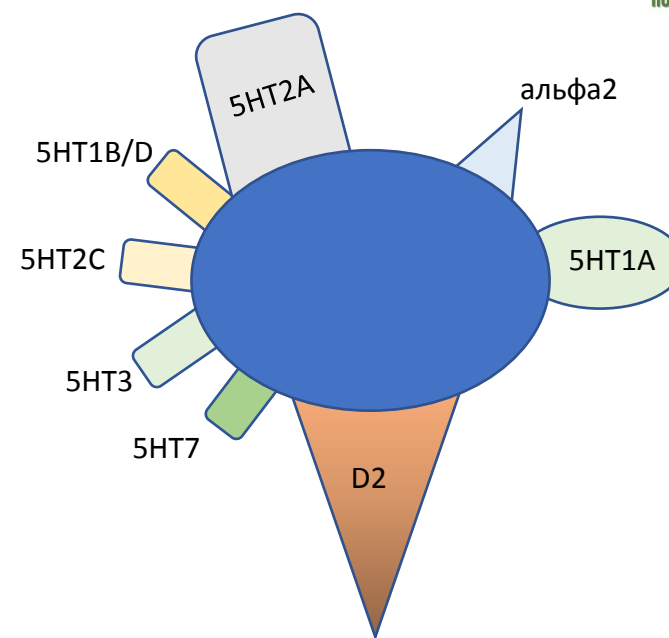
- Клозапин и оланзапин – наибольший риск прибавки веса.
- Сертиндол, зипразидон и амисульприд – наибольшее влияние на интервал QT.
- Палиперидон, рисперидон и амисульприд – наибольшее повышение пролактина.

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» - рисперидон).

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).
-

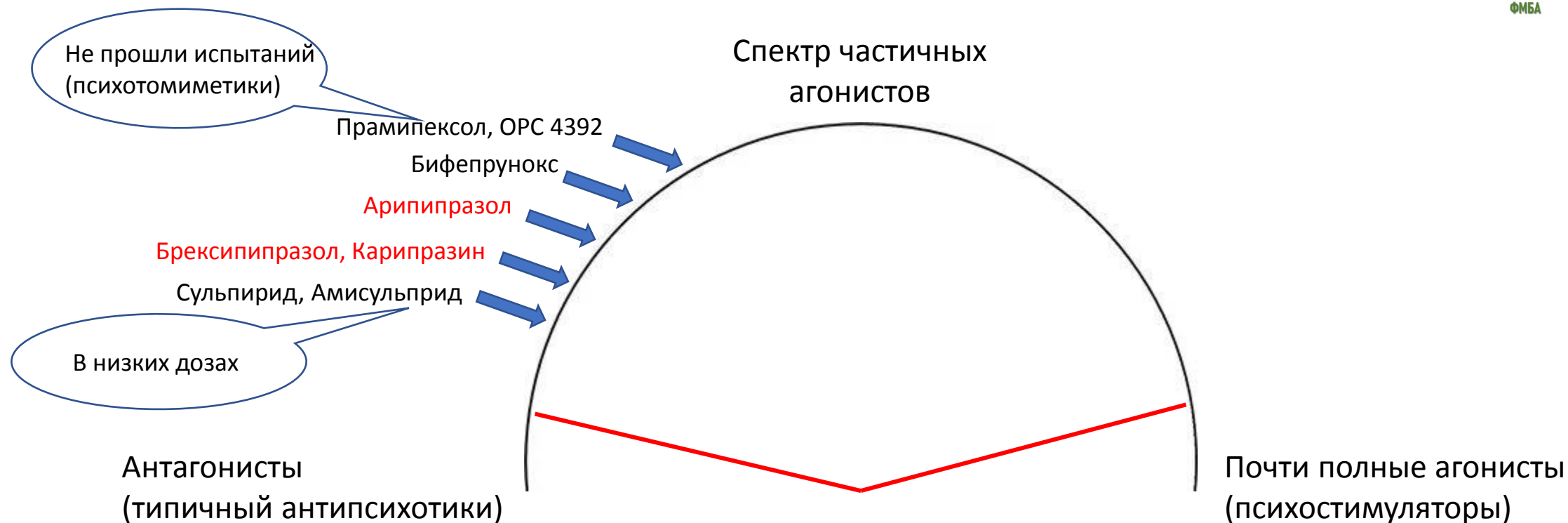
3 поколение АП

↓

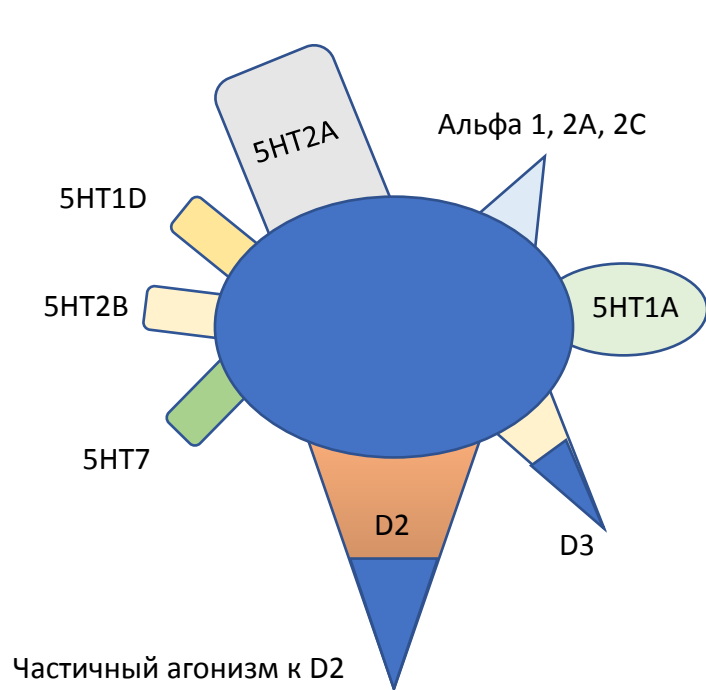
D2-парциальный агонизм, или D2-функциональная селективность = «препараты Златовласки» – достижение баланса между полным агонизмом и антагонизмом.

Снижение риска гиперпролактинемии и ЭПР при активирующем, антидепрессивном эффекте.

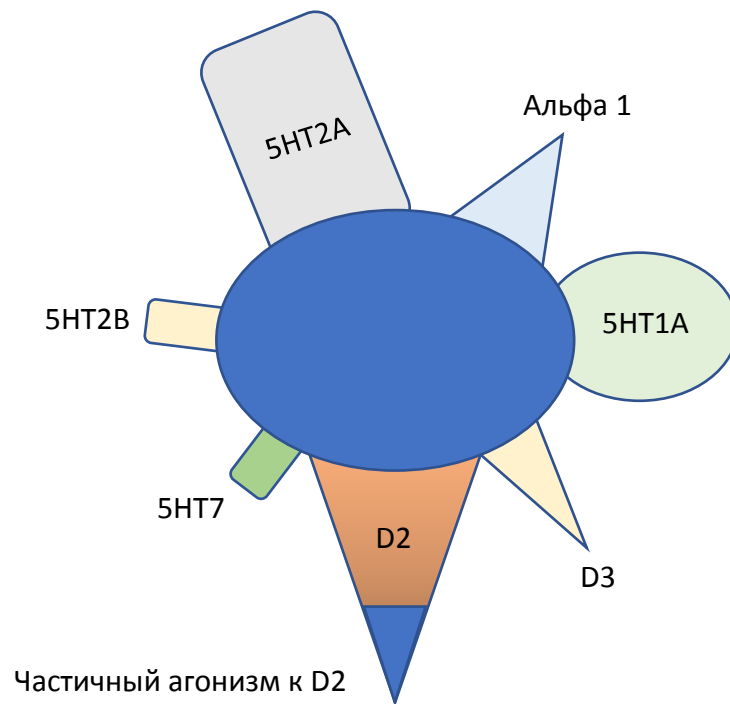
Спектр частичных агонистов D2-рецепторов



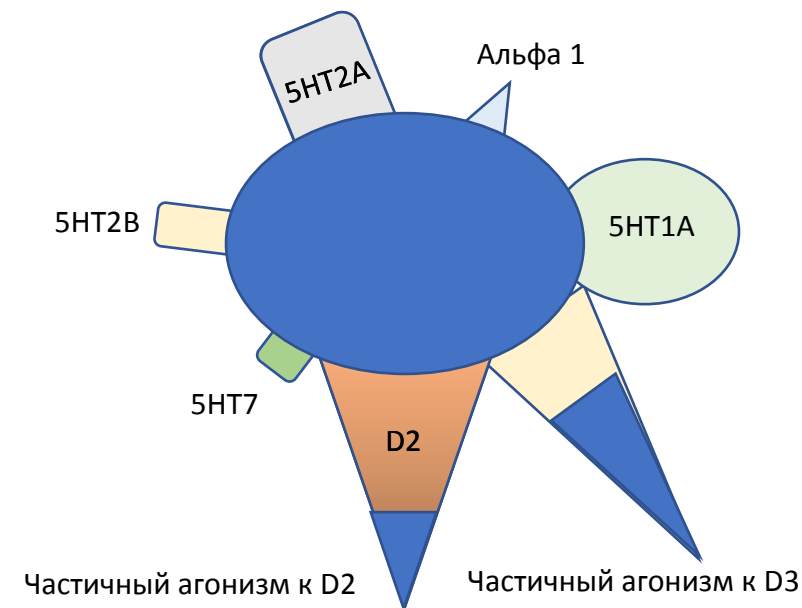
Антипсихотики 3го поколения («пипы» и «рип»)



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

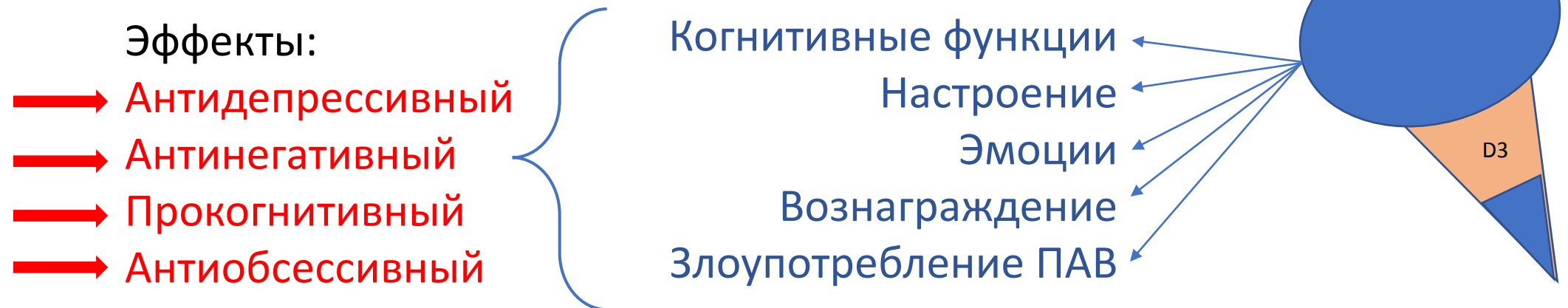
- Одобрен FDA в США в 2015г., зарегистрирован в 2019г (Рексалти).
- Более выраженный антагонизм к D2 и более выраженный антагонизм к 5HT2A и альфа1 и агонизм к 5HT1A ➔ меньше ЭПР.
- Лечение шизофрении, аугментация антидепрессивной терапии – антагонизм к 5HT7.
- Потенциально – для лечения ажитации и психозов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

Карипразин

Уникальный профиль рецепторной активности:

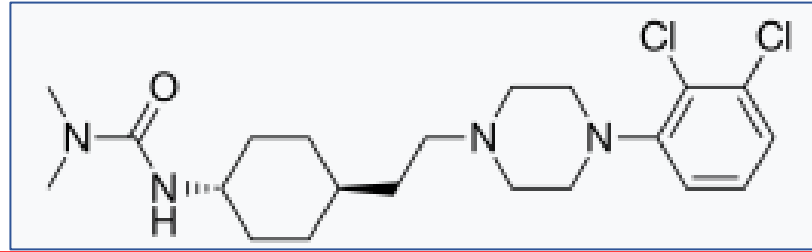
Частичный агонизм к D3-рецепторам. Высокое сродство к D3-рец. (в десять раз выше, чем у атипичных антипсихотиков, включая оланзапин и рисперидон) – превосходит влияние на D2-рецепторы.

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

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

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*

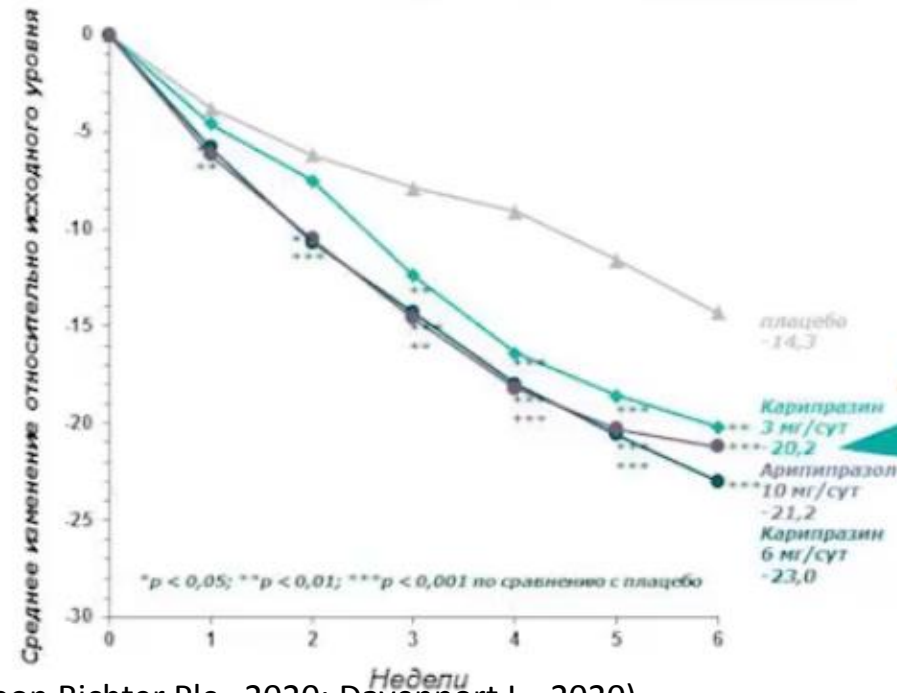
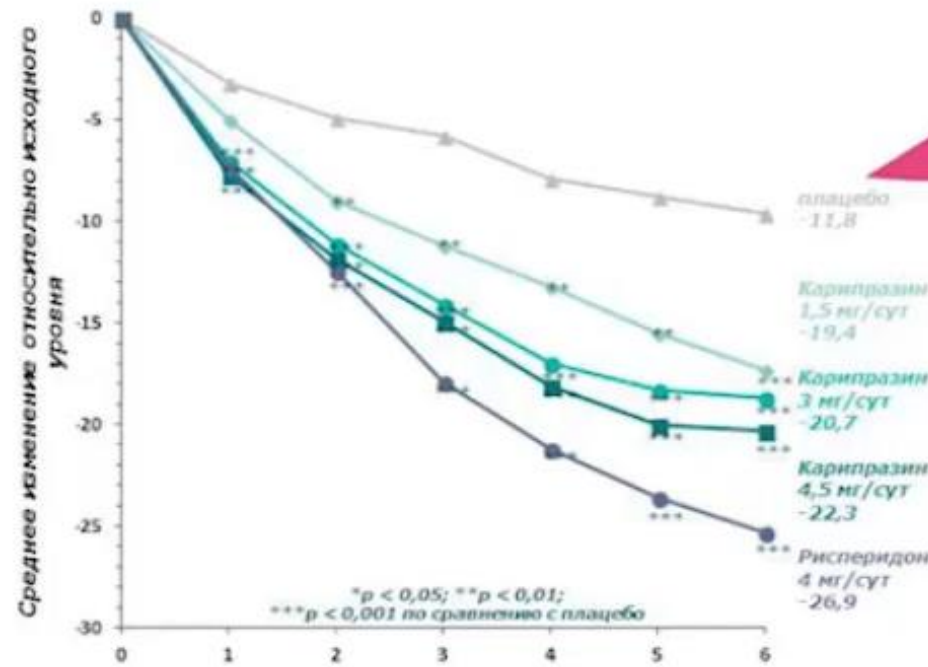
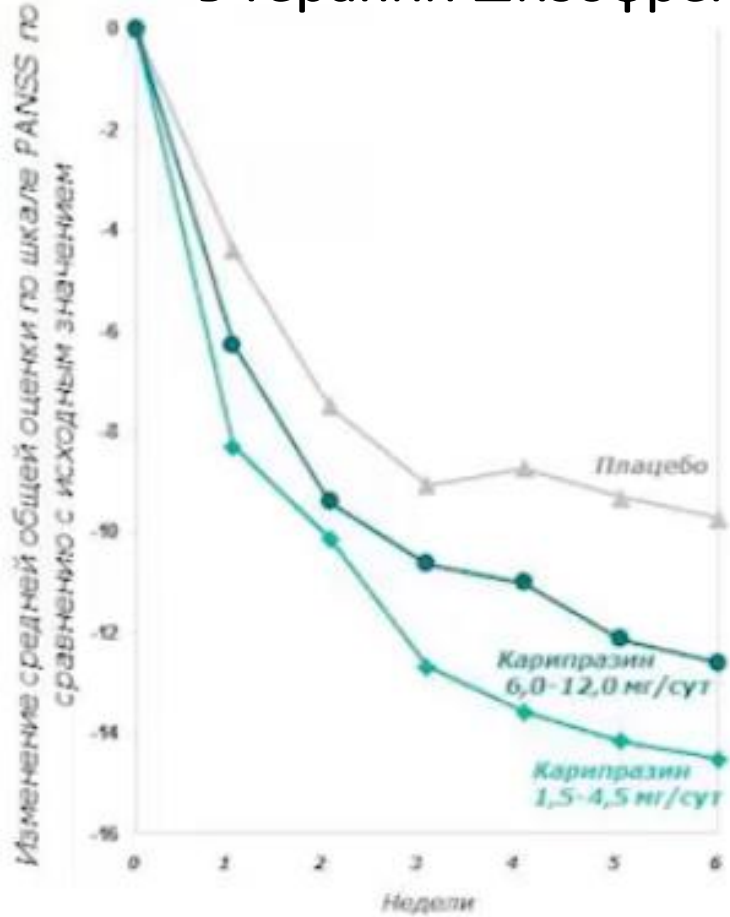
Исследование RGH-MD-04 (n=604)

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

(Earley W. et al., 2018; Laszlovszky I. et al., 2019; Gedeon Richter Plc., 2020; Davenport L., 2020)

Карипразин – спектр применения шире

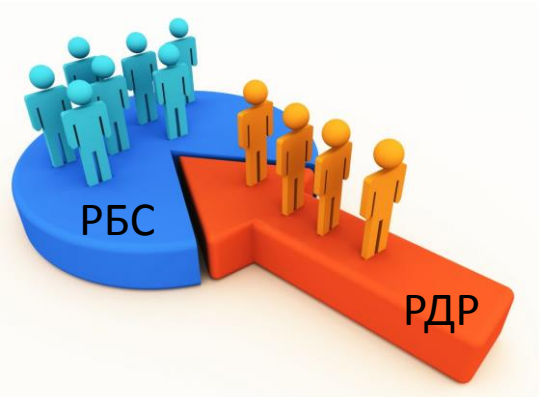
Расширение показаний в рамках концепции расстройств биполярного спектра (РБС)

«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

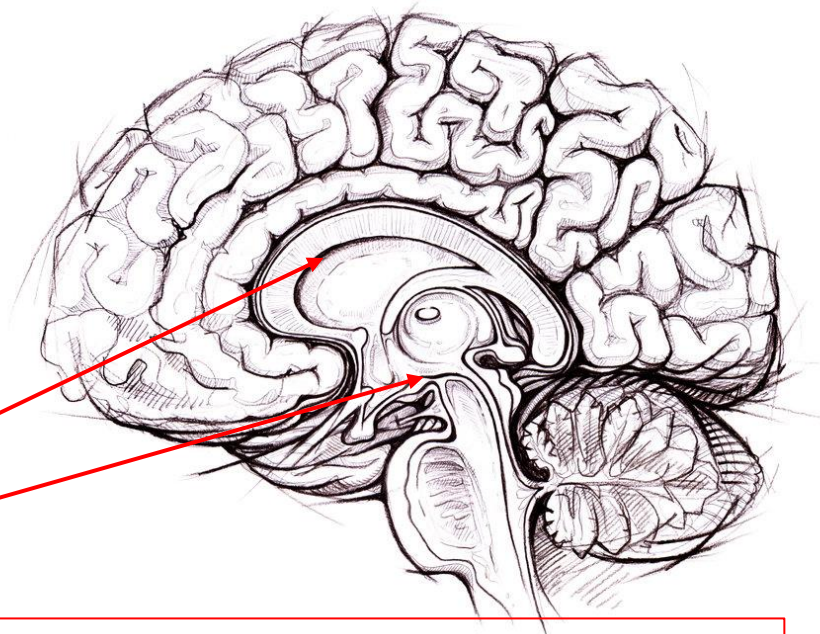
частичный агонизм к D3-рец. – мультимодальность действия.

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:

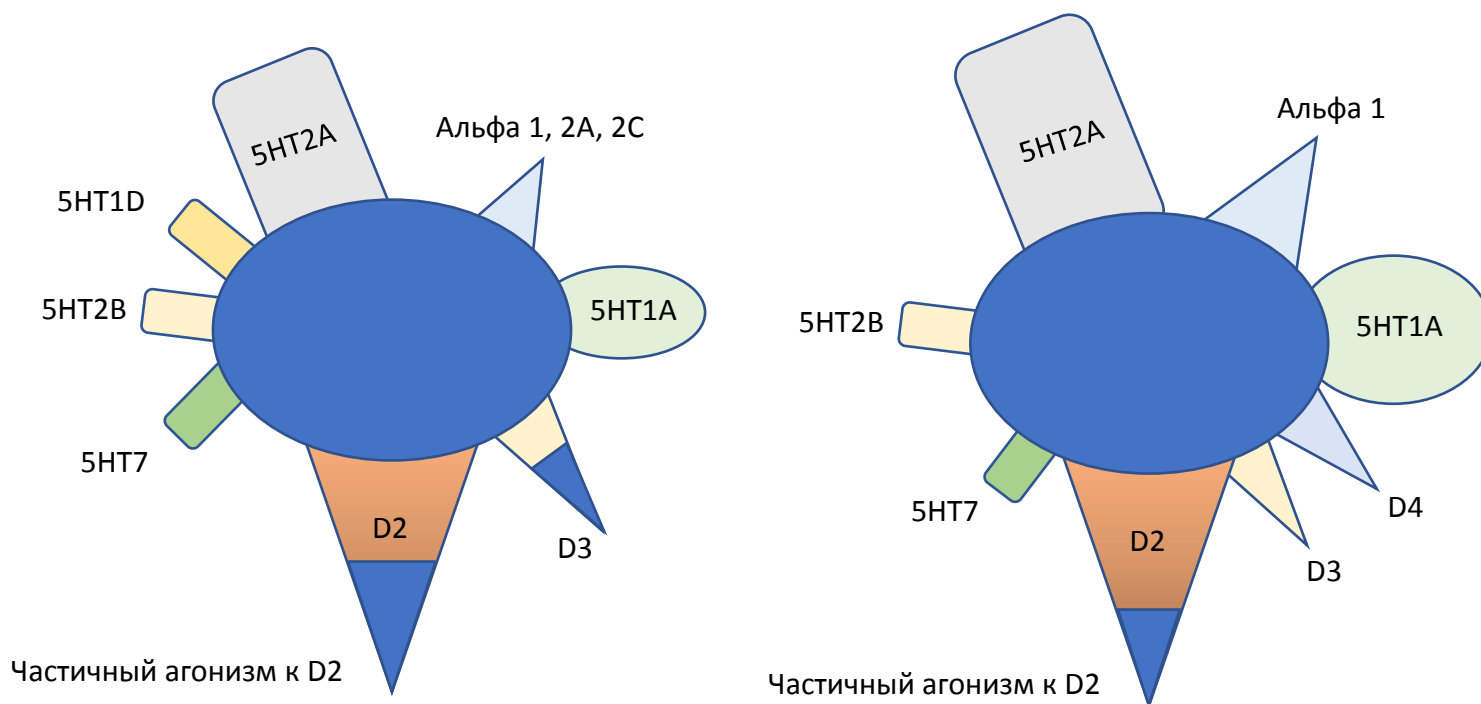
- ✦ Гиперпролактинемии;
- ✦ Выраженной прибавки массы тела;
- ✦ Выраженных ЭПР;
- ✦ Дисметаболических нарушений;
- ✦ Удлинения интервала QT;
- ✦ Сексуальной дисфункции;
- ✦ Поведенческой токсичности.



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



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

Брексипипразол

БРЕКСИПИПРАЗОЛ:

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



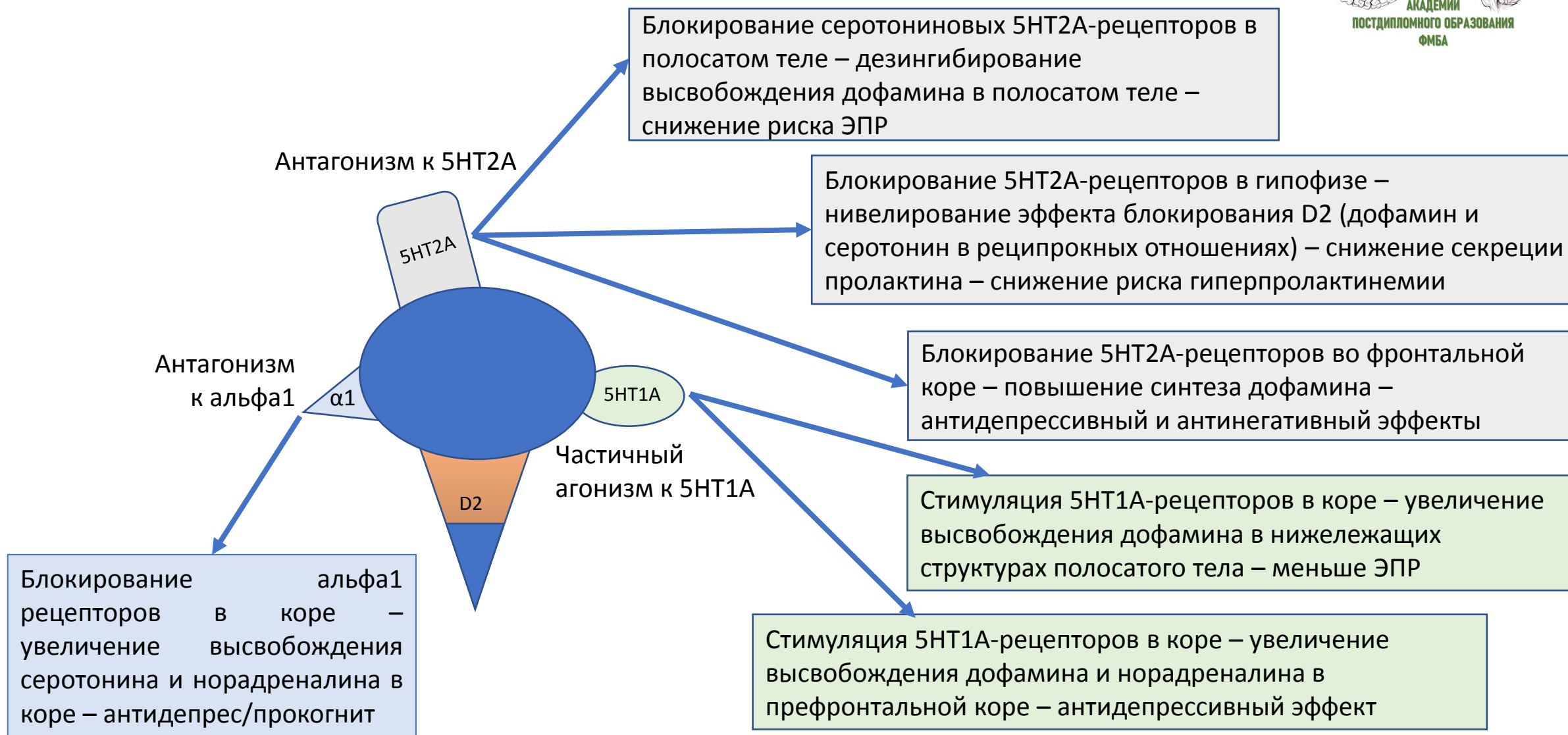
- Сильнее антипсихотические свойства,
- Меньше ЭПР,
- Большой антидепрессивный и прокогнитивный эффект.

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:**

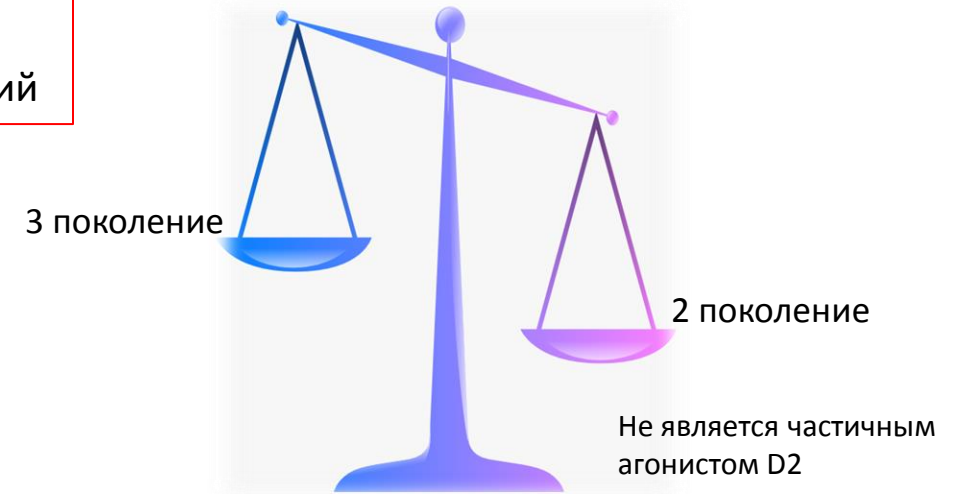
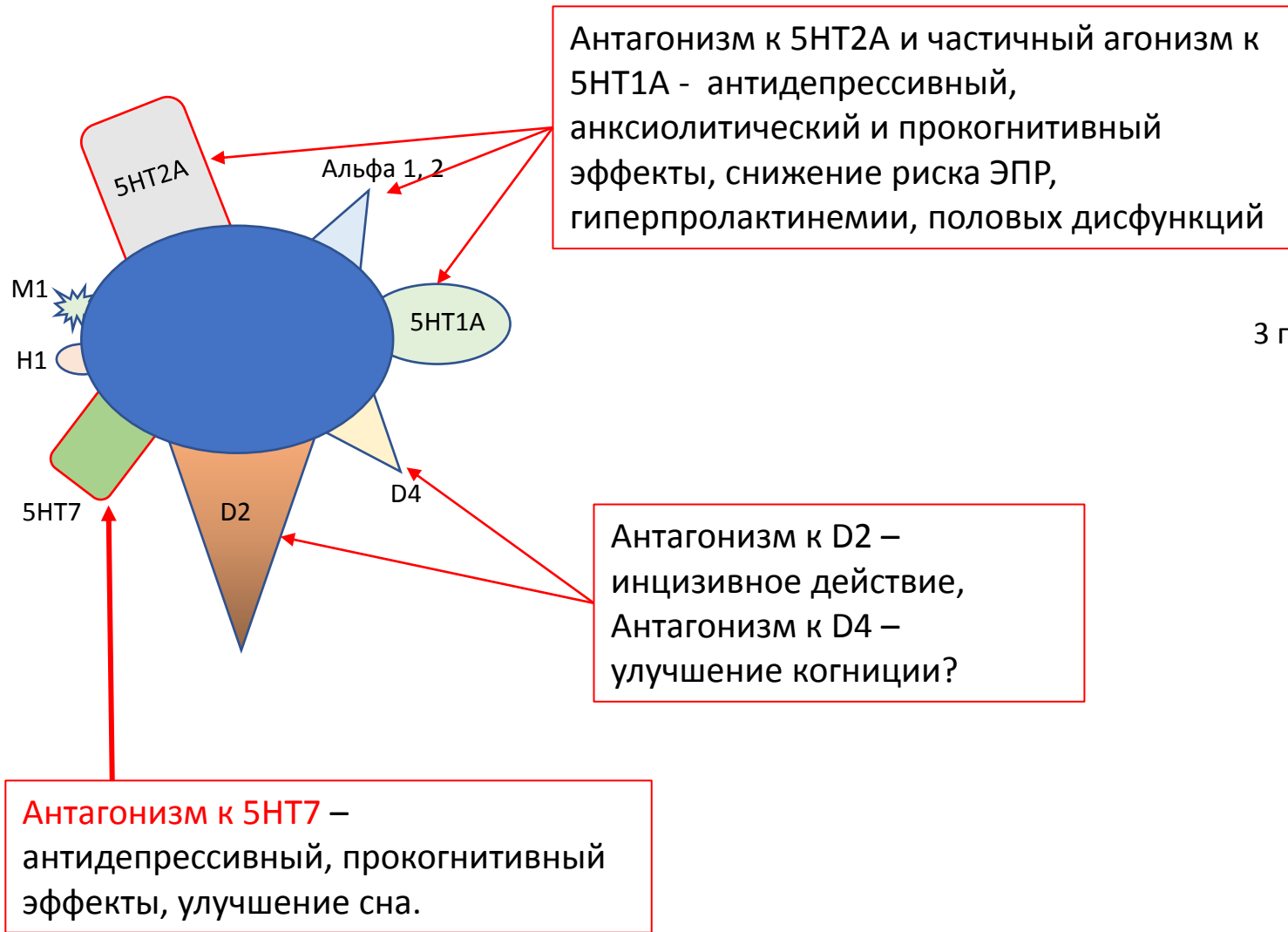
[H.LUNDBECK, A/S](#) (Дания)

Произведено:

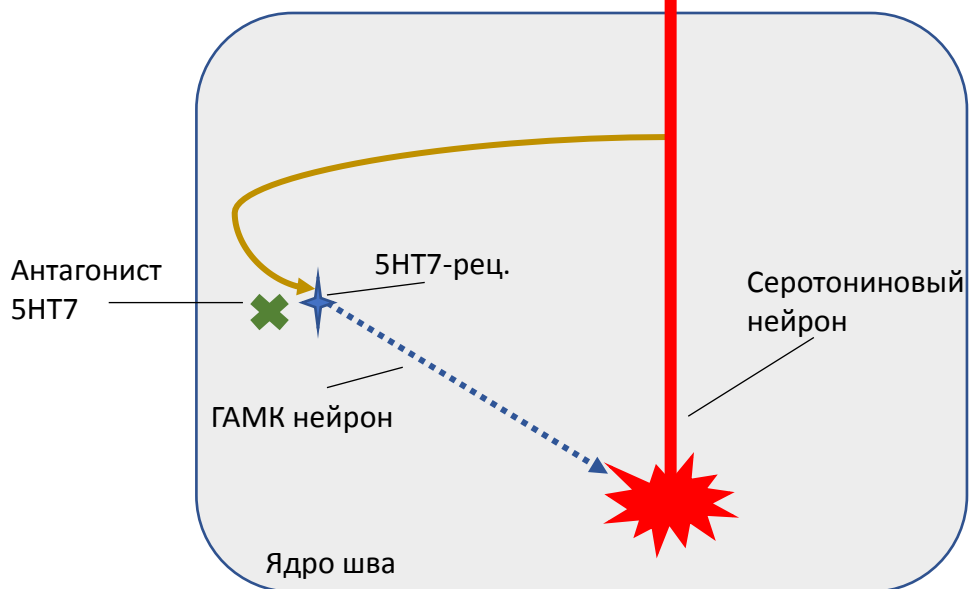
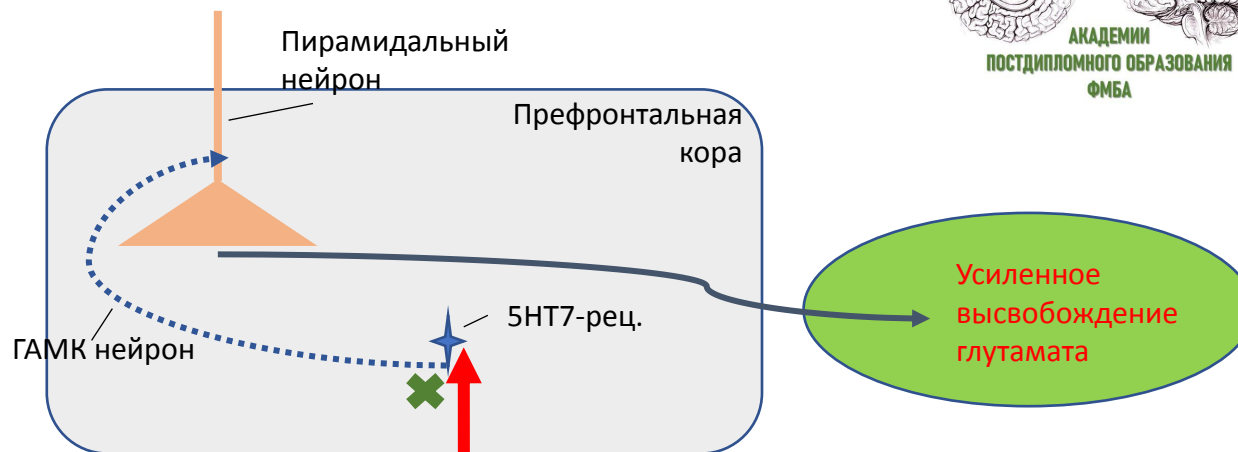
[OTSUKA PHARMACEUTICAL, Co. Ltd.](#) (Япония)

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



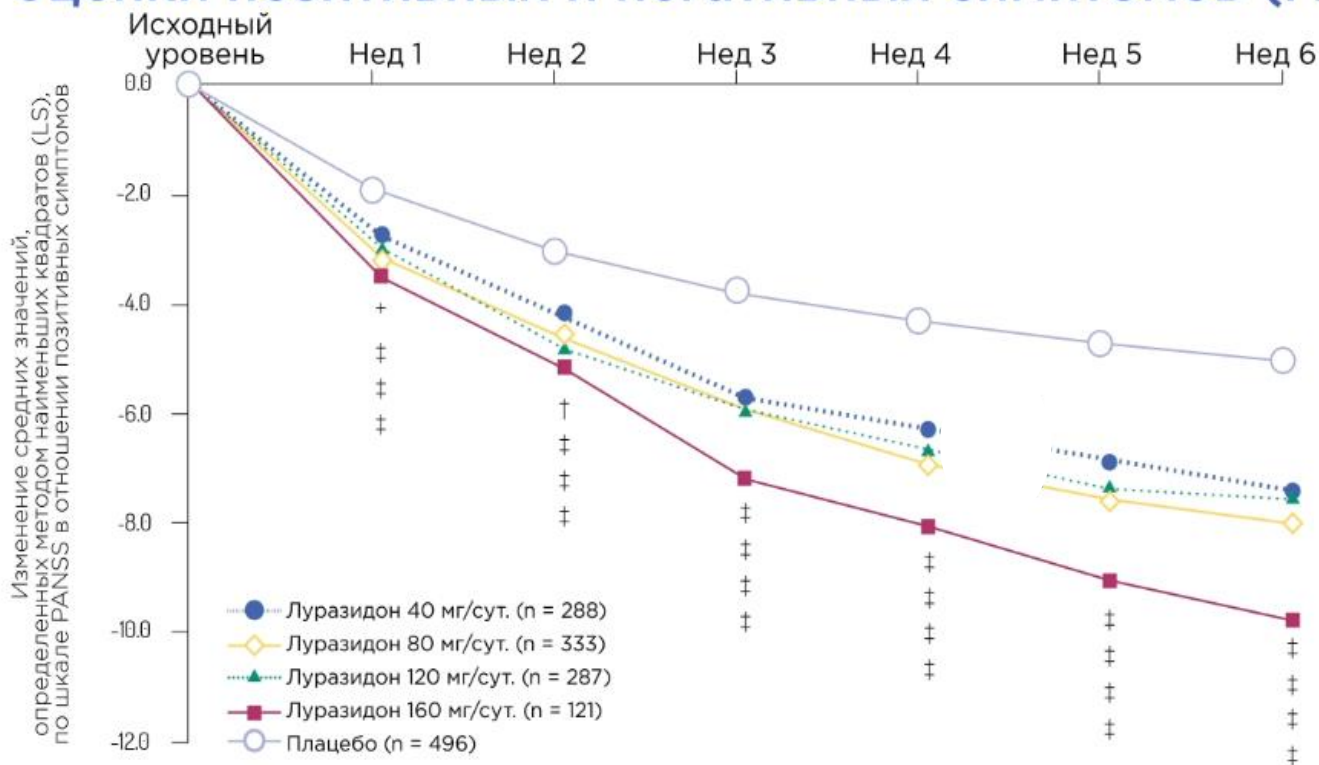
Роль 5HT7-рецепторов



Луразидон: эффективность при шизофрении



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



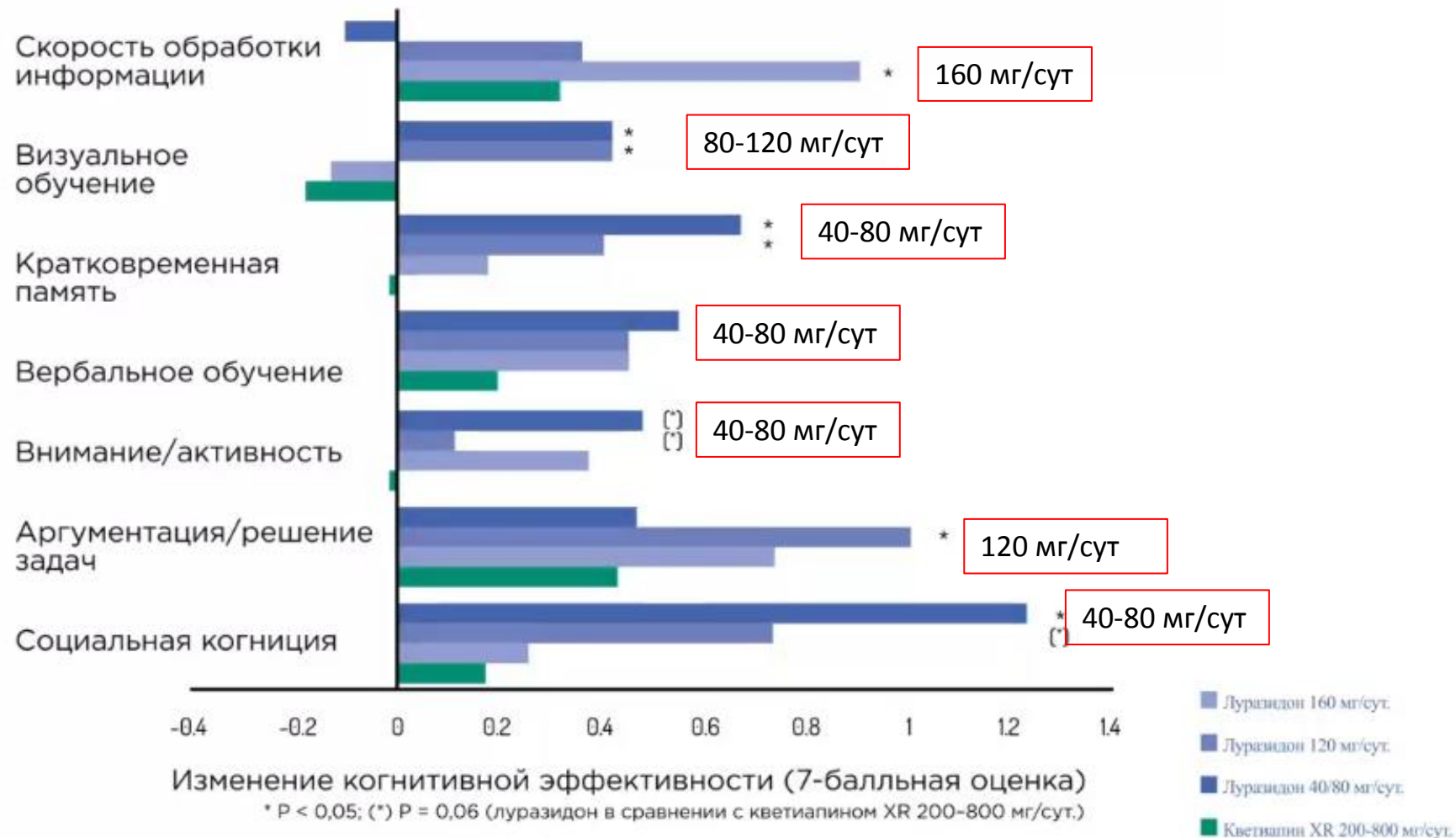
Нарастание эффективности с повышением дозы

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

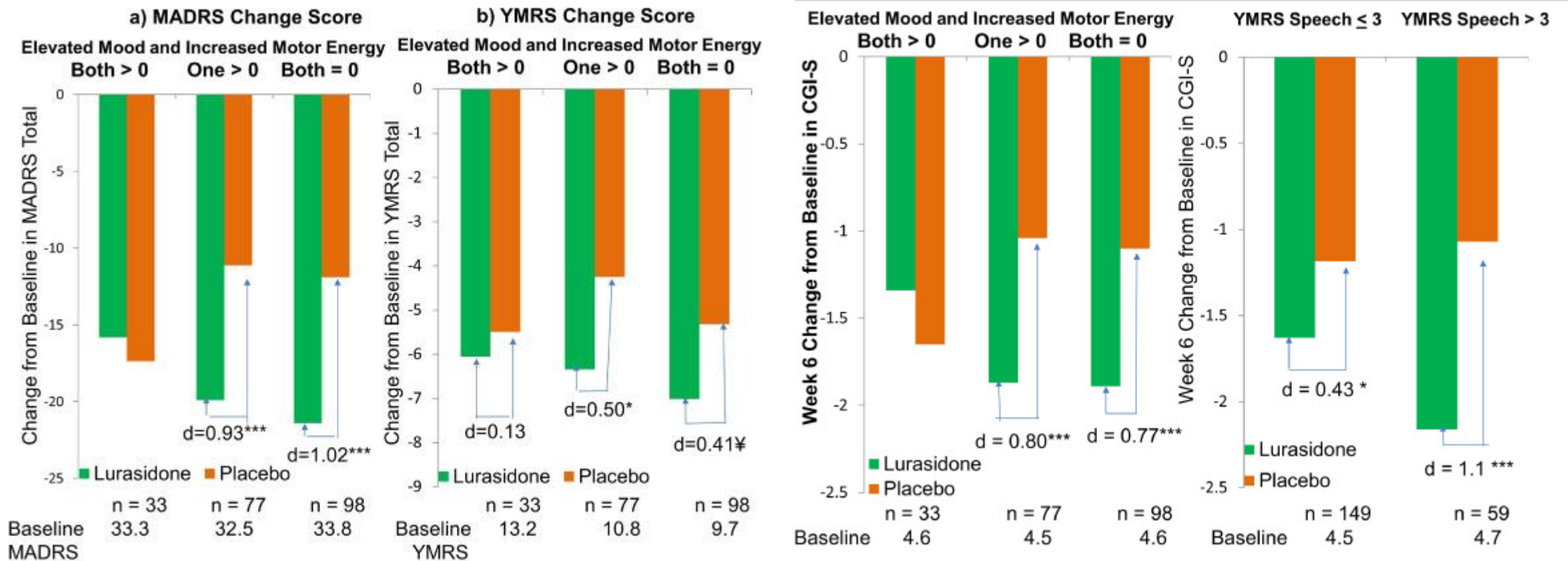
Рис. 2А (11)

Луразидон: эффективность при шизофрении

Влияние на когнитивные симптомы (12)

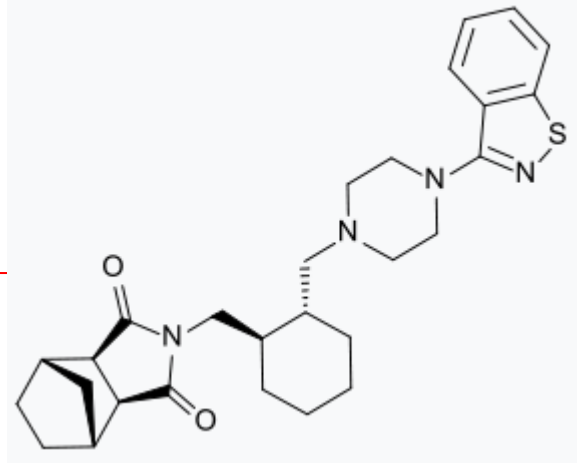


Луразидон: эффективность при депрессии и смешанных эпизодах в рамках РБС



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