

ФАРМАКОЛОГИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ: ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

2026, Том 1, № 1

Научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Дмитрий Олегович Иванов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Екатерина Евгеньевна Яковлева — к. м. н., доцент,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Наталья Владиславовна Вириня — Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Юрий Станиславович Александрович — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Мунира Журакуловна Аллаева — д. м. н., профессор,
Ташкентская медицинская академия
(г. Ташкент, Республика Узбекистан)

Марине Гарниковна Баласания — д. фарм. н., профессор,
Ереванский государственный медицинский университет
(г. Ереван, Республика Армения)

Татьяна Александровна Бережнова — д. м. н., профессор,
Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко
(г. Воронеж, Российская Федерация)

Елена Николаевна Бочанова — д. м. н., доцент,
Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
(г. Красноярск, Российская Федерация)

Евгений Рудольфович Бычков — д. м. н.,
Институт экспериментальной медицины
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Ольга Федоровна Веселова — к. м. н., доцент,
Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
(г. Красноярск, Российская Федерация)

Надежда Александровна Воробьева — д. м. н.,
профессор, Северный государственный медицинский
университет (г. Архангельск, Российская Федерация)

Руслан Иванович Глушаков — д. м. н., доцент,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Вита Валентиновна Глущенко — д. м. н., доцент,
Новгородский государственный университет
(г. Великий Новгород, Российская Федерация)

Ольга Александровна Жданова — д. м. н., профессор,
Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко
(г. Воронеж, Российская Федерация)

Елена Николаевна Зайцева — д. м. н., профессор,
Самарский государственный медицинский университет
(г. Самара, Российская Федерация)

Аида Аширалиевна Зурдинова — д. м. н., профессор,
Кыргызско-Российский славянский университет
имени Первого Президента РФ Б.Н. Ельцина
(г. Бишкек, Киргизская Республика)

Сергей Кенсаринович Жыранов — д. м. н., профессор,
Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы
(г. Москва, Российская Федерация)

Надежда Владимировна Изможерова — д. м. н., профессор,
Уральский государственный медицинский университет
(г. Екатеринбург, Российская Федерация)

Галина Григорьевна Кетова — д. м. н., профессор, Южно-
Уральский государственный медицинский университет
(г. Челябинск, Российская Федерация)

Рецензируемый
научно-практический журнал

**PEDIATRIC AND ADULT
PHARMACOLOGY: FROM SCIENCE
TO CLINICAL PRACTICE**

**ФАРМАКОЛОГИЯ ДЕТЕЙ И
ВЗРОСЛЫХ: ОТ НАУКИ К
ПРАКТИКЕ**

© СПбГПМУ, 2026

Основан в 2025 году в Санкт-Петербурге.

Выпускается 4 раза в год.

Журнал находится в открытом
доступе (Open Access).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский госу-
дарственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России (адрес:
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

Журнал зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС77-90544 от 16 декабря 2025 г.

Электронная версия:
<https://pharmj.ru/>; <http://elibrary.ru>

Проект-макет: Попова Я.В.
Выпускающий редактор: Титова Л.А.
Технический редактор: Дич Т.А.
Корректор: Кривоносилова К.В.
Верстка: Попова Я.В.

Адрес редакции:
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Тел./факс: (812) 295-31-55
E-mail: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
eeiakovleva@mail.ru

Формат 60×90/8. Усл.-печ. л. 9,5. Тираж 100 экз.
Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава
России. 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2.
Заказ 62. Дата выхода 08.09.2026.

Статьи, опубликованные в журнале Pediatric
and Adult Pharmacology: from Science to
Clinical Practice, распространяются по
лицензии «С указанием авторства» —
Creative Commons Attribution 4.0
(CC BY 4.0).

Пользователи вправе читать, скачивать,
копировать, делиться и адаптировать
материалы статьи при соблюдении
следующих условий: оформление ссылки на
оригинальную публикацию в журнале Pe-
diatric and Adult Pharmacology: from Science
to Clinical Practice, указание на внесение
изменений (в случае адаптации),
обязательное указание авторства.



Алексей Сергеевич Колбин — д. м. н., профессор,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Карина Владимировна Ленская — д. б. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Павел Геннадьевич Мадонов — д. м. н., профессор,
Новосибирский государственный медицинский
университет (г. Новосибирск, Российская Федерация)

Лилия Николаевна Минакина — к. м. н., доцент,
Иркутский государственный медицинский университет
(г. Иркутск, Российская Федерация)

Игорь Борисович Михайлов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Карэн Борисович Ованесов — д. м. н., профессор,
Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Александра Сергеевна Панченко — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Юрий Валентинович Петренко — к. м. н., доцент,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Константин Викторович Пшениснов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Эльмира Маратовна Саббаева — к. м. н.,
ассоциированный профессор,
Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова
(г. Алматы, Республика Казахстан)

Денис Владимирович Сосин — д. м. н., профессор,
Смоленский государственный
медицинский университет
(г. Смоленск, Российская Федерация)

Дмитрий Алексеевич Сычев — д. м. н., профессор,
академик РАН, профессор РАН,
Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования
(г. Москва, Российская Федерация)

Игорь Николаевич Сычев — к. м. н., доцент,
Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования
(г. Москва, Российская Федерация)

Улангуль Муктаровна Тилекеева — д. м. н., профессор,
Кыргызская государственная медицинская академия
имени И.К. Ахунбаева
(г. Бишкек, Кыргызская Республика)

Петр Дмитриевич Шабанов — д. м. н., профессор,
Институт экспериментальной медицины
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

PEDIATRIC AND ADULT PHARMACOLOGY: FROM SCIENCE TO CLINICAL PRACTICE

2026, Volume 1, N 1

Scientific and practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitry O. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Ekaterina E. Yakovleva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

EXECUTIVE SECRETARY

Natalia V. Virina — Saint Petersburg State Pediatric
Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Yuriy S. Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Munira Zh. Allaeva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Tashkent Medical Academy
(Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Marine G. Balasanyan — Dr. Sci. (Pharm.), Professor,
Yerevan State Medical University
(Yerevan, Republic of Armenia)

Tatyana A. Berezhnova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Voronezh State Medical University
named after N.N. Burdenko
(Voronezh, Russian Federation)

Elena N. Bochanova — Dr. Sci. (Med.),
Assoc. Professor, Krasnoyarsk State Medical
University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky
(Krasnoyarsk, Russian Federation)

Evgeny R. Bychkov — Dr. Sci. (Med.),
Institute of Experimental Medicine
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Olga F. Veselova — Cand. Sci. (Med.),
Assoc. Professor, Krasnoyarsk State Medical
University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky
(Krasnoyarsk, Russian Federation)

Nadezhda A. Vorobyeva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Northen State Medical University
(Arkhangelsk, Russian Federation)

Ruslan I. Glushakov — Dr. Sci. (Med.),
Assoc. Professor, Kirov Military Medical Academy
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Vita V. Glushchenko — Dr. Sci. (Med.),
Assoc. Professor, Novgorod State University
(Veliky Novgorod, Russian Federation)

Olga A. Zhdanova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Voronezh N.N. Burdenko State Medical University
(Voronezh, Russian Federation)

Elena N. Zaitseva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

Aida A. Zurdinova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Kyrgyz Russian Slavic University named after
First President of Russia B.N. Yeltsin
(Bishkek, Kyrgyz Republic)

Sergey K. Zyryanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba
(Moscow, Russian Federation)

Nadezhda V. Izmozherova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russian Federation)

Galina G. Ketova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
South Ural State Medical University
(Chelyabinsk, Russian Federation)

Alexey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Karina V. Lenskaya — Dr. Sci. (Biol.), Professor,
Saint Petersburg State University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Peer-reviewed scientific and practical journal

**PEDIATRIC AND ADULT
PHARMACOLOGY: FROM SCIENCE
TO CLINICAL PRACTICE**

© SPbSPMU, 2026

Founded in 2025 in Saint Petersburg.

Issued 4 times a year.

The journal is Open Access.

Publishers, founders:

Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education "Saint Petersburg State
Pediatric Medical University" of the Ministry
of Health
of the Russian Federation
(Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg
194100 Russian Federation)

The journal is registered by the Federal
Service for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media
(ROSKOMNADZOR)
PI N FS77-90544 December 16, 2025.

Electronic version

<https://pharmj.ru/>; <http://elibrary.ru>

Layout project: Popova Ya.V.

Commissioning editor: Titova L.A.

Technical editor: Dich T.A.

Proof-reader: Krivonosikova K.V.

Layout: Popova Ya.V.

Address for correspondence:

2 Litovskaya str., Saint Petersburg 194100
Russian Federation
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55
E-mail: lt2007@inbox.ru

Please send articles to:

eeiakovleva@mail.ru

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 9,5.

Circulation 100. Distributed for free.

The original layout is made Saint Petersburg
State Pediatric Medical University.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric
Medical University. 2 Litovskaya str., Saint
Petersburg 194100, Russian Federation.
Order 62. Release date 08.09.2026.

"Pediatric and Adult Pharmacology: from
Science to Clinical Practice" is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance
with Creative Commons Attribution 4.0
(CC BY 4.0).



Pavel G. Madonov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Novosibirsk State Medical University
(Novosibirsk, Russian Federation)

Liliya N. Minakina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russian Federation)

Igor B. Mikhailov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Karen B. Ovanesov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexandra S. Panchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Yuri V. Petrenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Konstantin V. Pshenishnov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Elmira M. Sabbayeva — Cand. Sci. (Med.),
Assoc. Professor, Kazakh National Medical University
named after S.D. Asfendiyarov

(Almaty, Republic of Kazakhstan)
Denis V. Sosin — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Smolensk State Medical University
(Smolensk, Russian Federation)

Dmitry A. Sychev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the RAS, Professor of the RAS,
Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education
(Moscow, Russian Federation)

Igor N. Sychev — Cand. Sci. (Med.),
Assoc. Professor, Russian Medical
Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russian Federation)

Ulangul M. Tilekeeva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev
(Bishkek, Kyrgyz Republic)

Petr D. Shabanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Institute of Experimental Medicine
(Saint Petersburg, Russian Federation)



СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Обзор

- Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Е.Е. Яковлева, А.С. Набиева, М.В. Богданова, Н.В. Вирина*
Рациональная антибиотикопрофилактика в многопрофильном детском стационаре. 7

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Обзоры

- П.Г. Мадонов, Е.Н. Баринков, Т.Ю. Сверцевская*
Современная практика применения нестероидных противовоспалительных препаратов
для закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных 21
- Ю.С. Ваганова, Г.В. Пономарев, А.Д. Образцова, А.В. Амелин*
Лечение мигрени в период беременности и лактации 30

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

- С.А. Шамаева, Д.Р. Садыкова, Э.Б. Орлова, А.Д. Сергеева, С.С. Пюрвеев, Н.Д. Надбитова*
Участие орексиновой системы в обсессивно-компульсивном подтипе игрового поведения
при остром и хроническом стрессе у крыс 48

ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

Обзор

- П.Д. Шабанов, А.И. Морозов*
Нейролептики как основа лечения психических расстройств (к 75-летию открытия хлорпромазина) 59



CONTENTS

ORGANIZATION OF HEALTHCARE AND DRUG SUPPLY

Review

- D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, E.E. Iakovleva, A.S. Nabieva, M.V. Bogdanova, N.V. Virina*
Rational antibiotic prophylaxis in a multidisciplinary pediatric hospital 7

DRUG THERAPY IN DIFFERENT AGE GROUPS

Reviews

- P.G. Madonov, E.N. Barinov, T.Yu. Svershchevskaya*
Modern practice of using non-steroidal anti-inflammatory drugs to close the arterial duct
in premature newborns. 21
- Yu.S. Vaganova, G.V. Ponomarev, A.D. Obraztsova, A.V. Amelin*
Treatment of migraine during pregnancy and lactation 30

EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY

Original article

- S.A. Shamaeva, D.R. Sadykova, E.B. Orlova, A.D. Sergeeva, S.S. Purveev, N.D. Nadbitova*
The involvement of the orexin system in the obsessive-compulsive subtype of gaming behavior in acute
and chronic stress in rats 48

HISTORY OF PHARMACOLOGY AND MEDICINE

Review

- P.D. Shabanov, A.I. Morozov*
Antipsychotics as the mainstay of treatment for psychiatric disorders
(on the 75th anniversary of the discovery of chlorpromazine). 59



Обзор

УДК 616.98-06-089

© CC BY 4.0

Рациональная антибиотикопрофилактика в многопрофильном детском стационаре

Дмитрий Олегович Иванов, Юрий Валентинович Петренко, Екатерина Евгеньевна Яковлева, Анна Сергеевна Набиева, Мария Владимировна Богданова, Наталья Владиславовна Вирина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Яковлева Е.Е., Набиева А.С., Богданова М.В., Вирина Н.В. Рациональная антибиотикопрофилактика в многопрофильном детском стационаре. *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):7–20.

Поступила: 14.12.2025

Одобрена: 30.01.2026

Принята к печати: 27.03.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, и особенно инфекции области хирургического вмешательства, представляют одну из ключевых проблем современной медицины. Инфекции области хирургического вмешательства ухудшают клинические исходы, способствуют росту антибиотикорезистентности, увеличивают продолжительность лечения и требуют повторных оперативных вмешательств. Периоперационная антибиотикопрофилактика способна снизить частоту инфекций области хирургического вмешательства до 50%, но в реальной клинической практике ее эффективность ограничена из-за несоблюдения принципов выбора препарата, своевременности введения и длительности курса. Недостаточная приверженность клиническим рекомендациям определяет необходимость внедрения четких алгоритмов применения антибактериальных препаратов в периоперационном периоде и повышения осведомленности врачей о рациональной периоперационной антибиотикопрофилактике. **Цель** — разработка алгоритмов рациональной периоперационной антибиотикопрофилактики для многопрофильного детского стационара и перинатального центра, направленных на снижение частоты инфекций области хирургического вмешательства и усовершенствование качества оказания медицинской помощи. **Материалы и методы.** На основе анализа действующих клинических рекомендаций, стандартов оказания медицинской помощи и принципов доказательной медицины разработаны алгоритмы периоперационной антибиотикопрофилактики для педиатрических пациентов хирургического профиля. **Результаты.** Представлен комплекс алгоритмов периоперационной антибиотикопрофилактики, включающий 10 ключевых положений, регламентирующих показания к профилактике в зависимости от класса раны, введение препарата за 30–60 мин до разреза кожи, необходимость интраоперационного повторного введения при кровопотере более 1500 мл или увеличении продолжительности операции, превышающей два периода полувыведения антибиотика. Систематизированы факторы риска инфекций области хирургического вмешательства, связанные с пациентом и с оперативным вмешательством. Уточнена этиология инфекций области хирургического вмешательства с преобладанием *Enterococcus* spp. (17,6%), *E. coli* (17,2%), *S. aureus* (15,2%) и коагулазонегативных стафилококков, включая метициллин-резистентные штаммы стафилококков MRSA и MRSE. **Заключение.** Разработанные алгоритмы периоперационной антибиотикопрофилактики, основанные на клинических рекомендациях и локальных данных по антибиотикорезистентности, позволяют стандартизировать профилактику у детей с учетом индивидуальных факторов риска. Их внедрение обеспечивает снижение частоты инфекций области хирургического вмешательства, улучшение исходов хирургического лечения и сокращение продолжительности госпитализации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: периоперационная антибиотикопрофилактика, инфекции области хирургического вмешательства, антибиотикорезистентность, новорожденные, педиатрия, алгоритмы

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Автор для корреспонденции: Екатерина Евгеньевна Яковлева. E-mail: eeiakovleva@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026



Review

Rational antibiotic prophylaxis in a multidisciplinary pediatric hospital

Dmitry O. Ivanov, Yuri V. Petrenko, Ekaterina E. Iakovleva, Anna S. Nabieva, Maria V. Bogdanova, Natalia V. Virina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

For citation: Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Iakovleva E.E., Nabieva A.S., Bogdanova M.V., Virina N.V. Rational antibiotic prophylaxis in a multidisciplinary pediatric hospital. *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):7–20. (In Russ.).

Received: 14.12.2025

Revised: 30.01.2026

Accepted: 27.03.2026

ABSTRACT. Introduction. Healthcare-associated infections, and particularly surgical site infections, represent one of the key challenges in modern medicine. Surgical site infections worsen clinical outcomes, contribute to the rise of antibiotic resistance, increase treatment duration, and require repeat surgical interventions. Perioperative antibiotic prophylaxis can reduce the incidence of surgical site infections by up to 50%; however, in real-world clinical practice, its effectiveness is limited due to non-adherence to the principles of appropriate drug selection, timely administration, and duration of therapy. Insufficient adherence to clinical guidelines necessitates the implementation of clear algorithms for the use of antibacterial drugs in the perioperative period and increasing physician awareness of rational perioperative antibiotic prophylaxis. **Aim** — to develop algorithms for rational perioperative antibiotic prophylaxis in a multidisciplinary children's hospital and a perinatal center, aimed at reducing the incidence of surgical site infections and improving the quality of medical care. **Materials and methods.** Based on an analysis of current clinical guidelines, healthcare standards, and principles of evidence-based medicine, the author team developed perioperative antibiotic prophylaxis algorithms for pediatric surgical patients. **Results.** A set of perioperative antibiotic prophylaxis algorithms was developed, including 10 key provisions regulating indications for prophylaxis depending on wound class, drug administration 30–60 minutes before skin incision, the necessity of intraoperative re-dosing in case of blood loss exceeding 1500 ml or if the operation duration exceeds two antibiotic half-lives. Risk factors for surgical site infections, related to both the patient and the surgical procedure, are systematized. The etiology of surgical site infections was clarified, showing a predominance of *Enterococcus* spp. (17.6%), *E. coli* (17.2%), *S. aureus* (15.2%), and coagulase-negative staphylococci, including methicillin-resistant staphylococcal strains MRSA and MRSE. **Conclusion.** The developed perioperative antibiotic prophylaxis algorithms, based on clinical guidelines and local antibiotic resistance data, allow for the standardization of prophylaxis in children, taking into account individual risk factors. Their implementation ensures a reduction in surgical site infections incidence, improved surgical outcomes, and a shortened length of hospitalization.

KEYWORDS: perioperative antibiotic prophylaxis, surgical site infections, antibiotic resistance, neonates, pediatrics, algorithms

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Corresponding author: Ekaterina E. Iakovleva. E-mail: eeiakovleva@mail.ru

© 2026 by the authors



ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляют собой одну из ключевых проблем современной клинической медицины, влияя на уровень заболеваемости, смертности, продолжительность госпитализации и затраты на лечение [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ИСМП затрагивают до 15% госпитализированных пациентов, а в отделениях хирургического профиля этот показатель может быть существенно выше [3–5]. Особенно критичной ситуация становится в педиатрических стационарах, где иммунологическая незрелость пациентов и необходимость инвазивных вмешательств повышают риск инфицирования.

Среди всех форм ИСМП особое место занимают инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), на долю которых приходится значительная часть послеоперационных осложнений¹. ИОХВ не только ухудшают клинические исходы, но и способствуют росту антибиотикорезистентности, увеличению продолжительности лечения и нередко приводят к необходимости повторных вмешательств или перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии [4].

Для предотвращения ИОХВ необходимо проводить комплекс профилактических мероприятий, центральным элементом которого является периоперационная антибиотикопрофилактика, основная задача которой заключается в создании адекватных бактерицидных концентраций антибактериального препарата в тканях, подвергающихся риску микробной контаминации, начиная с момента хирургического разреза и до завершения вмешательства [6, 7]. Нерациональное применение антибактериальных средств — как в части выбора препаратов, так и в отношении сроков и продолжительности их введения — увеличивает вероятность развития нежелательных лекарственных реакций, формирования резистентных штаммов и возникновения эффекта полипрагмазии, при

этом не достигая профилактической эффективности.

Периоперационная антибиотикопрофилактика — ключевой компонент профилактики ИОХВ, обеспечивающий:

- создание бактерицидной концентрации антибактериального препарата в тканях, подвергающихся микробной контаминации в ходе операции (с момента разреза до закрытия раны);
- эффективность профилактики ИСМП при минимизации побочных эффектов, риска развития противомикробной резистентности и полипрагмазии.

Эффективность достигается рациональным выбором препарата, сроков его введения, дозы и ограничением продолжительности курса — в идеале до 24 ч после окончания операции. Исследования показывают, что при соблюдении данных принципов ПАП может снижать риск ИОХВ до 50% [8].

Предпочтение отдают антибактериальным препаратам с узким спектром действия, активным в отношении наиболее вероятных возбудителей ИОХВ в данной клинической ситуации². При этом антибактериальный препарат должен обладать:

- высокой бактерицидной активностью;
- хорошей проникающей способностью в ткани;
- известным профилем безопасности у детей и беременных;
- минимальным потенциалом индукции резистентности.

Ключевой фактор эффективности периоперационной антибиотикопрофилактики — соблюдение временного интервала между введением антибиотика и началом операции. Наиболее эффективно введение препарата за 30–60 мин до разреза кожи, что обеспечивает формирование терапевтической концентрации в тканях к моменту возможной бактериальной контаминации [5].

Антибиотикопрофилактика должна быть краткосрочной — в большинстве случаев однократной дозы до операции достаточно. Продление периоперационной антибиотикопрофилактики более чем на 24 ч не улучшает клинические исходы, но значительно повышает риск побочных эффектов и антибиотикорезистентности. Более продолжительный курс возможен при наличии осложнений или при операциях с высоким риском контаминации [3–6, 9].

¹ СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Приложение к постановлению главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении СанПиН 3.3686-21». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=9&documentId=500057&ysclid=mo8sr3ocwr813509697>.

² Там же.



Необходимо использование дозы, обеспечивающей бактерицидную концентрацию в тканях в течение всей операции. У детей дозу рассчитывают с учетом массы тела и возраста, а также фармакокинетических особенностей.

Выбор антибиотика и тактику профилактики основывают на данных локального микробиологического мониторинга: частоте выявления патогенов, их чувствительности к антибиотикам, циркуляции устойчивых штаммов в регионе, а также в конкретном стационаре или отделении в случае предшествующей госпитализации пациента¹.

Таким образом, строгое следование принципам рациональной антибиотикопрофилактики — это не только профилактика инфекционных осложнений, но и стратегический элемент антимикробной политики медицинской организации.

Несмотря на существующие клинические рекомендации и методические руководства, фактическое выполнение ПАП может оставаться на достаточно низком уровне. В качестве основных причин, которые негативно влияют на соблюдение принципов ПАП, можно рассматривать недостаток осведомленности врачей, инерцию привычной практики и недостаточный контроль качества медицинской деятельности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обеспечение специалистов многопрофильного педиатрического стационара и перинатального центра алгоритмами рациональной периоперационной антибиотикопрофилактики, способствующими снижению частоты ИОХВ в послеоперационном периоде и улучшению клинических исходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе анализа действующих клинических рекомендаций, стандартов оказания медицинской помощи и принципов доказательной медицины разработаны ключевые алгоритмы периоперационной антибиотикопрофилактики, позволяющие рационализировать применение антибактериальных средств в периоперацион-

ном периоде, уменьшить частоту ИСМП и, как следствие, усовершенствовать качество оказания медицинской помощи педиатрическим пациентам хирургического профиля [4–5, 10–18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Периоперационная антибиотикопрофилактика — это применение системных антибактериальных препаратов за 30–60 мин до начала оперативного вмешательства для предупреждения развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде (в том числе ИОХВ) благодаря созданию концентрации, достаточной для снижения уровня микробной контаминации тканей по ходу операционного разреза².

ИОХВ — инфекция хирургического разреза, органа или полости, возникающая в течение первых 30 дней послеоперационного периода (при наличии имплантата — до 1 года).

Бактериальные инфекции относятся к одним из наиболее частых заболеваний человека. В последние годы с появлением большого количества новых высокоэффективных антибактериальных препаратов возможности лечения инфекций значительно расширились, однако в связи с необоснованным и нерациональным применением этих лекарственных средств результаты лечения нередко остаются неудовлетворительными — отмечают длительное выздоровление, рецидивы, суперинфекции, развитие нежелательных реакций на фоне антибактериальной терапии (АБТ).

Использование антибактериальных препаратов (АБП) в педиатрии обусловлено анатомо-физиологическими особенностями растущего организма, способными приводить к изменению фармакокинетики лекарственных средств, существенно влиять на выбор и дозирование АБП. Некоторые АБП в педиатрии запрещены или ограничены ввиду риска развития тяжелых, часто специфичных для возраста нежелательных реакций. Неправильный выбор антибактериальных препаратов, их доз, путей, способов введения или комбинаций как у детей, так и у взрослых может привести к тяжелым осложнениям.

Рост резистентности микроорганизмов к АБП является глобальной проблемой здравоохранения и диктует настоятельную необходимость ограничения их нерационального применения. В этой связи соблюдение научно обоснованного

¹ СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Приложение к постановлению главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении СанПиН 3.3686-21». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=9&documentId=500057&ysclid=mo8sr3ocwr813509697>.

² Введение антибиотика ранее чем за час до операции или после ее окончания неэффективно в плане снижения частоты раневых послеоперационных осложнений.



Таблица 1

Классификация хирургических ран и режим проведения периоперационной
антибиотикопрофилактики / антибактериальной терапии

Table 1

Classification of surgical wounds and the regimen for perioperative
antibiotic prophylaxis / antibacterial therapy

Класс раны Wound class	Характеристика раны Wound characteristics	Проведение ПАП/АБТ Conducting PAP/ABT
Класс I: чистые раны Class I: Clean wounds	Неинфицированная послеоперационная рана при отсутствии воспаления, при этом не затрагивались дыхательный, пищеварительный, половой или неинфицированный мочевыводящий тракты. Чистые раны закрываются первичным натяжением, в случае необходимости их дренируют с помощью закрытого дренажа A non-infected postoperative wound in the absence of inflammation, with no involvement of the respiratory, gastrointestinal, genital, or uninfected urinary tracts. Clean wounds are closed by primary intention and, if necessary, drained using a closed drainage system	Нет No
Класс II: условно-чистые раны Class II: Conditionally clean wounds	Послеоперационная рана, затрагивающая пищеварительный тракт, дыхательные, половые или мочевыводящие пути в контролируемых условиях и без необычной контаминации. В частности, в эту категорию включены операции с вовлечением желчевыводящих путей, аппендикса, влагалища и ротоглотки при условии, что отсутствуют признаки инфекции и не отмечались серьезные нарушения асептики A postoperative wound involving the respiratory, gastrointestinal, genitourinary, or urinary tract under controlled conditions and without unusual contamination. Specifically, this category includes surgeries involving the biliary tract, appendix, vagina, and oropharynx, provided there are no signs of infection and no significant breaches of aseptic technique have been noted	Однократно One time
Класс III: контаминированные раны (загрязненные) Class III: Contaminated wounds (dirty)	Открытые свежие травматические раны. Кроме того, в эту категорию включены операции со значительными нарушениями асептики (например, открытый массаж сердца) или сопровождающиеся выраженной утечкой содержимого желудочно-кишечного тракта, а также операции, при которых наблюдается острое негнойное воспаление Open fresh traumatic wounds. This category also includes surgeries with significant violations of aseptic technique (e.g., open cardiac massage), or those accompanied by significant gastrointestinal spillage, as well as surgeries that involve acute non-suppurative inflammation	ПАП не более 24–72 ч PAP no more than 24–72 hours
Класс IV: грязные раны (инфицированные) Class IV: Dirty wounds (infected)	Старые травматические раны с нежизнеспособными тканями, а также послеоперационные раны, в области которых уже имела инфекция или произошла перфорация кишечника. Подразумевается, что микроорганизмы, способные вызвать инфекции области хирургического вмешательства, присутствовали в области оперативного вмешательства до операции Old traumatic wounds with nonviable tissue, as well as postoperative wounds with pre-existing infection or intestinal perforation. This implies that microorganisms capable of causing surgical site infections were present in the surgical site prior to surgery	АБТ ABT

Примечание: ПАП — периоперационная антибиотикопрофилактика; АБТ — антибактериальная терапия.

Note: PAP — perioperative antibiotic prophylaxis; ABT — antibacterial therapy.

Адаптировано по V. Yin и соавт., 2023

Adapted from V. Yin et al., 2023



принципа проведения АБТ, регулярный мониторинг применения антибактериальных препаратов в соответствии с рекомендациями, основанными на данных доказательной медицины, а также разработка и внедрение в клиническую практику алгоритмов профилактики и лечения инфекционных заболеваний ориентированы на повышение

эффективности и безопасности антибактериального лечения.

Ключевые положения периоперационной антибиотикопрофилактики следующие.

1. Периоперационная антибиотикопрофилактика показана при всех «условно-чистых» и «загрязненных» операциях (табл. 1).

Таблица 2

Разовые дозы антибактериальных препаратов и кратность введения в случае продления периоперационной антибиотикопрофилактики до 72 ч в периоде новорожденности и в первые месяцы жизни

Table 2

Single doses of antibacterial drugs and frequency of administration for prolonged perioperative antibiotic prophylaxis up to 72 hours in the neonatal period and the first few months of life

Антибактериальный препарат Antibacterial drug	Доза (мг/кг), интервал между введением (8/12 ч) в зависимости от возраста Dose (mg/kg), interval between administrations (8/12 h) as a function of age		Рекомендуемый интервал повторного интраоперационного введения, ч Recommended interval for repeated intraoperative administration, h
Амоксициллин/клавулановая кислота Amoxicillin/clavulanic acid	Младше 3 мес. с массой тела менее 4 кг: 30 мг/кг/12 ч Under 3 months with body weight less than 4 kg: 30 mg/kg/12 h	Младше 3 мес. с массой тела более 4 кг: 30 мг/кг/8 ч Under 3 months with body weight over 4 kg: 30 mg/kg/8 h	2
Ампициллин/сульбактам Ampicillin/sulbactam	0–7 дней, в том числе недоношенные новорожденные: 37,5 мг/кг/12 ч 0–7 days, including premature infants: 37.5 mg/kg/12 h	Старше 7 дней: 50 мг/кг в течение 8 ч Older than 7 days: 50 mg/kg over 8 hours	2
Цефазолин* Cefazolin*	Старше 1 мес.: 25 мг/кг/8 ч Over 1 month: 25 mg/kg/8 h		4
Цефуроксим Cefuroxime	25 мг/кг/8 ч 25 mg/kg/8 h		4
Цефотаксим Cefotaxime	До 1 мес.: 25 мг/кг/12 ч Up to 1 month: 25 mg/kg/12 h	Старше 1 мес.: 50 мг/кг/12 ч Over 1 month: 50 mg/kg/12 h	3
Цефтриаксон** Ceftriaxone**	50 мг/кг/24 ч 50 mg/kg/24 h		–
Амикацин Amikacin	Начальная доза – 10 мг/кг, затем по 7,5 мг/кг/12 ч Initial dose: 10 mg/kg, then 7.5 mg/kg/12 hours		–
Клиндамицин*** Clindamycin***	10 мг/кг/8 ч 10 mg/kg/8 h		6
Метронидазол Metronidazole	7,5 мг/кг/8 ч 7.5 mg/kg/8 h		–

* Применение до 1 мес. противопоказано. Необходимо провести врачебную комиссию и получить информированное добровольное согласие у законного представителя для назначения данного препарата.

** Применение до 41-й недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) строго противопоказано.

*** Применение до 3 лет противопоказано. Необходимо провести врачебную комиссию и получить информированное добровольное согласие у законного представителя для назначения данного препарата.

* Use before 1 month is contraindicated. A medical committee review and informed voluntary consent from the legal representative are required for prescribing this medication.

** Use before 41 weeks (sum of gestational and chronological age) is strictly contraindicated.

*** Use before 3 years is contraindicated. A medical committee review and informed voluntary consent from the legal representative are required for prescribing this medication.

Таблица составлена авторами

The table is prepared by the authors



Таблица 3

Разовые дозы антибактериальных препаратов и кратность введения в случае продления
периоперационной антибиотикопрофилактики до 72 ч у детей старше 1 года

Table 3

Single doses of antibacterial drugs and frequency of administration for prolonged perioperative
antibiotic prophylaxis up to 72 hours in children over 1 year of age

Антибактериальный препарат Antibacterial drug	Доза (мг/кг), интервал между введением (8/12 ч) в зависимости от возраста Dose (mg/kg), interval between administrations (8/12 h) as a function of age		Рекомендуемый интервал повторного интраоперационного введения, ч Recommended interval for repeated intraoperative administration, h
Амоксициллин/ клавулановая кислота (по комбинации) Amoxicillin/clavulanic acid (combination)	До 12 лет с массой тела менее 40 кг: 30 мг/кг/8 ч, но не более 1,2 г/8 ч Children under 12 years of age weigh- ing less than 40 kg: 30 mg/kg/8 h, but not more than 1.2 g/8 h	От 12 лет с массой тела более 40 кг: 1,2 г/8 ч From 12 years old with body weight over 40 kg: 1.2 g/8 h	2
Ампициллин/ сульбактам Ampicillin/ sulbactam	До 12 лет с массой тела менее 40 кг: 50 мг/кг/8 ч, но не более 1,5 г/8 ч Children under 12 years of age weigh- ing less than 40 kg: 50 mg/kg/8 h, but not more than 1.5 g/8 h	От 12 лет с массой тела более 40 кг: 1,5 г/8 ч From 12 years old with body weight over 40 kg: 1.5 g/8 h	2
Цефазолин Cefazolin	25 мг/кг/8 ч, но не более 6 г/сут 25 mg/kg/8 h, but not more than 6 g/day		4
Цефуросим Cefuroxime	25 мг/кг/8 ч, но не более 6 г/сут 25 mg/kg/8 h, but not more than 6 g/day		4
Цефотаксим Cefotaxime	До 12 лет с массой тела менее 50 кг: 50 мг/кг/12 ч, но не более 2 г/сут Children under 12 years of age weighing less than 50 kg: 50 mg/kg/12 hours, but not more than 2 g/day	От 12 лет с массой тела более 50 кг: 1 г/12 ч From 12 years old with body weight over 50 kg: 1 g/12 h	3
Цефтриаксон Ceftriaxone	До 12 лет: 50 мг/кг/24 ч, но не более 2 г Up to 12 years: 50 mg/kg/24 h, but not more than 2 g	От 12 лет с массой тела более 50 кг: 1–2 г/24 ч From 12 years with body weight over 50 kg: 1–2 g/24 h	–
Амикацин Amikacin	До 6 лет: начальная доза – 10 мг/кг, затем по 7,5 мг/кг/12 ч Up to 6 years: initial dose – 10 mg/kg, then 7.5 mg/kg/12 hours	Старше 6 лет: 7,5 мг/кг/12 ч, но не более 1,5 г/сут Over 6 years: 7.5 mg/kg/12 hours, but not more than 1.5 g/day	–
Клиндамицин* Clindamycin*	10 мг/кг/8 ч, но не более 900 мг/8 ч 10 mg/kg/8 hours, but not more than 900 mg/8 hours		6
Метронидазол Metronidazole	Дети до 12 лет: 7,5 мг/кг/8 ч, но не более 500 мг/8 ч Children under 12 years: 7.5 mg/kg/8 h, but not more than 500 mg/8 h	Дети старше 12 лет: 500 мг/8 ч Children over 12 years: 500 mg/8 h	–

* Применение до 3 лет противопоказано. Необходимо провести врачебную комиссию и получить информированное добровольное согласие у законного представителя для назначения данного препарата.

* Use in children under 3 years of age is contraindicated. A medical committee review and informed voluntary consent from a legal guardian are required before prescribing this medication.

Таблица составлена авторами
The table is prepared by the authors



2. При «чистых» операциях периоперационную антибиотикопрофилактику назначают в случаях, когда потенциальная инфекция представляет серьезную угрозу жизни и здоровью больного (например, протезирование клапанов сердца, имплантация суставов), а также при наличии у пациента факторов риска ИОХВ с целью предупреждения развития инфекционного процесса.

3. При наличии факторов риска развития ИОХВ и решении о проведении периоперационной антибиотикопрофилактики используют препараты, включенные в соответствующие клинические рекомендации и не относящиеся к группе резерва.

4. Продолжение введения АБП с профилактической целью более чем через 24 ч после операции не повышает эффективность периоперационной антибиотикопрофилактики.

5. Дренирование послеоперационной раны не является основанием для пролонгирования периоперационной антибиотикопрофилактики.

6. При продолжительном вмешательстве, превышающем два периода полувыведения ($T_{1/2}$) антибиотика, следующую дозу вводят интраоперационно (табл. 2, 3).

7. Массивная кровопотеря (более 1500 мл) требует добавления повторной (дополнительной) интраоперационной дозы того же антибиотика.

8. В случае продления периоперационной антибиотикопрофилактики в послеоперационном периоде при расчете суточной дозы не учитывают дозу АБП, введенного до и во время операции.

9. При необходимости введения АБП после 72 ч от момента выполнения оперативного вмешательства АБТ назначают по показаниям (при наличии инфекционного диагноза).

10. При текущем курсе АБТ и необходимости выполнения оперативного вмешательства периоперационную антибиотикопрофилактику не проводят, продолжают курс АБТ.

Этиология инфекции области хирургического вмешательства

Наиболее часто ИОХВ вызывают *Enterococcus* spp. (17,6%), *Escherichia coli* (17,2%) и *Staphylococcus aureus* (15,2%). Если рассматривать стафилококки суммарно, *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные виды *Staphylococcus* spp. являются основными возбудителями ИОХВ. Метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE) обладают высоким эпидемическим потенциалом, вызывают тяжелые и сложные для лечения инфек-

ции. Коагулазонегативные виды *Staphylococcus* spp. имеют тропность к полимерным материалам, преобладают в структуре возбудителей имплантационных инфекций [4, 5, 7].

Принимая во внимание этиологию ИОХВ, клинические рекомендации и актуальные методические руководства по профилактике послеоперационных инфекционных осложнений, в табл. 4 представлены основные антибактериальные препараты, показанные для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики в зависимости от хирургического профиля.

Факторы риска развития инфекции области хирургического вмешательства

Одним из основных факторов, влияющих на развитие ИОХВ, является степень микробной обсемененности операционной раны. При оперативных вмешательствах с образованием чистых ран ПАП не показана, исключения составляют случаи, когда вероятность развития ИОХВ существенно повышается за счет наличия факторов риска [5, 9, 19].

К интраоперационным факторам риска относят степень повреждения и травматизации анатомических тканей; операционный доступ; характер вмешательства (сочетанные операции), диатермокоагуляцию и др.

В торакальной хирургии и кардиохирургии особенно важна профилактика инфекций, поскольку вмешательства на органах грудной клетки ассоциированы с высоким риском развития пневмоний, медиастинитов, плевритов. Кроме того, использование инвазивных устройств (дренажей, центральных катетеров, интубационных трубок) увеличивает вероятность бактериальной колонизации и инфицирования [16, 18, 19].

К эндогенным факторам риска при операциях в области мочевыводящих путей относят наличие у пациентов анатомических предпосылок (стриктуры, свищи), инородных тел и камней, гипотонию, атонию мочевого пузыря и мочеточников, нейрогенный мочевой пузырь, сахарный диабет и иммунодефицитные состояния, трансплантацию почки, а также ВИЧ-инфекции, спинальные травмы, хроническую почечную недостаточность, поликистоз почек и др. Экзогенные факторы риска, как правило, являются ятрогенными и связаны с применением у пациентов инструментальных методов диагностики, оперативных вмешательств, таких как установка катетеров и дренажей для отведения мочи и др. [7, 11].

Факторы риска развития ИОХВ в оториноларингологии: гнойничковые поражения кожи



Таблица 4

**Антибактериальные препараты, показанные для проведения периоперационной
антибиотикопрофилактики в зависимости от хирургического профиля**

Table 4

Antibacterial drugs indicated for perioperative antibiotic prophylaxis depending on the surgical profile

Хирургический профиль Surgical profile	Антибактериальные препараты, рекомендуемые для периоперационной антибиотикопрофилактики Antibacterial drugs recommended for perioperative antibiotic prophylaxis	Хирургический профиль Surgical profile	Антибактериальные препараты, рекомендуемые для периоперационной антибиотикопрофилактики Antibacterial drugs recommended for perioperative antibiotic prophylaxis
Акушерство Obstetrics	Цефазолин. Цефуросим. Клиндамицин. Метронидазол (однократно при хориоамнионите) Cefazolin. Cefuroxime. Clindamycin. Metronidazole (single dose for chorioamnionitis)	Урология Urology	Цефуросим. Цефтриаксон. Ампициллин/сульбактам. Амикацин Cefuroxime. Ceftriaxone. Ampicillin/sulbactam. Amikacin
Абдоминальная хирургия Abdominal surgery	Ампициллин/сульбактам. Амоксициллин/клавулановая кислота. Цефазолин + метронидазол. Клиндамицин + метронидазол Ampicillin/sulbactam. Amoxicillin/clavulanic acid. Cefazolin + metronidazole. Clindamycin + metronidazole	Нейрохирургия Neurosurgery	Цефотаксим. Цефтриаксон Cefotaxime. Ceftriaxone
Колоректальная хирургия Colorectal surgery	Ампициллин/сульбактам. Ампициллин/сульбактам + амикацин. Цефазолин + метронидазол Ampicillin/sulbactam. Ampicillin/sulbactam + amikacin. Cefazolin + metronidazole	Сосудистая хирургия Vascular surgery	Цефазолин. Цефуросим. Клиндамицин Cefazolin. Cefuroxime. Clindamycin
Торакальная и кардиохирургия Thoracic and cardiac surgery	Ампициллин/сульбактам. Цефазолин. Клиндамицин Ampicillin/sulbactam. Cefazolin. Clindamycin	Оторино- ларингология Otorhinolaryngology	Амоксициллин/клавулановая кислота. Цефуросим. Клиндамицин Amoxicillin/clavulanic acid. Cefuroxime. Clindamycin
Травматология и ортопедия Traumatology and orthopedics	Цефазолин. Цефуросим. Клиндамицин Cefazolin. Cefuroxime. Clindamycin	Офтальмохирургия Ophthalmic surgery	Лекарственные формы для местного применения: фторхинолоны. Цефуросим Topical dosage forms: fluoroquinolones. Cefuroxime

Таблица составлена авторами
The table is prepared by the authors

лица и волосистой части головы, предшествующие воспалительные процессы в верхнечелюстных пазухах, миндалинах, среднем ухе; воспалительные процессы ротовой полости (кариес, стоматит); повторные операции в одной и той же анатомической области; проведение операций на

глубоких структурах (околоносовые пазухи, слуховая труба, среднее ухо). Для снижения перечисленных выше рисков рекомендована тщательная предоперационная подготовка, включая санацию очагов хронической инфекции, коррекцию сопутствующей патологии и иммунного статуса [6, 7].



Таблица 5

Факторы риска инфекции области хирургического вмешательства

Table 5

Risk factors for surgical site infection

Факторы, связанные с состоянием пациента Factors related to the patient's condition	Факторы, связанные с оказанием хирургической помощи Factors associated with the provision of surgical care
Возраст младше одного года / недоношенность и низкая масса тела новорожденного Age under one year / prematurity and low birth weight	Повторные плановые оперативные вмешательства Repeated elective surgical interventions
Коморбидные состояния (например, сахарный диабет) Comorbid conditions (eg, diabetes mellitus)	Неотложные оперативные вмешательства Emergency surgical interventions
Белково-энергетическая недостаточность / ожирение Protein-energy malnutrition / obesity	Переливание крови в периоперационный период Blood transfusion in the perioperative period
Парентеральное питание Parenteral nutrition	Массивная кровопотеря во время операции Massive blood loss during surgery
Повторные госпитализации в течение 3 мес Repeated hospitalizations within 3 months	Большая продолжительность операции (более 4 ч) Long duration of surgery (more than 4 hours)
Иммуносупрессивная терапия, в том числе прием глюкокортикоидов (в течение последних 6 мес) Immunosuppressive therapy, including glucocorticoids (within the last 6 months)	Высокие баллы по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists): ASA III–VI High scores on the ASA (American Society of Anesthesiologists) scale: ASA III–VI
Иммунодефицитные состояния (вирус иммунодефицита человека, другие иммунодефициты) Immunodeficiency states (human immunodeficiency virus, other immunodeficiencies)	Операционная техника: • травматичное обращение с тканями — неаккуратный разрез, ущемление тканей, травма краев раны инструментами; • плохой гемостаз — около 30% случаев инфекции области хирургического вмешательства связано с гематомами в ране, так как гематомы представляют собой питательную среду для микроорганизмов, что особенно неблагоприятно на фоне ишемии тканей за счет сдавления; • плохое сопоставление краев раны, неудовлетворительное наложение и закрепление швов; • избыточное использование электротермокоагуляции, часто приводящее к некрозу; • тип послеоперационной повязки — использование марли, липких материалов способствует дополнительной контаминации; • качество шовного материала Surgical technique: • traumatic tissue handling: careless incision, tissue crushing, trauma to wound edges with instruments; • poor hemostasis: approximately 30% of surgical site infections are associated with wound hematomas, as hematomas provide a nutrient medium for microorganisms, which is especially detrimental in the setting of tissue ischemia due to compression; • poor wound edge apposition, poor suture placement and knot security; • excessive use of electrocoagulation often leads to necrosis; • type of postoperative dressing: the use of gauze and adhesive materials contributes to additional contamination; • quality of suture material
Дефицит длины толстой кишки (синдром короткой кишки) — для оперативных вмешательств на брюшной полости Short bowel syndrome (short bowel syndrome) — for abdominal surgery	–



Окончание табл. 5 / Ending of the Table 5

Факторы, связанные с состоянием пациента Factors related to the patient's condition	Факторы, связанные с оказанием хирургической помощи Factors associated with the provision of surgical care
Наличие длительно стоящих инородных тел (катетеры, стенты и т.д.) The presence of long-term foreign bodies (catheters, stents, etc.)	
Спаечный процесс в брюшной полости – для оперативных вмешательств на брюшной полости Adhesions in the abdominal cavity – for surgical interventions on the abdominal cavity	

Адаптировано по: Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней. 2023.

Adapted from: Prevention of surgical site infections. National Association of Infectious and Non-Infectious Disease Control Specialists. 2023.

Факторы риска ИОХВ, специфичные для офтальмохирургии: несоблюдение гигиенических мер перед операцией (некачественный уход за линзами, отсутствие обработки века и прилегающих к ране областей), долговременное присутствие инородных предметов в области глаза (например, шовный материал), хронические заболевания глаз, повреждение роговицы или глазного яблока, предыдущие операции или вмешательства в области глаза [7, 10].

В акушерстве после операции кесарева сечения риск ИОХВ повышают подкожная гематома, хориоамнионит, тяжелая экстрагенитальная патология, курение во время беременности, длина разреза более 16,6 см, толщина подкожно-жировой клетчатки более 3 см, отсутствие антибиотикопрофилактики, гестационный сахарный диабет, продолжительность операции 38 мин и более, гипертензивные расстройства во время беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек, кесарево сечение в анамнезе, экстренное кесарево сечение [7, 12, 13, 15, 16].

Согласно рекомендациям по проведению периоперационной антибиотикопрофилактики и профилактике ИОХВ независимо от профиля оказания хирургической помощи следует разделять факторы, связанные с состоянием пациента, его основной, сопутствующей патологией и терапией, и факторы, связанные непосредственно с оперативным вмешательством (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечащему врачу необходимо комплексно оценить факторы риска ИОХВ у пациента перед оперативным вмешательством (проанализировать совокупность факторов и значимость каждого фактора в отдельности) с целью выбора тактики периоперационной антибиотикопрофилактики.

При выборе и назначении периоперационной антибиотикопрофилактики врач руководствуется протоколами/алгоритмами, разработанными в стационаре по отдельным профилям на основании актуальных клинических рекомендаций (<https://cr.minzdrav.gov.ru>), критериев качества, стандартов оказания медицинской помощи, международной доказательной базы, с учетом локального микробиологического пейзажа и чувствительности микрофлоры.

Назначения антибактериальных препаратов фиксируют в листе контроля периоперационной антибиотикопрофилактики.

При выборе АБП, не входящего в протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики (в том числе АБП группы резерва), назначения необходимо согласовать с врачом — клиническим фармакологом.

В педиатрическом стационаре федерального уровня, оказывающем специализированную и высокотехнологичную помощь, значительную долю составляют дети с тяжелой и множественной сопутствующей патологией. Иммунодефицит, врожденные пороки развития, хронические заболевания органов и систем значительно увеличивают риск развития инфекционных осложнений после хирургических вмешательств. Своевременная и рациональная периоперационная антибиотикопрофилактика позволяет существенно уменьшить частоту ИОХВ, улучшить хирургические исходы и сократить продолжительность пребывания в стационаре. Стандартизация процедуры периоперационной антибиотикопрофилактики с учетом клинических рекомендаций и критериев качества, основанных на данных доказательной медицины, а также персонализированный подход становятся важнейшим компонентом эффективной профилактики и терапии инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах.



ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.О. Иванов — формулирование актуальности работы, анализ результатов, редактирование рукописи; Ю.В. Петренко — формулирование актуальности работы, анализ результатов; Е.Е. Яковлева — формулирование темы, методологии исследования, анализ клинических рекомендаций и данных литературы, обработка, обобщение и представление результатов, написание выводов и рекомендаций, редактирование рукописи; А.С. Набиева — анализ данных литературы по эпидемиологии, представление ключевых понятий и этиологической структуры инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; М.В. Богданова — анализ клинических рекомендаций и данных литературы, составление рекомендаций для обеспечения рациональной периоперационной антибиотикопрофилактики; Н.В. Вирина — анализ клинических рекомендаций и данных литературы, редактирование рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. D.O. Ivanov — formulation of the relevance of the work, analysis of results, editing of the manuscript; Yu.V. Petrenko — formulation of the relevance of the work, analysis of results; E.E. Iakovleva — formulation of the topic, research methodology, analysis of clinical recommendations and literature data, processing, generalization and presentation of the results obtained, writing conclusions and recommendations, editing the manuscript; A.S. Nabieva — analysis of literary data on epidemiology, presentation of key concepts and the etiological structure of a healthcare-associated infections; M.V. Bogdanova — analysis of clinical recommendations and literary data, formulation of recommendations to ensure rational perioperative antibiotic prophylaxis; N.V. Virina — analysis of clinical recommendations and literature data, editing of the manuscript.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Яковлева Е.Е. и др. Алгоритмы проведения антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии в структурных подразделениях многопрофильного детского стационара. СПб.: СПб-ГПМУ; 2024. 192 с. EDN: KGFKPY.
2. Набиева А.С., Пузырев В.Г., Сорока О.Г., Конева В.О. Опыт внедрения системы инфекционного контроля в клинике ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(S):376–377. EDN: QOWHWA.
3. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Перо; 2025. 346 с.
4. Эпидемиологическая диагностика инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, на основе стандартных определений случая. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ). М.; 2024. 55 с.
5. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M. et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(3):195–283. <https://doi.org/10.2146/ajhp120568>.
6. Eckmann C., Aghdassi S.J.S., Brinkmann A., Pletz M., Rademacher J. Perioperative antibiotic prophylaxis — indications and modalities for the prevention of postoperative wound infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(7):233–242. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0037>.
7. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. World Health Organization; 2018.
8. Ban K.A., Minei J.P., Laronga C. et al. Executive summary of the American college of surgeons/surgical infection society surgical site infection guidelines — 2016 update. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(4):379–382. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.214>.
9. Травма глаза закрытая. Клинические рекомендации МЗ РФ. Ассоциация врачей-офтальмологов. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/103_3.
10. Инфекция мочевых путей. Клинические рекомендации МЗ РФ. Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Творческое объединение детских нефрологов. 2024. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru>.
11. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации МЗ РФ. Российское общество акушеров-гинекологов. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/639_2.



12. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации МЗ РФ. Российское общество акушеров-гинекологов. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/639_2.
13. Инородное тело в пищеварительном тракте. Клинические рекомендации МЗ РФ. Российское эндоскопическое общество, Российское общество хирургов, Российская ассоциация детских хирургов. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/710_2.
14. Разрывы промежности при родоразрешении и другие акушерские травмы (акушерский травматизм). Клинические рекомендации МЗ РФ. Российское общество акушеров-гинекологов. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/768_1.
15. Послеродовые инфекционные осложнения. Клинические рекомендации МЗ РФ. Российское общество акушеров-гинекологов. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/791_1.
16. Переломы лодыжек. Клинические рекомендации МЗ РФ. Ассоциация травматологов-ортопедов России. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/855_1.
17. Переломы проксимального отдела плечевой кости. Клинические рекомендации МЗ РФ. Ассоциация травматологов-ортопедов России. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/859_1.
18. Открытая рана голени. Клинические рекомендации МЗ РФ. Ассоциация травматологов-ортопедов России. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/865_1.
19. Yin V., Cobb J.P., Wightman S.C., Harano T., Kim A.W. Centers for Disease Control (CDC) wound classification is prognostic of 30-day readmission following surgery. *World J Surg.* 2023; 47:2392–2400. <https://doi.org/10.1007/s00268-023-07093-3>.
- Non-Infectious Diseases (NASKI). Moscow; 2024. 55 p. (In Russ.).
5. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M., Perl T.M. et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(3):195–283. <https://doi.org/10.2146/ajhp120568>.
6. Eckmann C., Aghdassi S.J.S., Brinkmann A., Pletz M., Rademacher J. Perioperative antibiotic prophylaxis — indications and modalities for the prevention of postoperative wound infection. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;121(7):233–242. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0037>.
7. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. World Health Organization; 2018.
8. Ban K.A., Minei J.P., Laronga C. et al. Executive summary of the American college of surgeons/surgical infection society surgical site infection guidelines — 2016 update. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(4):379–382. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.214>.
9. Closed Eye Injury. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Association of Ophthalmologists. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/103_3 (In Russ.).
10. Urinary Tract Infection. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Union of Pediatricians of Russia, Inter-regional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Creative Association of Pediatric Nephrologists. 2024. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (In Russ.).
11. Singleton Births, Delivery by Cesarean Section. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/639_2 (In Russ.).
12. Isthmic-Cervical Insufficiency. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/639_2 (In Russ.).
13. Foreign Body in the Digestive Tract. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Russian Endoscopic Society, Russian Society of Surgeons, Russian Association of Pediatric Surgeons. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/710_2 (In Russ.).
14. Perineal Lacerations During Childbirth and Other Obstetric Injuries (Obstetric Trauma). Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/768_1. (In Russ.).
15. Postpartum Infectious Complications. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/791_1 (In Russ.).
16. Ankle Fractures. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/855_1 (In Russ.).

REFERENCES

1. Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Yakovleva E.E. et al. Algorithms for Antibiotic Prophylaxis and Antibacterial Therapy in Structural Units of a Multidisciplinary Children's Hospital. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2024. 92 p. (In Russ.). EDN: KGFKPY.
2. Nabieva A.S., Puzyrev V.G., Soroka O.G., Koneva V.O. Experience of implementing an infection control system in the clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Medicine: Theory and Practice.* 2019;4(S):376–377. (In Russ.). EDN: QOWHWA.
3. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N. SCAT Program (Strategy for Antimicrobial Therapy Control) in Inpatient Medical Care. 3rd ed., revised and augmented. Moscow: Pero; 2025. 346 p. (In Russ.).
4. Epidemiological Diagnosis of Healthcare-Associated Infections Based on Standard Case Definitions. National Association of Specialists for the Control of Infectious and



17. Proximal Humerus Fractures. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/859_1 (In Russ.).
18. Open Wound of the Lower Leg. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/865_1 (In Russ.).
19. Yin V., Cobb J.P., Wightman S.C., Harano T., Kim A.W. Centers for Disease Control (CDC) wound classification is prognostic of 30-day readmission following surgery. *World J Surg.* 2023; 47:2392–2400. <https://doi.org/10.1007/s00268-023-07093-3>.

Об авторах

Дмитрий Олегович Иванов — д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО; главный неонатолог Минздрава России.
E-mail: spb@gpmu.org;
<https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>; SPIN: 4437-9626

Юрий Валентинович Петренко — к.м.н., проректор по национальным проектам и лечебной работе, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, главный внештатный специалист-неонатолог СЗФО РФ.
E-mail: alez1964@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-8623-4574>

* **Екатерина Евгеньевна Яковлева** — к.м.н., заведующий, отделение клинической фармакологии; доцент, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики.
E-mail: eeiakovleva@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-0270-0217>; SPIN: 6728-7340

Анна Сергеевна Набиева — к.м.н., заведующая, эпидемиологический отдел; ассистент, кафедра общей гигиены. E-mail: hamatum@bk.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-2519-7589>; SPIN: 4579-1621

Мария Владимировна Богданова — врач — клинический фармаколог, отделение клинической фармакологии. E-mail: drkmv@bk.ru;
<https://orcid.org/0009-0008-5530-3523>; SPIN: 1869-5748

Наталья Владиславовна Вирина — клинический ординатор, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики.
E-mail: virinanat@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-4168-0834>; SPIN: 5594-4896

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author

Authors' info

Dmitry O. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Professional Education; Chief Neonatologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.
E-mail: spb@gpmu.org;
<https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>; SPIN: 4437-9626

Yuri V. Petrenko — Cand. Sci. (Med.), Vice-Rector for National Projects and Clinical Work, Associate Professor, Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education; Chief Freelance Neonatologist of the Northwestern Federal District of the Russian Federation. E-mail: alez1964@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-8623-4574>

* **Ekaterina E. Iakovleva** — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Clinical Pharmacology; Associate Professor, Department of Pharmacology with a course in clinical pharmacology and pharmacoeconomic.
E-mail: eeiakovleva@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-0270-0217>; SPIN: 6728-7340

Anna S. Nabieva — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Epidemiology; Assistant Professor, Department of General Hygiene. E-mail: hamatum@bk.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-2519-7589>; SPIN: 4579-1621

Maria V. Bogdanova — Clinical Pharmacologist, Department of Clinical Pharmacology. E-mail: drkmv@bk.ru;
<https://orcid.org/0009-0008-5530-3523>; SPIN: 1869-5748

Natalia V. Virina — Clinical Resident, Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics. E-mail: virinanat@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-4168-0834>; SPIN: 5594-4896



Обзор

УДК 615.225.1

© CC BY 4.0

Современная практика применения нестероидных противовоспалительных препаратов для закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных

Павел Геннадьевич Мадонов¹, Евгений Николаевич Баринов¹, Татьяна Юрьевна Сверщевская²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52, Российская Федерация

² Новосибирский городской клинический перинатальный центр, 630089, г. Новосибирск, ул. Адриена Лежена, д. 32, Российская Федерация

Для цитирования: Мадонов П.Г., Баринов Е.Н., Сверщевская Т.Ю. Современная практика применения нестероидных противовоспалительных препаратов для закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных. *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):21–29.

Поступила: 15.12.2025

Одобрена: 01.02.2026

Принята к печати: 30.03.2026

РЕЗЮМЕ. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток является самой распространенной патологией сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных, зачастую определяющий их выживаемость и дальнейший прогноз полноценного развития. В настоящее время нет четко обозначенной и однозначно трактуемой медикаментозной тактики ведения детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком. Было изучено и проанализировано 190 статей в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed по ключевым словам "intravenous ibuprofen ductus arteriosus" и 884 публикации на русском языке в российской научной электронной библиотеке КиберЛенинка по ключевым словам «открытый артериальный проток». Было установлено, что существует как минимум три лекарственных препарата из группы нестероидных противовоспалительных средств, которые можно применять для закрытия гемодинамически значимого открытого артериального протока. Для клинической практики требуется система поддержки принятия врачебных решений, основанная на принципе ранжирования пациентов по гестационному возрасту, степени открытия/незакрытия артериального протока, фактическим гемодинамическим и респираторным параметрам для выбора лекарственного препарата и установления курсовой дозы. Представлен клинический случай успешного фармакологического закрытия открытого артериального протока у недоношенного ребенка с применением парацетамола и ибупрофена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемодинамически значимый открытый артериальный проток, недоношенный новорожденный, ибупрофен, парацетамол

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Автор для корреспонденции: Павел Геннадьевич Мадонов. E-mail: pmadonov@yandex.ru

© Мадонов П.Г., Баринов Е.Н., Сверщевская Т.Ю., 2026



Review

Modern practice of using non-steroidal anti-inflammatory drugs to close the arterial duct in premature newborns

Pavel G. Madonov¹, Evgeny N. Barinov¹, Tatyana Yu. Svershchevskaya²

¹ Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

² Novosibirsk Clinical Perinatal Center, 32 Adrien Lezhen str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

For citation: Madonov P.G., Barinov E.N., Svershchevskaya T.Yu. Modern practice of using non-steroidal anti-inflammatory drugs to close the arterial duct in premature newborns. *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):21–29. (In Russ.).

Received: 15.12.2025

Revised: 01.02.2026

Accepted: 30.03.2026

ABSTRACT. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus is the most common cardiovascular pathology in premature newborns, often determining their survival and further prognosis of full-fledged development. Currently, there is no clearly defined and unambiguously interpreted medical tactics for managing children with patent ductus arteriosus. 190 articles were studied and analyzed in the biomedical research search system PubMed by the keywords “intravenous ibuprofen ductus arteriosus” and 884 publications in Russian in the Russian scientific electronic library CyberLeninka by the keywords “open arterial duct”. The analysis of scientific literature was carried out, from which it follows that there are at least 3 drugs from the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs that can be used to close the patent ductus arteriosus. For clinical practice, a decision support system is required, based on the principle of ranking patients by gestational age, the degree of opening/non-closure of the arterial duct, and actual hemodynamic and respiratory parameters, in order to select a drug and determine the course dose. A clinical case is presented of successful pharmacological closure of an open arterial duct in a premature infant using acetaminophen and ibuprofen.

KEYWORDS: hemodynamically significant patent ductus arteriosus, premature newborn, ibuprofen, paracetamol

Funding sources. This study was not supported by any external sources of funding.

Corresponding author: Pavel G. Madonov. E-mail: pmadonov@yandex.ru

© Madonov P.G., Barinov E.N., Svershchevskaya T.Yu., 2026



ВВЕДЕНИЕ

Гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ГЗОАП) — самая распространенная патология сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных, зачастую определяющая их выживаемость и дальнейший прогноз полноценного развития. ГЗОАП формирует протоковый шунт слева направо, что увеличивает легочный кровоток, «обкрадывая» системный, и приводит к органным поражениям. Наиболее грозные из них — отек легких, дилатация левых отделов сердца, некротизирующий энтероколит.

В настоящее время в мировой практике нет четко обозначенной и однозначно трактуемой медикаментозной тактики ведения детей с ГЗОАП для его закрытия. В Российской Федерации основополагающим документом являются Клинические рекомендации: «Открытый артериальный проток (ОАП)» (2024), ID: 43_2, возрастная категория — взрослые, дети (КРОАП). С одной стороны, в КРОАП указано, что хирургическая коррекция ГЗОАП у глубоко недоношенного ребенка показана при одновременном наличии трех признаков: гемодинамической значимости, подтвержденной эхокардиографией (ЭхоКГ), зависимости от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), неэффективности двух курсов медикаментозной терапии ГЗОАП или наличие противопоказаний к медикаментозной терапии. С другой стороны, очевидно, что без первоначальной фармакологической коррекции хирургическое лечение не может быть проведено.

В соответствии с КРОАП недоношенному ребенку медикаментозную терапию для закрытия протока назначают по решению консилиума врачей. Препаратом первой линии является лекарственное средство из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — ибупрофен. При этом данная рекомендация опирается на единственную публикацию — систематический обзор А. Ohlsson и соавт. [1]. Фармакологическое обоснование применения НПВП основано на подавлении ими синтеза простагландинов — одного из основных факторов, поддерживающих ГЗОАП открытым. Показания к медикаментозной терапии НПВП: необходимость постоянной инвазивной ИВЛ/высокочастотной ИВЛ, застойная сердечная недостаточность, ухудшение функции почек, легочное кровотечение (при этом решение о медикаментозном закрытии следует основывать на сочетании показателей эхографического иссле-

дования и клинической картины). В этой части в качестве литературной ссылки приводят один источник — М. Gillam-Krakauer и J. Reese [2]. Ниже представлен анализ научной литературы, из которой следует, что существует как минимум три лекарственных препарата из группы НПВП, которые можно применять для закрытия ГЗОАП.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Было изучено и проанализировано 190 статей в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed по ключевым словам *intravenous ibuprofen ductus arteriosus* и 884 публикации на русском языке в российской научной электронной библиотеке КиберЛенинка по ключевым словам «открытый артериальный проток». Анализ публикаций показал, что по вопросу медикаментозного лечения ГЗОАП продолжается литературная полемика в отношении выбора препаратов и сравнения эффективности различных способов их введения. Существенно отличаются результаты и выводы в зависимости от дизайна клинических исследований (рандомизированные vs наблюдательные). Однозначные четкие выводы отсутствуют. Систематические обзоры и метаанализы позволяют определить возможности применения оптимизации дозы, продолжительности и путей введения лекарственных препаратов из группы НПВП. Ниже мы приводим некоторые наиболее свежие публикации, отражающие как рекомендательные ориентиры, так и неопределенность выбора.

В метаанализе Н. Luo и соавт. [3] рассматривали клинические исследования ибупрофена, индометацина и парацетамола с пероральным и внутривенным путем введения. Ибупрофен и индометацин имели сопоставимые показатели закрытия ГЗОАП. Вариабельность достижения конечной точки для индометацина — 41,7–100%, для ибупрофена — 31,8–90%. Парацетамол проявляет аналогичную эффективность — 37,9–81%.

Наиболее детально было представлено применение ибупрофена. Доза, которую использовали в рассмотренных исследованиях, состоит из стандартной начальной дозы 10 мг/кг, за которой следуют две дополнительные дозы по 5 мг/кг каждая, вводимые с интервалом 24 ч перорально или внутривенно. Были исследования, в которых ибупрофен назначали перорально в дозе 10 мг/кг один раз в сутки в течение 3 суток подряд.



Рассматривали пероральное или внутривенное введение высоких доз ибупрофена — по 20–10–10 мг/кг в сутки. Предложены дозы, измененные в соответствии с постнатальным возрастом (ПВ) по следующей схеме: из 3 доз с 24-часовыми интервалами: ПВ <70 ч — 10–5–5 мг/кг; ПВ 70–108 ч — 14–7–7 мг/кг; ПВ 108–180 ч — 20–10–10 мг/кг. Частота закрытия ГЗОАП составила 84% (n=156/186) у принимавших ибупрофен перорально по сравнению с 66% (n=128/195) у детей, получавших ибупрофен внутривенно. Что касается ректального и перорального приема ибупрофена, то не было обнаружено существенных различий в эффективности закрытия ГЗОАП. Внутривенный путь введения ибупрофена связан с меньшим риском развития язвенно-некротического энтероколита и олигурии.

Несмотря на то что введение индометацина показало лучший диапазон фармакологической эффективности закрытия ГЗОАП, его применение связано с повышенным риском побочных эффектов, таких как внутрижелудочковое кровоизлияние, гипонатриемия, преходящее нарушение функции почек и желудочно-кишечные кровотечения.

При лечении парацетамолом во всех рассмотренных исследованиях использовали курс внутривенного, перорального или ректального введения по 15 мг/кг с шестичасовыми интервалами в течение 3–7 дней. Пероральный парацетамол оказался более эффективным, чем внутривенный (63% против 40%). У новорожденных с массой тела менее 1000 г парацетамол был наиболее эффективен. Комбинированная терапия ибупрофеном и парацетамолом значительно не превосходила монотерапию. Парацетамол представляет меньший риск желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с ибупрофеном (относительный риск (ОР) 0,28), ассоциирован с низкой частотой возникновения олигурии (ОР 0,51, $p=0,041$) и более низким уровнем нарушения функции почек (ОР 0,27, $p=0,019$).

В относительно небольшом ретроспективном клиническом исследовании A. Gover и соавт. [4] парацетамол получили 80 недоношенных детей, из них 50 в качестве препарата первой линии. Частота закрытия была выше в группе перорального введения (n=15/19, 79%) по сравнению с группой внутривенного введения (n=8/20, 40%, $p<0,01$) и оставалась значимой после корректировки на гестационный возраст, продолжительность лечения и послеродовой возраст (отношение шансов (ОШ) 0,14; 95% доверительный

интервал (ДИ) 0,03–0,67, $p=0,014$; ОР 0,51; 95% ДИ 0,28–0,91). Для групп внутривенного введения парацетамола доза составляла 15 мг/кг каждые 6 ч.

Весьма интересное исследование представили F. Padavia и соавт. [5]. Недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 23–26 недель включали в исследование в течение 12 ч после рождения и в течение 5 дней вводили им профилактическую дозу парацетамола внутривенно (два уровня дозировки: 20 мг/кг, затем 7,5 мг/кг или 25 мг/кг, затем 10 мг/кг каждые 6 ч). Диаметр артериального протока определяли с помощью ЭхоКГ, которую проводили ежедневно до 7-го дня. Модель фармакокинетики, фармакодинамики и фармакокинетики–фармакодинамики была построена с использованием модели $I_{\max}$ с компартментом действия и экспоненциальной моделью прогрессирования заболевания. Концентрацию парацетамола в компартменте действия моделировали с учетом различных доз и времени для 500 виртуальных пациентов. Внутривенное введение парацетамола в нагрузочной дозе 25 мг/кг в течение 12 ч после рождения с последующим применением 10 мг/кг каждые 6 ч, по-видимому, эффективно ускоряет закрытие протока, при этом дальнейшее увеличение дозы дает лишь незначительный эффект.

N. Bouazza и соавт. [6] установили минимальную эффективную дозу для закрытия артериального протока у глубоко недоношенных детей 25 мг/кг в качестве нагрузочной дозы, а затем 10 мг/кг каждые 6 ч в течение 5 дней. В этом исследовании парацетамол хорошо переносился при приеме в указанных дозах.

В ретроспективном когортном исследовании B. Szachnowicz и соавт. [7] пациенты были разделены на когорту раннего лечения, если фармакологическая терапия была начата на 0–7-й день жизни, и на когорту позднего лечения, если она была начата на 8-й день жизни или позже. В группу анализа было включено 97 пациентов. Время до старта внутривенного введения индометацина или ибупрофена существенно не влияло на показатели закрытия открытого артериального протока, необходимость последующей фармакотерапии открытого артериального протока или неблагоприятные неонатальные исходы. Также в исследовании были продемонстрированы довольно низкие показатели закрытия ГЗОАП — достоверных различий между группами раннего и позднего лечения не наблюдали (45% против 32%, $p=0,26$).

M.C. Bravo и соавт. [8] показали, что с помощью машинного обучения можно создать про-



гностическую модель для определения эффективности ибупрофена, которая могла бы помочь врачам в процессе принятия решений о лечении с помощью проактивных препаратов. Выявление пациентов, которым препарат помогает, до начала лечения позволит снизить риск побочных эффектов у тех, кому препарат не помогает, предоставив им альтернативный подход. Были предприняты достойные внимания попытки построить прогностические модели и предсказать ответ на терапию ибупрофеном, но без удовлетворительных результатов.

Обсуждая данную проблематику, необходимо отметить, что в Российской Федерации также проводились исследования по применению НПВП для закрытия ГЗОАП у недоношенных новорожденных. В статье Ю.С. Александровича и соавт. [9] представлены материалы по применению Ацетаминофена для облитерации ГЗОАП у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Опыт медикаментозного закрытия ГЗОАП у недоношенных новорожденных на региональном уровне представлен в публикации А.Л. Карпова и соавт. [10].

Для таргетного фармакологического закрытия ГЗОАП у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 34 недель в Российской Федерации зарегистрирован только один препарат — ибупрофен (Педея, ЛСР-008162/08)¹. Препарат включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, зарегистрированная цена за упаковку 5 мг/мл, ампулы 2 мл, № 4 составляет 21 697,00 руб. без НДС. Выпуск в гражданский оборот последней партии данного препарата был зафиксирован 11.01.2022, в Реестре заключений на ввоз зарегистрированных лекарственных препаратов в иностранных упаковках препарат не значится. Последний аукцион на раствор ибупрофена для внутривенного введения в дозе 5 мг/мл был объявлен 15.04.2025 и признан несостоявшимся по причине отсутствия заявок (ЕИС, извещение № 0334200012525000210, zakupki.gov.ru)².

Таким образом, единственный рекомендуемый препарат для лечения ГЗОАП у недоношенных новорожденных детей в настоящее время на территории РФ недоступен. Между тем в КРОАП написано следующее: «В РФ в настоящее время

зарегистрирован только один препарат для закрытия ОАП — ибупрофен (код АТХ C01EB16) для внутривенного введения. Курс терапии ибупрофеном состоит из трех внутривенных введений препарата с интервалами между введениями 24 ч. Доза ибупрофена рассчитывается в зависимости от массы тела: 1-е введение: 10 мг/кг; 2-е и 3-е введение: 5 мг/кг. Сроки выполнения медикаментозного закрытия ГЗОАП со 2-х по 6-е сутки жизни. В последние годы выявлено, что пероральное введение ибупрофена более эффективно по сравнению с внутривенным, особенно у новорожденных старше 48 ч жизни при возможности энтерального питания» (более подробная информация, включая противопоказания к назначению медикаментозной терапии, указана в клинических рекомендациях: «Гемодинамически значимый артериальный проток у недоношенного новорожденного»). В настоящее время клинические рекомендации «Гемодинамически значимый артериальный проток у недоношенного новорожденного» представлены в формате проекта. Ниже мы цитируем выдержки. Пункт 3.1 «Консервативное лечение» трактует однозначную рекомендацию: «Недоношенному ребенку с ГЗОАП рекомендуется назначение медикаментозной терапии для закрытия ОАП по решению консилиума врачей. Препаратом первой линии является нестероидный противовоспалительный и противоревматический препарат (код АТХ M01A) производный пропионовой кислоты (ибупрофен) (код АТХ M01AE). Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)». Там же: «Курс терапии ибупрофеном состоит из трех внутривенных введений препарата с интервалами между введениями 24 ч. Доза ибупрофена рассчитывается в зависимости от массы тела: 1-е введение: 10 мг/кг; 2-е и 3-е введение: 5 мг/кг. Исследования показали более высокую скорость закрытия ГЗОАП при удвоении дозы ибупрофена. Введение высоких доз ибупрофена (20 мг/кг, 10 мг/кг, 10 мг/кг) с интервалом в 24 ч может рассматриваться у недоношенных новорожденных старше седьмых суток жизни (при симптоматическом лечении) или при назначении медикаментозной терапии наиболее незрелым новорожденным гестационного возраста 23–24 недели при раннем целевом (таргетном) лечении. В последние годы выявлено, что пероральное введение ибупрофена более эффективно по сравнению с внутривенным, особенно у новорожденных старше 48 ч жизни при возможности энтерального питания, и не связано с большей частотой побочных эффектов». Там

¹ Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 08.02.2026).

² Единая информационная система в сфере закупок. Извещение № 0334200012525000210. URL: <https://zakupki.gov.ru> (дата обращения: 08.02.2026).



же: «При отсутствии в наличии зарегистрированных форм для медикаментозного закрытия ГЗОАП в качестве альтернативного лечения допустимо использование препаратов из группы других анальгетиков и антипиретиков (АТХ N 02B) — парацетамол с оформлением информированного согласия. Возможно применение после неэффективности терапии ибупрофеном или при наличии противопоказаний к терапии ибупрофеном, а также при позднем симптоматическом медикаментозном лечении. Парацетамол применяется в дозе 15 мг/кг перорально или внутривенно каждые 6 ч в течение 3–6 дней».

Как было отмечено выше, единственным лекарственным препаратом ибупрофена, имеющим официальное показание к применению, — лечение ГЗОАП у недоношенных новорожденных детей с гестационным возрастом менее 34 недель, является отсутствующий на рынке Педеа. Среди внутривенных препаратов ибупрофена недавно появился лекарственный препарат Интрафен-ГЕН (регистрационное удостоверение: ЛП-№ (005197)-(РГ-RU) от 15.04.2024), концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/1 мл: флаконы по 4 мл или 8 мл, 1 или 10 штук. Его применение возможно после оформления заключения врачебной комиссии.

В качестве представления собственного опыта применения парацетамола и ибупрофена для закрытия ГЗОАП ниже описан клинический случай из практики работы Новосибирского городского клинического перинатального центра.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Недоношенная девочка А.Б., дата рождения 13.11.2025, от пятой беременности у матери 35 лет с отягощенным соматическим анамнезом (субклинический гипотиреоз). Мать на учете в женской консультации с 15–16 недель. Стационарное лечение за время беременности не получала, в сроке гестации 21–22 недели — коррекция истмико-цервикальной недостаточности пессарием Арабин, в течение беременности принимала прогестерон. УЗИ-скрининги отсутствовали. 13.11.2025 произошли самопроизвольные преждевременные роды при сроке 25 недель и 1 день. Проводили антенатальную профилактику дексаметазоном (по 12 мг, внутримышечно, 2 дозы). Ребенок осмотрен сразу после рождения в условиях родильного зала. Показатели: масса тела — 880 г, длина — 35 см, окружность головы — 24 см, окружность груди — 21 см. Частота сердечных

сокращений — 158 уд./мин, артериальное давление — 46/27 мм рт.ст., среднее артериальное давление — 33 мм рт.ст., частота дыхания — 12–15, StO₂ (церебральная сатурация) — 71%. Оценка по шкале Silverman — 5 баллов. Ребенок после рождения завернут в термосберегающий пакет, помещен в транспортный инкубатор.

Состояние ребенка тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, неврологическим дефицитом. Поза «лягушки». На осмотр реакция снижена. Тремора конечностей нет. Гиперестезия кожи отсутствует. Мышечный тонус гипотоничный. Двигательная активность отсутствует. Большой родничок 1,0×1,0 см на уровне костей свода черепа, не напряжен. Диастаз по сагиттальному шву 0,2 см. Малый родничок 0,5×0,5 см. Кости черепа податливы. Зрачки D=S, средней величины, реакция на свет живая. Кожа розовая, акроцианоз, экхимоз над всей поверхностью лица. Умеренная пастозность мягких тканей. Симптом «белого пятна» 3 с. Подкожный жировой слой развит достаточно к сроку гестации. Грудная клетка симметричная, цилиндрической формы. Аускультативно дыхание проводится по всем полям. Хрипы: разлитая крепитация по всем полям. Аускультативно: тоны сердца приглушены, сокращения ритмичные. Шум отсутствует. Пульс на периферических артериях определяется. Пищевод проходим. Живот мягкий, вздут, перистальтика кишечника выслушивается. Печень +1,5 см от края реберной дуги, нижний край ровный, эластической консистенции. Селезенка не пальпируется. Пуповина в скобе. Окружающие ткани спокойны. Анус есть. Стула при осмотре не было. Половые органы развиты по женскому типу. Не мочилась. В связи с отсутствием адекватного самостоятельного дыхания проведена оротрахеальная интубация, начата ИВЛ (Stephan 120), Fr (частота дыхания в минуту) — 50; FiO₂ (фракция кислорода во вдыхаемой смеси) — 0,30; Pi (пиковое давление вдоха) — 25 см вод.ст.; Pe (положительное давление в конце выдоха) — 6,0; Ti (время вдоха) — 0,3 с; Flow (скорость потока вдыхаемой смеси) — 6 л/мин. Через эндотрахеальную трубку введено 200 мг/кг препарата Куросурф. Продолжена ИВЛ с параметрами Fr — 50; FiO₂ — 0,30; Pi — 25 см вод.ст.; Pe — 6,0; Ti — 0,3; Flow 6 л/мин.

В течение первой недели жизни состояние ребенка удалось стабилизировать. В условиях продолжающейся ИВЛ оксигенацию крови удавалось обеспечить на минимальных пределах SatO₂ (сатурация кислородом) 91–92%. Диагностирован ГЗОАП, по данным ЭхоКГ открытый артериаль-



ный проток — 0,3 см. С 19 по 25 ноября проведен первый курс введения парацетамола (Ацеталган) в дозе 15 мг/кг внутривенно каждые 6 ч. Через 5 суток по данным ЭхоКГ открытый артериальный проток без тенденции к закрытию — 0,4 см. 30 декабря начат второй курс парацетамола. Существенной динамики по закрытию ГЗОАП не произошло, на 25 декабря по данным ЭхоКГ открытый артериальный проток — 0,35 см. Начато введение ибупрофена (Интрафен-ГЕН): 1-е введение — 10 мг/кг, 2-е и 3-е введения — 5 мг/кг. После курса лечения ибупрофеном через 10 дней отчетливая динамика по закрытию ГЗОАП по данным ЭхоКГ: 12.01.2026 открытый артериальный проток — 0,32 см, 22.01.2026 — 0,2 см, на 01.02.2026 — 0,1 см, состояние ребенка средней степени тяжести, на самостоятельном дыхании, SatO₂ 99%, находится в кровати, питание усваивает хорошо, масса тела 2000 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научной литературы показал, что для клинической практики требуются разработка и внедрение системы поддержки принятия врачебных решений, основанной на принципе ранжирования пациентов по гестационному возрасту, степени открытия/незакрытия артериального протока, фактическим гемодинамическим и респираторным параметрам для выбора лекарственного препарата и установления курсовой дозы. При этом для соблюдения оптимального соотношения эффективности и безопасности при выборе препарата и его курсовой дозы необходимо учитывать неврологический и нутритивный статус ребенка. Возможно, что для оптимизации решения этой задачи потребуются технологии искусственного интеллекта. В настоящее время в России есть общедоступные фармакологические технологии закрытия ГЗОАП, предполагающие при их реализации соблюдения формальных процедур назначения в формате офф-лейбл

и «ручного режима управления» для достижения положительного эффекта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.Г. Мадонов — формулирование темы, обработка данных, написание статьи; Е.Н. Баринов — литературный поиск, обработка данных; Т.Ю. Сверщевская — обработка данных клинического наблюдения, редактирование статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. P.G. Madonov — formulation of the topic, data processing, and article writing; E.N. Barinov — literature search and data processing; T.Yu. Svershchevskaya — data processing of clinical observations and article editing.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ohlsson A., Walia R., Shah S.S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2):CD003481. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003481.pub7>.
2. Gillam-Krakauer M., Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus. *Neoreviews.* 2018;19(7):e394–e402. <https://doi.org/10.1542/neo.19-7-e394>.
3. Luo H., He J., Xu X., Chen H., Shi J. The impact of the route of administration on the efficacy and safety of the

drug therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *Peer J.* 2024;12:e16591. <https://doi.org/10.7717/peerj.16591>.

4. Gover A., Levy P.T., Rotschild A., Golzman M., Molad M., Lavie-Nevo K., Kessel I. Oral versus intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Pediatr Res.* 2022;92(4):1146–1152. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01944-w>.
5. Padavia F., Treluyer J. M., Cambonie G., Flamant C., Rideau A., Tauzin M. et al. Paracetamol concentrations and time-course of ductus arteriosus diameter in extremely



- preterm neonates: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Clin Pharmacokinet.* 2025;64(11):1681–1691. <https://doi.org/10.1007/s40262-025-01567-4>.
6. Bouazza N., Cambonie G., Flamant C., Rideau A., Tauzin M., Patkai J. et al. Prophylactic intravenous acetaminophen in extremely premature infants: minimum effective dose research by Bayesian approach. *Pediatric Drugs.* 2024;26(1): 83–93. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00602-w>.
 7. Szachnowicz B., Nogee J., Makker K., Liang C., Chalk B. Impact of the time to initiation of indomethacin or ibuprofen on patent ductus arteriosus closure rates. *Paediatr Drugs.* 2026;28(1):83–88. <https://doi.org/10.1007/s40272-025-00723-4>.
 8. Bravo M.C., Parrado-Hernández E., McNamara P.J., Pellicer A. Predictive model of ibuprofen treatment failure in very preterm infants with patent ductus arteriosus using machine learning techniques. *J Perinatol.* 2025;45(7):944–950. <https://doi.org/10.1038/s41372-025-02346-6>.
 9. Александрович Ю.С., Хубулава Г.Г., Чупаева О.Ю., Наумов А.Б., Марченко С.П., Мелашенко Т.В. и др. Применение ацетаминофена для облитерации гемодинамически значимого открытого артериального протока у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. *Анестезиология и реаниматология.* 2016;61(6):438–442. <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-6-438-442>.
 10. Карпова А.Л., Карпов Н.Ю., Кондакова Н.Н., Олендарь Н.В., Марасина А.В. Опыт медикаментозного закрытия гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных на региональном уровне. *Неонатология: Новости, Мнения, Обучение.* 2013;(2)2:43–48. EDN: RXQVFR.
 3. Luo H., He J., Xu X., Chen H., Shi J. The impact of the route of administration on the efficacy and safety of the drug therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *Peer J.* 2024;12:e16591. <https://doi.org/10.7717/peerj.16591>.
 4. Gover A., Levy P.T., Rotschild A., Golzman M., Molad M., Lavie-Nevo K., Kessel I. Oral versus intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Pediatr Res.* 2022;92(4):1146–1152. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01944-w>.
 5. Padavia F., Treluyer J.M., Cambonie G., Flamant C., Rideau A., Tauzin M. et al. Paracetamol concentrations and time-course of ductus arteriosus diameter in extremely preterm neonates: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Clin Pharmacokinet.* 2025;64(11):1681–1691. <https://doi.org/10.1007/s40262-025-01567-4>.
 6. Bouazza N., Cambonie G., Flamant C., Rideau A., Tauzin M., Patkai J. et al. Prophylactic intravenous acetaminophen in extremely premature infants: minimum effective dose research by Bayesian approach. *Pediatric Drugs.* 2024;26(1): 83–93. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00602-w>.
 7. Szachnowicz B., Nogee J., Makker K., Liang C., Chalk B. Impact of the time to initiation of indomethacin or ibuprofen on patent ductus arteriosus closure rates. *Paediatr Drugs.* 2026;28(1):83–88. <https://doi.org/10.1007/s40272-025-00723-4>.
 8. Bravo M.C., Parrado-Hernández E., McNamara P.J., Pellicer A. Predictive model of ibuprofen treatment failure in very preterm infants with patent ductus arteriosus using machine learning techniques. *J Perinatol.* 2025;45(7):944–950. <https://doi.org/10.1038/s41372-025-02346-6>.
 9. Alexandrovich Yu.S., Khubulava G.G., Chupaeva O.Yu., Naumov A.B., Marchenko S.P., Melashenko T.V., Pshenishnov K.V., Li A.G. Application of Acetaminophen for Obliteration of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Neonates with Very Low Birth Weight. *Anesteziology i Reanimatologiya.* 2016;61(6):438–442. <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-6-438-442>. (In Russ.)
 10. Karpova A.L., Karpov N.Yu., Kondakova N.N., Olen-dar N.V., Marasina A.V. Experience of pharmacological closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature newborns at the regional level. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2013;(2)2:43–48. (In Russ.). EDN: RXQVFR.

REFERENCES

1. Ohlsson A., Walia R., Shah S.S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2):CD003481. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003481.pub7>.
2. Gillam-Krakauer M., Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus. *Neoreviews.* 2018;19(7):e394–e402. <https://doi.org/10.1542/neo.19-7-e394>.

Об авторах

* Павел Геннадьевич Мадонов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины.
E-mail: pmadonov@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1093-8938>; SPIN: 9457-4580

Authors' info

* Pavel G. Madonov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University. E-mail: pmadonov@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1093-8938>; SPIN: 9457-4580



Об авторах

Евгений Николаевич Баринов — клинический ординатор, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины.
E-mail: ev.barinov@gmail.com;
<https://orcid.org/0009-0003-2391-1202>

Татьяна Юрьевна Сверщевская — заведующая отделением реанимации новорожденных.
E-mail: sverty@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-3381-7556>

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author

Authors' info

Evgeny N. Barinov — Clinical Resident, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine. E-mail: ev.barinov@gmail.com;
<https://orcid.org/0009-0003-2391-1202>

Tatyana Yu. Svershchevskaya — Head of the Department of Neonatal Intensive Care. E-mail: sverty@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-3381-7556>



Обзор

УДК 616.98-06-089

© CC BY 4.0

Лечение мигрени в период беременности и лактации

Юлиана Сергеевна Ваганова, Григорий Вячеславович Пономарев, Анастасия Дмитриевна Образцова, Александр Витальевич Амелин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

Для цитирования: Ваганова Ю.С., Пономарев Г.В., Образцова А.Д., Амелин А.В. Лечение мигрени в период беременности и лактации. *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):30–47.

Поступила: 16.12.2025

Одобрена: 01.02.2026

Принята к печати: 29.03.2026

РЕЗЮМЕ. Мигрень во время беременности зачастую имеет доброкачественный характер, многие женщины отмечают снижение интенсивности и частоты приступов мигрени в этот период, но у некоторых, наоборот, могут возникать обострения. После родов, во время лактации, мигрень может возобновиться. Это связано с изменениями гормонального фона и другими физиологическими процессами, протекающими в организме женщины. Для подготовки обзорной статьи был проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Критерии включения составили клинические испытания и наблюдательные исследования, связанные с лечением мигрени в период беременности и лактации. Статьи на иных языках, кроме русского и английского, были исключены. Для купирования приступов мигрени препаратами первой линии являются парацетамол (в любом триместре беременности), нестероидные противовоспалительные средства (только во II триместре). Ибупрофен обладает наилучшем профилем безопасности, возможен его прием и в период грудного вскармливания. Вследствие ограниченного количества данных триптаны возможно использовать только в качестве препаратов второй линии на протяжении всего периода беременности и лактации. Для профилактики приступов во время беременности в качестве препарата первой линии после оценки соотношения «польза–риск» можно рассматривать пропранолол. В качестве превентивного лечения в период лактации первоочередно могут быть рекомендованы пропранолол, верапамил или препараты магния. В настоящее время существуют рекомендации по назначению лекарственных препаратов для купирования и профилактики приступов мигрени у женщин в период беременности и лактации. Тем не менее их применение требует особой осторожности. Важно тщательно оценивать потенциальный риск для здоровья как матери, так и для плода. Каждое решение о назначении лекарственных средств для лечения мигрени следует принимать индивидуально с учетом частоты, тяжести приступов. Следует назначать только рекомендованные препараты с учетом текущего триместра, периода лактации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мигрень, беременность, лактация, профилактическое лечение, купирование

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Автор для корреспонденции: Юлиана Сергеевна Ваганова. E-mail: ulianasamul@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2026



Review

Treatment of migraine during pregnancy and lactation

Yuliana S. Vaganova, Grigory V. Ponomarev, Anastasia D. Obratzsova, Alexander V. Amelin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

For citation: Vaganova Yu.S., Ponomarev G.V., Obratzsova A.D., Amelin A.V. Treatment of migraine during pregnancy and lactation. *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):30–47. (In Russ.).

Received: 16.12.2025

Revised: 01.02.2026

Accepted: 29.03.2026

ABSTRACT. Migraine is often benign during pregnancy. Many women report a decrease in the intensity and frequency of migraines during this period, although some person inform about an increase in the frequency of headaches. After childbirth or during lactation migraine recurrences. This is due to hormonal changes and other physiological processes occurring in the woman's body. A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science. Inclusion criteria included studies covering clinical trials and observational studies related to the treatment of migraine during pregnancy and lactation. Articles in languages other than Russian and English were excluded. First-line medications include paracetamol in any trimester and nonsteroidal anti-inflammatory drugs only in the second trimester (ibuprofen has the best safety profile and can be used during breastfeeding) for the acute treatment. Triptans can only be used as second-line agents throughout pregnancy and lactation, because of the limited availability of data. For the prevention of seizures during pregnancy, propranolol can be considered as a first-line drug after assessing the benefit-risk ratio. Propranolol, verapamil, or magnesium may be recommended as the first-line preventive treatment during lactation. There are guidelines for prescribing medications that can be used to acute treatment and prevent migraine attacks in women during pregnancy and lactation presently. However, their use requires particular caution. It is important to carefully assess the potential risk to both the mother and fetus. Every decision regarding the use of medications for migraine treatment should be made individually, taking into account the frequency and severity of attacks. Only recommended medications should be prescribed, taking into account the current trimester and lactation period.

KEYWORDS: migraine, pregnancy, lactation, preventive treatment, acute treatment

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Corresponding author: Yuliana S. Vaganova. E-mail: ulianasamul@yandex.ru

© 2026 by the authors



ВВЕДЕНИЕ

Мигрень — хроническое неврологическое заболевание, которое характеризуется периодически повторяющимися приступами головной боли, продолжительностью более четырех часов в отсутствие приема abortивных препаратов, умеренной и выраженной интенсивности, пульсирующего характера, часто односторонней локализации, которая сопровождается тошнотой, рвотой и/или светобоязнью, звукобоязнью [1]. Согласно данным Глобального бремени болезни, мигрень занимает третье место среди причин нетрудоспособности пациентов в возрастной группе от 15 до 49 лет обоих полов [2]. От 15 до 20% пациентов с мигренью испытывают ауру — обратимые очаговые зрительные, сенсорные, речевые, двигательные неврологические симптомы, предшествующие головной боли [3]. Распространенность мигрени значительно варьирует на протяжении всей жизни и имеет гендерно-зависимую связь. В детском возрасте в препубертатном периоде мигренью чаще страдают мальчики, пик заболеваемости приходится на возраст 6–10 лет [4]. С первыми менархе мигрень дебютирует у одной шестой части женской популяции, более половины пациенток репродуктивного возраста сообщают о связи между мигренозными приступами и началом менструаций [5, 6]. С конца второго десятилетия и на протяжении всей жизни частота мигрени у женщин превышает таковую среди мужчин в 1,5–2 раза [4, 5]. Менструация является важным фактором повышения восприимчивости к мигрени. Однако точный патофизиологический механизм, объясняющий связь между менструальным циклом и мигренозными атаками, не изучен [6]. Предполагают, что приступы обусловлены падением уровня эстрогена перед началом нового менструального цикла, аналогичное снижение уровня свободного эстрогена происходит и в период овуляции (рис. 1) [6, 7]. Эстроген участвует в механизмах синтеза NO, серотонина, играющих важную роль в формировании сосудистых и нейрональных нарушений во время приступа мигрени [8].

Наиболее высокий показатель распространенности мигрени в общей популяции составляет 20,1% и приходится на возрастные группы от 30 до 39 лет, однако для женщин пик заболеваемости выявлен в более молодом возрасте — 25 лет и достигает показателя 25% в этой возрастной группе [9, 10]. Встречаемость мигрени постепенно снижается с возрастом и после 70 лет составляет 3,9%, но гендерные различия,

несмотря на наступление постменопаузального периода, сохраняются с тенденцией к более высокой распространенности мигрени среди женщин — 7,6% против 2,7% среди мужчин [9–11]. Во время беременности мигрень зачастую носит доброкачественный характер, отмечается уменьшение интенсивности и частоты приступов мигрени в этот период, однако у некоторых пациенток во время беременности, как и во время лактации, наоборот, могут возникать обострения, требующие назначения или коррекции фармакотерапии.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МИГРЕНИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД

От 60 до 90% женщин, страдающих мигренью без ауры, сообщают о спонтанном улучшении течения мигрени во время беременности [8]. Согласно данным проспективного исследования с дневниковым методом сбора данных, 47% женщин с мигренью без ауры сообщили о сокращении дней с головной болью в I триместре, 83% во II триместре и 87% в III триместре. Полная ремиссия приступов мигрени без ауры обнаружена у 11% женщин в I триместре, у 53% во II триместре и у 79% в III триместре [8].

Только 44% беременных, страдающих мигренью с аурой, указали на сокращение дней с головной болью, 49% сообщили об отсутствии изменений, а 8% — об увеличении дней с головной болью [8, 12]. В 3–6% случаев мигрень впервые дебютирует в период беременности, чаще в I триместре, и в большинстве случаев сопровождается типичной аурой [8, 13].

Несмотря на доброкачественное течение мигрени в период беременности, вскоре после родов наблюдается тенденция к возобновлению приступов с прежней частотой.

Согласно данным вышеупомянутого проспективного дневникового исследования, приступы мигрени возобновились после родоразрешения в 34% случаев в течение недели, в 55% случаев в течение месяца. Рецидив мигрени в течение первой недели наблюдался в 100% случаев у матерей младенцев с искусственным вскармливанием, тогда как с грудным вскармливанием только в 43% случаев [8, 14]. Клиническая картина в виде интенсивности, частоты и продолжительности приступов в течение первых 3 месяцев после родов у женщин в период грудного вскармливания аналогична таковой во II триместре беременности (рис. 1) [15].

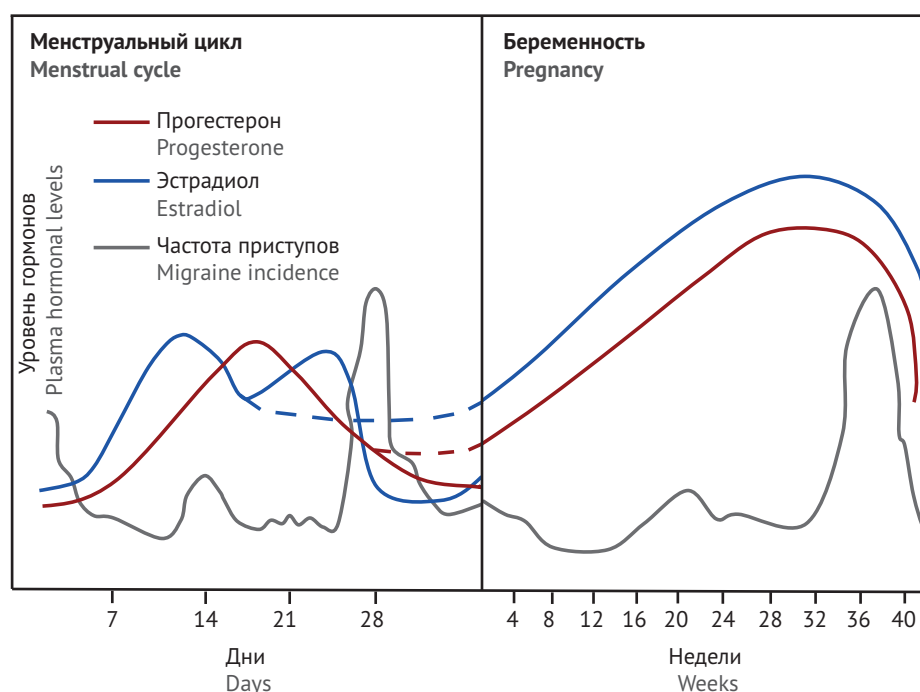


Рис. 1. Гормональные изменения и частота приступов в течение менструального цикла, беременности и послеродового периода (адаптировано по [16])

Fig. 1. Hormonal fluctuations and migraine incidence throughout the menstrual cycle, during pregnancy and pregnancy and postpartum period (adapted from [16])

До 6-й недели беременности эстрадиол вырабатывается яичниками и надпочечниками, в этот период его концентрация не превышает нормальных значений в течение менструального цикла. С 6-й по 8-ю неделю беременности эстрадиол и прогестерон начинают вырабатываться плацентой, их концентрация постепенно повышается на протяжении всей беременности. К III триместру уровень эстрадиола в сыворотке крови повышается в 30–40 раз, а уровень прогестерона в 20 раз, по сравнению с пиковой концентрацией этих показателей в течение нормального менструального цикла [8]. Параллельно с повышением уровня эстрогенов происходит прогрессирующее увеличение уровня пролактина. В I триместре его концентрация обычно не превышает 30 нг/мл, перед родами уровень пролактина может достигать 200 нг/мл и более [17]. В послеродовом периоде уровень эстрогена, прогестерона и пролактина резко снижается, что часто приводит к увеличению частоты приступов мигрени (рис. 1). Лактация подавляет овуляцию путем воздействия на гипоталамо-гипофизарно-овариальную систему, что определяет стабильно низкий уровень эстрогена. Таким образом, рецидив мигрени у матерей младенцев на грудном вскармливании может быть отсрочен вследствие отсутствия колебаний

уровня эстрогена, по сравнению с женщинами, использующими искусственное вскармливание. Продолжительность физиологической ановуляции после родов составляет в среднем около 6 месяцев у 70% кормящих грудью женщин, около 45 дней у не кормящих женщин¹.

Согласно данным обзора литературы 2023 г., доклинические исследования показывают, что пролактин может быть вовлечен в патофизиологию мигрени. Рецепторы пролактина экспрессируются в структурах, связанных с мигренью, а пролактин вызывает мигренеподобное поведение у животных. Более того, пролактин тесно взаимодействует с CGRP (calcitonin gene-related peptide, кальцитонин-ген-родственный пептид), роль которого при мигрени точно установлена. Пролактин вызывал высвобождение CGRP из нейронов тройничного ганглия только у самок мышей. После прямой инъекции пролактина в твердую мозговую оболочку отмечали мигренеподобное поведение у самок, но не у самцов мышей. Антагонисты рецептора CGRP ослабляли мигренеподобное поведение,

¹ Botulin A. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development. 2025.



индуцированное пролактином, а антагонисты пролактиновых рецепторов ослабляли мигреноподобное поведение, индуцированное CGRP. Необходимы дальнейшие рандомизированные и плацебо-контролируемые клинические исследования, направленные на изучение механизмов действия пролактина, чтобы прояснить влияние этого гормона на инициирование приступа мигрени [18].

ЛЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Влияние лекарственных средств, в том числе используемых и для лечения мигрени, на внутриутробное развитие плода и исходы беременности в полной мере не изучены [19]. Подбор средств купирования приступа и профилактического лечения для беременных и женщин в период лактации может быть крайне сложным в связи с риском нежелательных реакций для плода и грудного ребенка. Несмотря на это, важно обеспечить эффективное купирование головной боли и сопутствующей рвоты, которая может приводить к электролитным нарушениям. Кроме того, ассоциированная с головной болью тошнота обуславливает ограничение приема пищи и повышает риск нарушения нутритивного статуса беременной, плода и ребенка [20]. В связи с этим многие авторы рекомендуют рассматривать лечение мигрени как необходимую часть оказания медицинской помощи в перинатальный период [21].

КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ

Около 80% женщин с мигренью сообщают о приступах на протяжении всей беременности [16]. Большую часть препаратов для купирования этого состояния используют в I триместре, поскольку беременные реже страдают от головной боли во II и III триместрах [8]. Несмотря на то что терапевтические дозы лекарственных средств, рекомендованные для купирования приступа мигрени, в большинстве случаев не повышают риски самопроизвольного аборта или развития пороков плода, предпочтительно отказаться от медикаментозного лечения, особенно в течение I триместра. Однако, если есть потенциальные риски для беременности и плода вследствие приступов мигрени, следует назначать наиболее безопасные лекарственные препараты (табл. 1) [17, 22, 23].

Парацетамол признан самым безопасным препаратом для купирования мигрени во время беременности. Несмотря на то что прием парацетамола с 28-го дня внутриутробного развития, по мнению ряда исследователей, повышает риск развития синдрома дефицита внимания у детей, Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) пришло к заключению, что эта связь не доказана [17, 22, 25, 26]. Риски тератогенного действия, самопроизвольного аборта при его применении не установлены. Однако обсуждается потенциальный риск преждевременного закрытия артериального

Таблица 1

Лекарственные препараты для лечения приступа мигрени в период беременности и лактации [24]

Table 1

Acute medication for migraine during pregnancy and lactation [24]

Лекарственные препараты Medications	Лактация Lactation	Беременность Pregnancy
Парацетамол Paracetamol	Л1 L1	При применении в III триместре риск преждевременного закрытия артериального протока. При частом применении риск респираторных расстройств в раннем детстве Risk of premature closure of the ductus arteriosus during the third trimester of pregnancy. Risk of respiratory distress in early childhood with frequent use
Дифенгидрамин Diphenhydramine	Л2 L2	При длительном применении в III триместре риск неонатальной абстиненции Possible neonatal withdrawal with prolonged maternal use in third trimester. May reduce milk supply
Метоклопрами Metoclopramide	Л2 L2	Риск поражения экстрапирамидной системы, метгемоглобинемии у новорожденного May cause extrapyramidal signs and methemoglobinemia in neonates with maternal exposure during delivery



Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Лекарственные препараты Medications	Лактация Lactation	Беременность Pregnancy
Нестероидные противовоспалительные препараты Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Л1: Ибупрофен. Л2: Диклофенак. Л3: Напроксен, Индометацин L1: Ibuprofen. L2: Diclofenac. L3: Naproxen, indometacin	В I триместре риск самопроизвольного аборта. В III триместре риск преждевременного закрытия артериального протока. Ибупрофен обладает наилучшим профилем безопасности Use in first trimester linked to increased risk of spontaneous abortion. Use in third trimester may cause premature closure of the ductus arteriosus. Ibuprofen has the best data for safety
Триптан Triptans	Л3 L3	Риск преждевременных родов. Суматриптан, наратриптан, ризатриптан обладают наилучшим профилем безопасности в период беременности Possible increased risk of premature birth; evidence best for sumatriptan, naratriptan, and rizatriptan. Eletriptan has the lowest concentration in breast milk
Барбитураты Barbiturates	(?)	Риск пороков сердца при применении в I триместре. При применении в III триместре риск неонатальной абстиненции Risk of heart defects when used soon after conception. Risk of neonatal abstinence in the third trimester
Глюкокортикоиды Glucocorticoids	Л2 L2	Риск хейлосхизиса. Риск гипотрофии плода. При постоянном приеме риск недостаточности надпочечников Increased risk of cheiloschisis, low birth weight; monitor infants for hypoadrenalism with chronic maternal use
Прохлорперазин Prochlorperazine	(?)	Риск желтухи, возникновения экстрапирамидных симптомов у новорожденного. При применении в III триместре риск неонатального абстинентного синдрома May cause infant jaundice, reflex changes, extrapyramidal symptoms, and potentially severe withdrawal effects after maternal use in the third trimester
Ацетилсалициловая кислота Acetylsalicylic acid	–	Риск неонатального кровотечения. При длительном применении риск тератогенного действия. При применении в III триместре риск преждевременного закрытия артериального протока Increased risk of fetal/neonatal hemorrhage, perinatal mortality by intrauterine growth restriction and teratogenic effects with chronic medium to high doses. In third trimester, may cause premature closure of the ductus arteriosus
Опиоидные анальгетики Opiates	Л3 L3	При длительном применении в III триместре риск развития неонатального абстинентного синдрома. Риск седации, апноэ, брадикардии, цианоза у новорожденного Either no information regarding risk of fetal malformations or no increase in risk of major congenital malformations; neonatal abstinence syndromes seen after prolonged use in later pregnancy. Risk of sedation, apnea, bradycardia, cyanosis
Препараты спорыньи и ее алкалоиды Ergots	Л4 L4	Высокий риск самопроизвольного аборта. Риск желудочно-кишечных расстройств. Риск мышечной слабости у младенца Increased risk of spontaneous abortion. Risk of gastrointestinal upset. Risk of weakness in the infant

Примечание. Категории риска нежелательных реакций на фоне применения лекарственного препарата в период лактации по Хейлу и Роу: Л1 — самые безопасные; Л2 — достаточно безопасные; Л3 — умеренно безопасные; Л4 — возможно опасные; (?) — недостаточно данных (здесь и в табл. 3).

Note. Hale's Lactation Safety Rating: L1 — compatible; L2 — probably compatible; L3 — presumed compatible; L4 — probably hazardous; (?) — no data (here and in Table 3).



протока в III триместре [27]. Эксперты считают, что парацетамол обеспечивает наилучший профиль безопасности только при нерегулярном использовании у беременных в I и II триместрах [25].

Многие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ибупрофен, напроксен, диклофенак, считают безопасными при применении во II триместре беременности. Использование НПВС в I триместре может увеличить риск самопроизвольного выкидыша, в III триместре может привести к повышению риска преждевременного закрытия артериального протока плода. По данным ряда исследований, наибольшим профилем безопасности среди всех НПВС обладает ибупрофен [17, 22, 23, 33].

Антиэметик метоклопрамид признан эффективным и безопасным препаратом для купирования приступа мигрени у беременных. Проведенные ранее исследования показали, что метоклопрамид при парентеральном введении превышает эффективность суматриптана [28, 29], прохлорперазина [30] и кеторолака [31]. В рандомизированном контролируемом исследовании 2018 г. изучали эффективность парентерального введения метоклопрамида в сочетании с дифенгидраминам при мигрени у беременных. Согласно полученным данным, внутривенное введение метоклопрамида и дифенгидрамина обеспечивает более быструю анальгезию и низкую частоту рецидива мигрени по сравнению с парацетамолом [17].

Другие противорвотные средства, прометазин и прохлорперазин, по причине незначительного числа исследований, подтверждающих их профиль безопасности, относят к препаратам второго ряда [32].

Следует ограничивать прием ацетилсалициловой кислоты на протяжении всей беременности, особенно в III триместре, так как повышается риск послеродовых кровотечений и кровотечений у новорожденных. Кроме того, применение ацетилсалициловой кислоты сопряжено с риском преждевременного закрытия артериального протока плода¹.

Несколько популяционных исследований подтверждают безопасность триптанов у беременных. Согласно данным метаанализа 2015 г., включающего 4208 наблюдений за новорожденными и матерями, которые применяли триптан

во время беременности, и 1 466 994 новорожденными группы контроля, не было обнаружено увеличения риска самопроизвольного аборта, пороков развития плода или преждевременных родов [34].

Когортное исследование 2018 г., включающее 432 беременных, использовавших триптан в разные сроки беременности, не показало повышения неблагоприятного влияния препарата на течение беременности и здоровье ребенка [17]. В связи с небольшим числом исследований, проведенных в настоящее время, триптанов могут быть рекомендованы для купирования мигрени только в качестве средств второй линии [35]².

Препараты спорыньи и ее алкалоиды противопоказаны при беременности, поскольку нарушают кровоснабжение матки и увеличивают риск самопроизвольного аборта [17].

Опиоидные анальгетики способны вызывать неонатальный абстинентный синдром при длительном и частом применении, но их эпизодическое использование не влияет на исходы беременности и здоровье плода [36].

КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ ВО ВРЕМЯ ЛАКТАЦИИ

Многие рекомендованные для лечения приступа мигрени препараты считают безопасными в период лактации (табл. 1). Наиболее часто применяют ввиду своей безопасности парацетамол, ибупрофен и диклофенак. В настоящее время недостаточно данных в отношении напроксена и индометацина, поэтому их использование несколько ограничено. Ацетилсалициловой кислоты следует избегать из-за высокого риска гемолиза и кровотечений у новорожденных, хотя недавние исследования продемонстрировали, что воздействие этого препарата в низких дозах (от 75 до 325 мг в сутки) на новорожденных минимально [37]. Безопасность триптанов для младенцев во время грудного вскармливания недостаточно изучена, однако Американская академия педиатрии относит триптанов к группе препаратов «обычно совместимых с грудным вскармливанием» [38].

При назначении противорвотных средств необходимо учитывать их влияние на лактацию. Метоклопрамид может стимулировать лактацию и иногда используется в качестве лактагона, в то же время может приводить к гиперлактации с последующим развитием таких осложнений,

¹ Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств. URL: www.rlsnet.ru/mnnindexid1290.htm (дата обращения: 31.01.2026).

² Там же.



как лактостаз, в связи с чем следует избегать его применения у женщин, которые планируют отказаться от грудного вскармливания в течение первых 8 недель после родов¹. Прохлорперазин также может увеличивать выработку молока за счет повышения уровня пролактина, но его относят к препаратам третьей линии из-за недостаточного количества данных о безопасности. Прометазин и дифенгидрамин могут самостоятельно подавлять лактацию, данные препараты можно использовать только после того, как нормализуется лактация, прометазин менее предпочтителен из-за отсутствия информации о безопасности [39].

К другим безопасным методам лечения мигрени во время лактации относят блокаду периферических нервов (первой ветви тройничного нерва, большого затылочного нерва) или инъекции местных анестетиков в триггерные точки. Лидокаин при местном использовании в небольшом количестве проникает в грудное молоко, но его пероральная биодоступность для новорожденного крайне низкая и не несет потенциального вреда для ребенка². Нейростимуляция первой ветви тройничного нерва и транскраниальная магнитная стимуляция могут применяться во время грудного вскармливания без ограничений [17].

Препараты, содержащие эрготамин, противопоказаны в период грудного вскармливания из-за влияния на лактацию, а также данных о задержке в развитии у новорожденных [39].

Опиоиды могут оказывать седативное действие на новорожденных, поэтому не входят в число препаратов первого выбора для лечения мигрени. Лекарственные препараты, в состав которых входит кодеин, могут вызывать редкое серьезное нежелательное явление — синдром гиперметаболизма у кормящих, поэтому их следует избегать³.

Безусловно, стоит отметить, что воздействие на новорожденного практически любых лекарственных средств для купирования приступа мигрени можно свести к минимуму путем сцеживания молока один раз после приема лекарства либо путем приема препарата перед ожидаемым длительным перерывом между кормлениями. Большинство abortивных препаратов, относя-

щихся к первой и второй линиям, применяемых в рекомендованных дозах, не требуют никаких мер предосторожности у здоровых детей старше 6–8 недель [17].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ

В качестве профилактической терапии мигрени применяют такие фармакологические классы лекарственных препаратов, как бета-адреноблокаторы, противосудорожные препараты, антидепрессанты, антагонисты рецепторов ангиотензина II, моноклональные антитела и ботулинический токсин типа А⁴.

Предпочтительно избегать медикаментозного профилактического лечения мигрени, если женщина планирует беременность, так как большинство лекарственных препаратов наиболее опасны в I триместре. В связи с этим пациентов следует информировать о необходимости отмены профилактического лечения при планировании беременности. В целом считается безопасным отмена профилактического лечения за пять периодов полувыведения конкретного лекарственного препарата до даты предполагаемой беременности. Следует всегда обсуждать риски возникновения нежелательных явлений до назначения любого профилактического препарата женщинам детородного возраста.

Согласно данным FDA (Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), эффективным лекарственным препаратом для лечения мигрени с наилучшим профилем безопасности признан бета-адреноблокатор пропранолол (табл. 2). Тем не менее обсервационные исследования показывают увеличение риска задержки внутриутробного развития, врожденных аномалий, неонатальной брадикардии, угнетения дыхания и гипогликемии при его применении на поздних сроках беременности⁵.

Клинический опыт применения amitриптилина во время беременности ограничен. Однако при использовании трициклических антидепрессантов, к которым и относится amitриптилин,

¹ Aspirin. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). 2018.

² Ergotamine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). 2018.

³ Prochlorperazine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). 2018.

⁴ Мигрень. Клинические рекомендации МЗ РФ. Всероссийское общество неврологов, Российское межрегиональное общество по изучению боли, Ассоциация Здоровье детей. 2024. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/1692> (дата обращения: 31.01.2026).

⁵ Natural Medicine. Home Page. URL: <https://www.naturalmedicines.therapeuticresearch.com> (дата обращения: 31.01.2026).



Таблица 2

Лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени во время беременности [24]

Table 2

Preventive medications for migraine during pregnancy [24]

Лекарственные препараты Medications	Категория риска Risk category	Информация о безопасности Available safety information
Препараты первой линии First line		
Пропранолол Propranolol	C	Риски задержки внутриутробного развития. Риски врожденных пороков развития. Риски неонатальной брадикардии, угнетения дыхания, гипогликемии в III триместре Risks of intrauterine growth restriction. Risks of congenital malformations. Risks of neonatal bradycardia, respiratory depression, and hypoglycemia in the third trimester
Препараты второй линии Second line		
Амитриптилин Amitriptyline	C	Возможно повышение риска раздражительности у детей, развития задержки мочи или кала в III триместре There is a potential increased risk of irritability in children, and the development of urinary or fecal retention in the third trimester
Коэнзим Q10 CoQ10	N	Недостаточно данных о безопасности. Прием препарата в дозе 200 мг в сутки во вторую половину беременности не показал повышения риска неблагоприятных исходов для плода Insufficient safety data. Administration of the drug at a dose of 200 mg per day in the second half of pregnancy did not show an increased risk of adverse fetal outcomes
Циклобензаприн Cyclobenzaprine	B	Недостаточно данных о безопасности при применении у людей, у животных риски тератогенного действия не повышаются Insufficient safety data for use in humans. In animals, the risks of teratogenic effects are not increased
Венлафаксин Venlafaxine	C	Риск самопроизвольного аборта. Риск неонатальных судорог. Риск неонатального абстинентного синдрома Risk of spontaneous abortion. Risk of neonatal seizures. Risk of neonatal abstinence syndrome
Верапамил Verapamil	C	Риск брадикардии, артериальной гипотензии, блокад сердца. Описан один клинический случай врожденной кардиомиопатии Risk of bradycardia, arterial hypotension, heart blocks. One clinical case of congenital cardiomyopathy has been described
Препараты третьей линии Third line		
Габапентин Gabapentin	C	Данных о безопасности недостаточно. Риск преждевременных родов Safety data are insufficient. Risk of preterm birth
Препараты магния Magnesium	N	Рекомендовано избегать внутривенного введения в течение более 5 дней, длительное парентеральное лечение магния сульфатом может увеличивать риск врожденных пороков развития скелета. Пероральный прием не связывают с повышением риска врожденных пороков развития Intravenous administration for more than 5 days is recommended to be avoided; long-term parenteral treatment with magnesium sulfate may increase the risk of congenital malformations of the skeleton. Oral intake is not associated with an increased risk of congenital malformations
Прегабалин Pregabalin	N	Риски врожденных пороков развития Risks of congenital malformations



Окончание табл. 2 / Ending of the Table 2

Лекарственные препараты Medications	Категория риска Risk category	Информация о безопасности Available safety information
Витамин B ₂ Vitamin B ₂	N	Безопасен в оптимальных дозах. Нет данных о безопасности при применении в высоких дозах Safe in optimal doses. No safety data for use in high doses
Противопоказанные препараты Contraindicated drugs		
Вальпроевая кислота Valproic acid	D	Повышает риск врожденных пороков развития нервной трубки, костей, сердечно-сосудистой системы, множественных пороков внутриутробного развития. Повышает риск развития аутистических расстройств Increases the risk of congenital malformations of the neural tube, bones, cardiovascular system, and multiple intrauterine developmental defects. Increases the risk of developing autistic disorders

Примечание. Категории риска для плода по FDA (Food and Drug Administration): категория A — надлежащие исследования не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в I триместре беременности и нет данных о риске во II и III триместрах; категория B — исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных не было; категория C — исследования на животных выявили воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск; категория D — получены доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск; категория N — данное лекарство еще не классифицировано FDA.

Note. FDA (Food and Drug Administration) fetal risk categories: Category A — Adequate studies have not demonstrated a risk of adverse effects on the fetus in the first trimester of pregnancy, and there are no data on risk in the second and third trimesters; Category B — Animal studies have not demonstrated risks of adverse effects on the fetus, and there have been no adequate studies in pregnant women; Category C — Animal studies have demonstrated adverse drug effects on the fetus, and there have been no adequate studies in pregnant women; however, the potential benefits associated with the use of the drug in pregnant women may justify its use despite the risk; Category D — There is evidence of the risk of adverse drug effects on the human fetus; however, the potential benefits associated with the use of the drug in pregnant women may justify its use despite the risk; Category N — This drug has not yet been classified by the FDA.

в поздние сроки беременности у новорожденных могут возникать функциональные нарушения, вызванные холинолитическим действием препаратов: задержка мочи, тахикардия, дыхательные нарушения, периферический цианоз, повышение мышечного тонуса, тремор, клонические подергивания вплоть до судорог [24].

Применение ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксина у беременных изучено в нескольких контролируемых исследованиях, обнаружена связь приема венлафаксина с высоким риском спонтанных аборт при использовании препарата в дозе 150 мг и выше. Во II триместре беременности в исследовании типа «случай–контроль» была выявлена корреляция с риском низкого веса новорожденных. В большом исследовании «случай–контроль», проведенном в рамках Национального исследования по профилактике врожденных дефектов, выявлено, что применение венлафаксина во время беременности может быть ассоциировано с некоторыми врожденными дефектами, включая анэнцефалию, палатосхизис, дефекты перегородки сердца и коарктацию аорты. Однако проспективные исследования не показали каких-либо статистически

значимых данных о врожденных пороках развития на фоне приема беременными препаратов данной фармакологической группы [24].

Использование кандесартана во время беременности связано с риском неонатальной гибели плода из-за его влияния на ренин-ангиотензиновую систему. Кандесартан может негативно воздействовать на развитие почек плода, что может привести к почечной недостаточности, маловодию, гипоплазии легких, деформации скелета [40].

Данные литературы свидетельствуют, что применение антиконвульсанта топирамата в I триместре беременности связано с повышенным риском таких врожденных пороков развития, как расщепление губы и/или аномалий нёба [34]. Таким образом, кандесартан и топирамат следует сразу отменить при планировании или на начальных сроках беременности¹.

Вальпроевая кислота противопоказана при беременности. Экспериментальные исследования по изучению репродуктивной токсичности, обсервационные исследования продемонстриро-

¹ Prochlorperazine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). 2018.



вали наличие у этого препарата тератогенного действия. У детей, родившихся от женщин, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, выявлены пороки развития нервной трубки, черепно-лицевые деформации, пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы, гипоспадия, множественные пороки внутриутробного развития, аутистические расстройства^{1, 2}.

Безопасность применения ботулинического токсина типа А во время беременности в настоящее время не определена. Согласно данным постмаркетинговых исследований, включающих 172 беременных, показатели частоты пороков развития и невынашивания беременности были аналогичны наблюдаемым в общей популяции [41]. Частота невынашивания беременности составила 15,1% в группе беременных с применением ботулинического токсина типа А против 17% в общей популяции в Соединенных Штатах Америки (США). Пороки развития наблюдались в 2,7% случаев, тяжелые пороки развития в 1,8% в группе с применением ботулинического токсина типа А против 3 и 2% соответственно в общей популяции. Несмотря на отсутствие клинических данных о негативных влияниях лекарственного препарата на течение беременности и плод, выборка слишком маленькая, чтобы обнаружить редкие, но серьезные нежелательные явления. Ботулинический токсин типа А достигает своего максимального действия через 4–8 недель, начиная с 12-й недели отмечается снижение активности, в связи с чем рекомендуют прекратить профилактическое лечение за 3 месяца до планирования беременности [17].

Безопасность моноклональных антител, представляющих собой антагонисты CGRP или его рецептора, гепантов при беременности не установлена. При изучении моноклональных антител на животных не выявлены риски тератогенного действия, однако такие работы на людях отсутствуют [42]. По результатам исследования влияния эренумаба на течение беременности и плод в постмаркетинговом периоде FDA утвердила безопасность препарата [43]. Исследования на животных и людях показывают, что уровень CGRP может влиять на развитие

преэклампсии³ [44]. Женщины с мигренью подвержены более высокому риску преэклампсии, но влияние ингибирования CGRP во время беременности неизвестно [45]. По этой причине прием моноклональных антител к CGRP не рекомендован во время беременности. Препараты данной группы обладают длительным периодом полувыведения, в настоящее время рекомендуют отказаться от моноклональных антител к CGRP за 4–6 месяцев до даты предполагаемой беременности⁴ [17].

До 2013 г. препараты магния относились к категории безопасности А и В и были рекомендованы как препараты первой линии для лечения мигрени в период беременности [46]. Однако из-за растущего количества доказательств, что внутривенное введение магния сульфата в течение более 5 дней увеличивает риск пороков развития костей плода, FDA реклассифицировало этот препарат для внутривенного введения из категории А до категории D в 2013 г. [43]. При этом вопрос о повышении рисков пороков развития плода при применении пероральных форм остается открытым. Специалисты FDA отказались комментировать данный вопрос, мнения экспертов разделились: некоторые продолжают относить пероральную форму препаратов магния к категории А или В, другие же — к категории безопасности D [17].

Биологические активные добавки и высокие дозы витаминов плохо изучены на предмет безопасности во время беременности. Коэнзим Q10 продемонстрировал положительный профиль безопасности в одном небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включающем 235 беременных, из которых 118 получали коэнзим Q10 в дозе 200 мг в сутки с 20-й недели беременности до родов [47].

Блокады с лидокаином периферических нервов признаны безопасными, они могут быть эффективны как в качестве abortивных средств, так и в профилактических целях [41].

Многие эксперты считают, что неинвазивные методы лечения, такие как транскутанная стимуляция первой ветви тройничного нерва, транскраниальная магнитная стимуляция, должны быть среди приоритетных методов у беременных.

¹ Ergotamine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). 2018.

² Reprotox. Home Page. URL: <https://www.reprotox.org> (дата обращения: 31.01.2026).

³ FDA erenumab biologics license application decision letter. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/applletter/2018/761077Orig1s000ltr.pdf> (дата обращения: 31.01.2026).

⁴ Reprotox. Home Page. URL: <https://www.reprotox.org> (дата обращения: 31.01.2026).



Однако надлежащим образом безопасность трансназальной стимуляции не изучали, тогда как аппарат для выполнения транскутанной стимуляции первой ветви тройничного нерва (CEFALY) можно использовать во время беременности и лактации согласно инструкции [21].

Следует избегать назначения белокопытника во время беременности из-за повышенного риска самопроизвольного аборта [48].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ ВО ВРЕМЯ ЛАКТАЦИИ

Профилактические препараты, совместимые с грудным вскармливанием, приведены в табл. 3

и включают пропранолол, магния сульфат и верапамил как лекарственные средства первой линии [49].

Согласно онлайн-базе данных по лекарствам в период лактации, предоставляемой системой TOXNET Национальной медицинской библиотеки Национального института здоровья США LactMed, концентрация пропранолола в грудном молоке невысокая, поэтому риск развития неблагоприятных явлений у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, крайне низок [50]. При изучении влияния пропранолола на младенца во время лактации не выявлено побочных эффектов, явно связанных с приемом этого препарата. Таким образом, никаких

Таблица 3

Лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени в период лактации [24]

Table 3

Preventive Medications for Migraine During Lactation [24]

Лекарственные препараты Medications	Категория риска Risk category	Информация о безопасности Available safety information
Препараты первой линии First line		
Пропранолол Propranolol	Л2 L2	Контроль пульса и уровня глюкозы у ребенка (риск брадикардии, гипогликемии) Monitoring of the infant's heart rate and glucose levels (risk of bradycardia, hypoglycemia)
Препараты магния Magnesium	Л1 L1	Уровень магния в грудном молоке не зависит от приема препарата The level of magnesium in breast milk is independent of drug intake
Верапамил Verapamil	Л2 L2	Воздействие на ребенка составляет менее 1% материнской дозы The infant's exposure is less than 1% of the maternal dose
Препараты второй линии Second line		
Амитриптилин Amitriptyline	Л2 L2	Риски возникновения седативного воздействия на ребенка. Риски снижения аппетита Risks of sedative effects on the infant. Risks of decreased appetite
Циклобензаприн Cyclobenzaprine	Л3 L3	Контроль за седацией (исследований о седативном действии нет) Monitoring for sedation (no studies on sedative effects are available)
Габапентин Gabapentin	Л2 L2	Риски возникновения седативного воздействия на ребенка. Риски снижения аппетита Risks of sedative effects on the infant. Risks of decreased appetite
Топирамат Topiramate	Л3 L3	Хорошая переносимость. Описан один клинический случай диареи на фоне терапии Good tolerability. One clinical case of diarrhea during therapy has been described
Вальпроевая кислота Valproic acid	Л4 L4	Риск брадикардии, артериальной гипотензии, аритмий. Описан один клинический случай врожденной кардиомиопатии на фоне терапии Risk of bradycardia, arterial hypotension, arrhythmias. One clinical case of congenital cardiomyopathy during therapy has been described



специальных мер предосторожности при применении пропранолола в период лактации не требуется.

Верапамил в дозе до 360 мг в сутки также приводит к низкой концентрации препарата в грудном молоке, в связи с чем нежелательные явления у младенца в период лактации не ожидаются.

Несмотря на представленные выше данные, в официальных инструкциях к пропранололу и верапамилу указано, что препараты противопоказаны для применения в период грудного вскармливания, поэтому решение о назначении препаратов должно быть принято врачебным консилиумом/комиссией врачей с оформлением соответствующего протокола и подписанием добровольного информированного согласия пациенткой после разъяснения ей всех рисков, связанных со здоровьем ребенка при подобной фармакотерапии.

Внутривенное введение магния сульфата лишь незначительно увеличивает концентрацию магния в грудном молоке, пероральное поступление элемента младенцу минимально, поэтому ожидается, что терапия этим препаратом матери не влияет на уровень магния в сыворотке крови младенца, находящегося на грудном вскармливании.

Безопасность моноклонального антитела к CGRP, ботулинического токсина типа А, гепантов во время грудного вскармливания изучена недостаточно, ввиду этого на сегодняшний день рекомендовано воздержаться от их применения у женщин в период лактации^{1,2}.

ВЫВОДЫ

Главным принципом купирования приступов мигрени у беременных является минимизация рисков для матери и плода. Предпочтение отдают немедикаментозным методам и при необходимости наиболее безопасным лекарственным препаратам. Безопасность препаратов различна на разных сроках беременности, в I триместре необходима особая осторожность из-за критического периода развития плода, в то время как во II и III триместрах некоторые препараты могут быть более приемлемы.

¹ Drugs and Lactation Database (LactMed). URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>. 2019 (дата обращения: 31.01.2026).

² Erenumab. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); 2018.

Выбор препарата и тактики лечения следует осуществлять строго индивидуально, с учетом анамнеза, тяжести мигрени, потенциальных рисков и пользы от терапии.

Женщинам, планирующим беременность, настоятельно рекомендуют отмену профилактической терапии до наступления зачатия. Препарат отменяют в зависимости от его периода полувыведения. Перед назначением любого профилактического препарата с женщинами детородного возраста подробно обсуждают потенциальные риски и нежелательные явления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.С. Ваганова — разработка концепции исследования и дизайна статьи, анализ и обобщение данных литературы, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей рукописи; Г.В. Пономарев — написание текста рукописи, сбор и систематизация данных литературы; А.Д. Образцова — перевод, подготовка документации; А.В. Амелин — критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Yu.S. Vaganova — development of the research concept and article design, analysis and generalization of literature data, responsibility for all aspects of the work and the integrity of all parts of the manuscript; G.V. Ponomarev — writing the manuscript text, collection and systematization of literature data; A.D. Obratsova — translation, preparation of documentation; A.V. Amelin — critical review of the manuscript text, approval of the final version of the manuscript for publication.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest.



ЛИТЕРАТУРА

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):877–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5).
- Lucas C. Migraine with aura. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(7):779–784. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.010>.
- Straube A., Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain*. 2019;20(1):35. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0985-0>.
- Табеева Г.Р. Менструальная мигрень. *ПМЖ*. 2008;16(4):195–199. EDN: THXCCB.
- Brandes J.L., The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA*. 2006;295(15):1824–1830. <https://doi.org/10.1001/jama.295.15.1824>.
- MacGregor E., Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004;63(2):351–353. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000133134.68143.2e>.
- Van Casteren D., van den Brink A.M., Terwindt G.M. Migraine and other headache disorders in pregnancy. *Handb Clin Neurol*. 2020;172:187–199. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64240-0.00011-8>.
- Bigal M.E., Libermann J.N., Lipton R.B. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology*. 2006;67(2):246–251. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000225186.76323.69>.
- Victor T.W., Hu X., Campbell J.C. et al. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1065–1072. <https://doi.org/10.1177/0333102409355601>.
- Schwaiger J., Kiechl S., Seppi K., et al. Prevalence of primary headaches and cranial neuralgias in men and women aged 55–94 years (Bruneck Study). *Cephalalgia*. 2009;29(2):179–187. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01705.x>.
- Kvisvik E.V., Stovner L.J., Helde G. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain*. 2011;12(4):443–451 <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0329-1>.
- Granella F., Sances G., Pucci E. et al. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia*. 2000;20(8):701–707. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2000.00112.x>.
- Melhado E.M., Maciel J.A. Jr, Guerreiro C.A. Headache during gestation: evaluation of 1101 women. *Can J Neurol*. 2007;34(2):187–192. <https://doi.org/10.1017/s0317167100006028>.
- Nappi R.E., Albani F., Sances G. et al. Headaches during pregnancy. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:289–294. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0200-8>.
- Sacco S., Ricci S., Degan D. et al. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012;13(3):177–189. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0424-y>.
- Wells R.E., Turner D.P., Lee M. et al. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:40. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0634-9>.
- Ларина А.А., Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия и беременность (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;(3):13–17.
- Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А., Шифман Е.М., Мосолов С.Н. Лечение психических заболеваний в период беременности и лактации. М.: Социально-политическая мысль; 2012.
- Friedman B.W., Adewunmi V., Campbell C. et al. A randomized trial of intravenous ketorolac versus intravenous metoclopramide plus diphenhydramine for tension-type and all nonmigraine, noncluster recurrent headaches. *Ann Emerg Med*. 2013;62(04):311–318. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2013.03.017>.
- Silberstein S.D. Headaches in pregnancy. *J Headache Pain*. 2005;6(4):172–174. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0176-z>.
- Marcus D.A., Scharff L., Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum. *Headache*. 1999;39(9):625–632. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1999.3909625.x>.
- Frederick I.O., Qiu C., Enquobahrie D.A. et al. Lifetime prevalence and correlates of migraine among women in a pacific northwest pregnancy cohort study. *Headache*. 2014;54(4):675–685. <https://doi.org/10.1111/head.12206>.
- Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Headache*. 2020;60(1):200–216. <https://doi.org/10.1111/head.13665>.
- Calhoun A.H. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(11):46. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0646-4>.
- Martin V.T., Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis — part I. *Headache*. 2006;46(1):3–23. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00309.x>.
- Ystrom E., Gustavson K., Brandlistuen R.E. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20163840. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3840>.
- Childress K., Dothager C., Gavard J.A., Lebovitz S., Laska C., Mostello D.J. Metoclopramide and Diphenhydramine: A Randomized Controlled Trial of



- a Treatment for Headache in Pregnancy when Acetaminophen Alone Is Ineffective (MAD Headache Study). *Am J Perinatol.* 2018;35(13):1281–1286. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646952>.
29. Friedman B.W., Corbo J., Lipton R.B. et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology.* 2005;64(3):463–468. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000150904.28131.DD>.
 30. Talabi S., Masoumi B., Azizkhani R., Esmailian M. Metoclopramide versus sumatriptan for treatment of migraine headache: a randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2013;18(08):695–698.
 31. Friedman B.W., Esses D., Solorzano C. et al. A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Ann Emerg Med.* 2008;52(04):399–406. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2007.09.027>.
 32. Black E., Khor K.E., Kennedy D. et al. Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain Pract.* 2019;19(8):875–899. <https://doi.org/10.1111/papr.12814>.
 33. Govindappagari S., Grossman T.B., Dayal A.K., Grossberg B.M., Vollbracht S., Robbins M.S. Peripheral nerve blocks in the treatment of migraine in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124:1169–1174. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000555>.
 34. Black E., Khor K.E., Kennedy D. et al. Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain Pract.* 2019;19(8):875–899. <https://doi.org/10.1111/papr.12814>.
 35. Spielmann K., Kayser A., Beck E., Meister R., Schaefer C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia.* 2018;38:1081–1092. <https://doi.org/10.1177/0333102417724152>.
 36. Nakhai-Pour H.R., Broy P., Sheehy O., Berard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011;183(15):1713–1720. <https://doi.org/10.1503/cmaj.110454>.
 37. Gabay M., Smith J.A., Chavez M.L. et al. White paper on natural products. *Pharmacotherapy.* 2017;37(1):e1–e15. <https://doi.org/10.1002/phar.1874>.
 38. Datta P., Rewers-Felkins K., Kallem R.R., Baker T., Hale T.W. Transfer of low dose aspirin into human milk. *J Hum Lact.* 2017;33(2):296–299. <https://doi.org/10.1177/0890334417695207>.
 39. McGuire T.M. Drugs affecting milk supply during lactation. 2018;41(1):7–9. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.002>.
 40. MacGregor A. Migraine in pregnancy and lactation: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2007;33(2):83–93. <https://doi.org/10.1783/147118907780254312>.
 41. Amundsen S., Nordeng H., Nezvalová-Henriksen K., Stovner L.J., Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(4):209–219. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.29>.
 42. Dong Y.-L., Green K.E., Vegiragu S. et al. Evidence for decreased calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptors and compromised responsiveness to CGRP of fetoplacental vessels in preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2336–2343. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1481>.
 43. Brin M.F., Kirby R.S., Slavotinek A. et al. Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinum toxin A. *Pharmacoevidenciol Drug Saf.* 2016;25:179–187. <https://doi.org/10.1002/pds.3920>.
 44. Bussiere J.L., Davies R., Dean C. et al. Nonclinical safety evaluation of erenumab, a CGRP receptor inhibitor for the prevention of migraine. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2019;106:224–238. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.013>.
 45. Fei X., Hongxiang Z., Qi C., Daozhen C. Maternal plasma levels of endothelial dysfunction mediators including AM, CGRP, sICAM-1 and tHcy in preeclampsia. *Adv Clin Exp Med.* 2012;21(5):573–579.
 46. Adeney K.L., Williams M.A. Migraine headaches and preeclampsia: An epidemiologic review. *Headache.* 2006;46(5):794–803. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00432.x>.
 47. Bruno L.O., Simoes R.S., de Jesus Simoes M., Girao M.J.B.C., Grundmann O. Pregnancy and herbal medicines: An unnecessary risk for women's health — A narrative review. *Phytother Res.* 2018;32(5):796–810. <https://doi.org/10.1002/ptr.6020>.
 48. Teran E., Hernandez I., Nieto B., Tavera R., Ocampo J.E., Calle A. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:43–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.11.033>.
 49. Sachs H.C., Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics.* 2013;132:e796–e809. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1985>.
 50. Thomas S., Yates L.M. Prescribing without evidence — pregnancy. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(4):691–697. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04332.x>.

REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
2. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the



- Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5).
3. Lucas C. Migraine with aura. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(7):779–784. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.010>.
4. Straube A., Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain*. 2019;20(1):35. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0985-0>.
5. Tabeeva G.R. Menstrual migraine. *RMJ*. 2008;16(4):195–199. (In Russ.). EDN: THXCCB.
6. Brandes J.L., The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA*. 2006;295(15):1824–1830. <https://doi.org/10.1001/jama.295.15.1824>.
7. MacGregor E., Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004;63(2):351–353. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000133134.68143.2e>.
8. Van Casteren D., van den Brink A.M., Terwindt G.M. Migraine and other headache disorders in pregnancy. *Handb Clin Neurol*. 2020;172:187–199. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64240-0.00011-8>.
9. Bigal M.E., Libermann J.N., Lipton R.B. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology*. 2006;67(2):246–251. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000225186.76323.69>.
10. Victor T.W., Hu X., Campbell J.C. et al. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1065–1072. <https://doi.org/10.1177/0333102409355601>.
11. Schwaiger J., Kiechl S., Seppi K., et al. Prevalence of primary headaches and cranial neuralgias in men and women aged 55–94 years (Bruneck Study). *Cephalalgia*. 2009;29(2):179–187. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01705.x>.
12. Kvisvik E.V., Stovner L.J., Helde G. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain*. 2011;12(4):443–451 <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0329-1>.
13. Granella F., Sances G., Pucci E. et al. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia*. 2000;20(8):701–707. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2000.00112.x>.
14. Melhado E.M., Maciel J.A. Jr, Guerreiro C.A. Headache during gestation: evaluation of 1101 women. *Can J Neurol*. 2007;34(2):187–192. <https://doi.org/10.1017/s0317167100006028>.
15. Nappi R.E., Albani F., Sances G. et al. Headaches during pregnancy. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:289–294. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0200-8>.
16. Sacco S., Ricci S., Degan D. et al. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012;13(3):177–189. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0424-y>.
17. Wells R.E., Turner D.P., Lee M. et al. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:40. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0634-9>.
18. Larina A.A., Grigorian O.R., Andreeva E.N., Dzeranova L.K. The hyperprolactinemia and pregnancy (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;(3):13–17. (In Russ.).
19. Ushkalova A.V., Ushkalova E.A., Shifman E.M., Mosolov S.N. Treatment of mental illnesses during pregnancy and lactation. Moscow: Socio-political thought; 2012. (In Russ.).
20. Friedman B.W., Adewunmi V., Campbell C. et al. A randomized trial of intravenous ketorolac versus intravenous metoclopramide plus diphenhydramine for tension-type and all nonmigraine, noncluster recurrent headaches. *Ann Emerg Med*. 2013;62(04):311–318. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2013.03.017>.
21. Silberstein S.D. Headaches in pregnancy. *J Headache Pain*. 2005;6(4):172–174. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0176-z>.
22. Marcus D.A., Scharff L., Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum. *Headache*. 1999;39(9):625–632. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1999.3909625.x>.
23. Frederick I.O., Qiu C., Enquobahrie D.A. et al. Lifetime prevalence and correlates of migraine among women in a pacific northwest pregnancy cohort study. *Headache*. 2014;54(4):675–685. <https://doi.org/10.1111/head.12206>.
24. Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Headache*. 2020;60(1):200–216. <https://doi.org/10.1111/head.13665>.
25. Calhoun A.H. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(11):46. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0646-4>.
26. Martin V.T., Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis — part I. *Headache*. 2006;46(1):3–23. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00309.x>.
27. Ystrom E., Gustavson K., Brandlistuen R.E. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20163840. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3840>.
28. Childress K., Dothager C., Gavard J.A., Lebovitz S., Laska C., Mostello D.J. Metoclopramide and Diphenhydramine: A Randomized Controlled Trial of a Treatment for Headache in Pregnancy when Acetaminophen Alone Is Ineffective (MAD Headache Study). *Am J Perinatol*. 2018;35(13):1281–1286. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646952>.
29. Friedman B.W., Corbo J., Lipton R.B. et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology*. 2005;64(3):463–468. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000150904.28131.DD>.



30. Talabi S., Masoumi B., Azizkhani R., Esmailian M. Metoclopramide versus sumatriptan for treatment of migraine headache: a randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2013;18(08):695–698.
31. Friedman B.W., Esses D., Solorzano C. et al. A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Ann Emerg Med.* 2008;52(04):399–406. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2007.09.027>.
32. Black E., Khor K.E., Kennedy D. et al. Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain Pract.* 2019;19(8):875–899. <https://doi.org/10.1111/papr.12814>.
33. Govindappagari S., Grossman T.B., Dayal A.K., Grossberg B.M., Vollbracht S., Robbins M.S. Peripheral nerve blocks in the treatment of migraine in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124:1169–1174. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000555>.
34. Black E., Khor K.E., Kennedy D. et al. Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain Pract.* 2019;19(8):875–899. <https://doi.org/10.1111/papr.12814>.
35. Spielmann K., Kayser A., Beck E., Meister R., Schaeffe C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia.* 2018;38:1081–1092. <https://doi.org/10.1177/0333102417724152>.
36. Nakhai-Pour H.R., Broy P., Sheehy O., Berard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011;183(15):1713–1720. <https://doi.org/10.1503/cmaj.110454>.
37. Gabay M., Smith J.A., Chavez M.L. et al. White paper on natural products. *Pharmacotherapy.* 2017;37(1):e1–e15. <https://doi.org/10.1002/phar.1874>.
38. Datta P., Rewers-Felkins K., Kallem R.R., Baker T., Hale T.W. Transfer of low dose aspirin into human milk. *J Hum Lact.* 2017;33(2):296–299. <https://doi.org/10.1177/0890334417695207>.
39. McGuire T.M. Drugs affecting milk supply during lactation. 2018;41(1):7–9. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.002>.
40. MacGregor A. Migraine in pregnancy and lactation: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2007;33(2):83–93. <https://doi.org/10.1783/147118907780254312>.
41. Amundsen S., Nordeng H., Nezvalová-Henriksen K., Stovner L.J., Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(4):209–219. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.29>.
42. Dong Y.-L., Green K.E., Vegiragu S. et al. Evidence for decreased calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptors and compromised responsiveness to CGRP of fetoplacental vessels in preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2336–2343. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1481>.
43. Brin M.F., Kirby R.S., Slavotinek A. et al. Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinum toxin A. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25:179–187. <https://doi.org/10.1002/pds.3920>.
44. Bussiere J.L., Davies R., Dean C. et al. Nonclinical safety evaluation of erenumab, a CGRP receptor inhibitor for the prevention of migraine. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2019;106:224–238. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.013>.
45. Fei X., Hongxiang Z., Qi C., Daozhen C. Maternal plasma levels of endothelial dysfunction mediators including AM, CGRP, sICAM-1 and tHcy in preeclampsia. *Adv Clin Exp Med.* 2012;21(5):573–579.
46. Adeney K.L., Williams M.A. Migraine headaches and preeclampsia: An epidemiologic review. *Headache.* 2006;46(5):794–803. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00432.x>.
47. Bruno L.O., Simoes R.S., de Jesus Simoes M., Girao M.J.B.C., Grundmann O. Pregnancy and herbal medicines: An unnecessary risk for women's health — A narrative review. *Phytother Res.* 2018;32(5):796–810. <https://doi.org/10.1002/ptr.6020>.
48. Teran E., Hernandez I., Nieto B., Tavera R., Ocampo J.E., Calle A. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:43–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.11.033>.
49. Sachs H.C., Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics.* 2013;132:e796–e809. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1985>.
50. Thomas S., Yates L.M. Prescribing without evidence — pregnancy. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(4):691–697. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04332.x>.

Об авторах

* **Юлиана Сергеевна Ваганова** — к.м.н., ассистент кафедры неврологии, врач центра диагностики и лечения головной боли.
 E-mail: ulianasamul@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>; SPIN: 6826-5691

Authors' info

* **Yuliana S. Vaganova** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Neurology; Physician, Center for Diagnosis and Treatment of Headache.
 E-mail: ulianasamul@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>; SPIN: 6826-5691



Об авторах

Григорий Вячеславович Пономарев — к.м.н., ассистент кафедры неврологии.
E-mail: grigoryponomarev@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>; SPIN: 1143-4227

Анастасия Дмитриевна Образцова — ассистент кафедры неврологии, врач центра диагностики и лечения головной боли.
E-mail: stacyobraztsova@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-8378-209X>; SPIN: 1893-1423

Александр Витальевич Амелин — д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, руководитель центра диагностики и лечения головной боли.
E-mail: avamelin@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>; SPIN: 2402-7452

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author

Authors' info

Grigory V. Ponomarev — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Neurology.
E-mail: grigoryponomarev@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>; SPIN: 1143-4227

Anastasia D. Obratsova — Assistant Professor, Department of Neurology; Physician, Headache Diagnosis and Treatment Center.
E-mail: stacyobraztsova@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-8378-209X>; SPIN: 1893-1423

Alexander V. Amelin — Dr. Sci. (Med.), Professor; Professor, Department of Neurology; Head, Center for Diagnosis and Treatment of Headache. E-mail: avamelin@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>; SPIN: 2402-7452



Оригинальная статья

УДК 612.821

© CC BY 4.0

Участие орексиновой системы в обсессивно-компульсивном подтипе игрового поведения при остром и хроническом стрессе у крыс

София Александровна Шамаева¹, Диана Руслановна Садыкова², Элина Борисовна Орлова², Алина Дмитриевна Сергеева², Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2}, Наталья Дмитриевна Надбитова¹

¹ Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Шамаева С.А., Садыкова Д.Р., Орлова Э.Б., Сергеева А.Д., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д. Участие орексиновой системы в обсессивно-компульсивном подтипе игрового поведения при остром и хроническом стрессе у крыс. *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):48–58.

Поступила: 22.12.2025

Одобрена: 04.02.2026

Принята к печати: 29.03.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Игровая зависимость, особенно ее обсессивно-компульсивный подтип, часто сопутствует тревожным расстройствам. **Цель исследования** – оценить роль орексиновой системы мозга в развитии компульсивного поведения, моделирующего компонент зависимости, при остром и хроническом стрессах. **Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 64 самцах крыс линии Вистар. Хронический стресс моделировали путем социального изолирования, острый – создавая угрозу жизни (наблюдение гибели сородича). Компульсивное поведение оценивали с помощью теста закапывания шариков. Животным вводили интраназально селективные антагонисты орексиновых рецепторов – SB-408124 (OX1R) или TCS-OX2-29 (OX2R) в течение 7 дней. **Результаты.** Оба стресса значительно усиливали проявления компульсий. При хроническом стрессе блокада OX2R-рецепторов (TCS-OX2-29) существенно снижала уровень компульсивных действий, в то время как оба антагониста уменьшали показатели до уровня контрольной группы после острого стресса. **Обсуждение.** Таким образом, орексиновая система, в основном через OX2R, вовлечена в патогенез стресс-индуцированного компульсивного поведения. **Выводы.** Интраназальные антагонисты орексиновых рецепторов могут служить перспективной основой для разработки средств коррекции стресс-зависимых расстройств обсессивно-компульсивного спектра.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: игровая зависимость, орексин, SB-408124, TCS-OX2-29, тест закапывания шариков, социальная изоляция, витальный стресс, компульсивное поведение, аддиктивные расстройства

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Автор для корреспонденции: София Александровна Шамаева. E-mail: shamaevasofy@gmail.com

© Коллектив авторов, 2026



Original articles

The involvement of the orexin system in the obsessive-compulsive subtype of gaming behavior in acute and chronic stress in rats

Sofia A. Shamaeva¹, Diana R. Sadykova², Elina B. Orlova², Alina D. Sergeeva², Sarng S. Purveev^{1,2}, Natalia D. Nadbitova¹

¹ Institute of Experimental Medicine, 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

For citation: Shamaeva S.A., Sadykova D.R., Orlova E.B., Sergeeva A.D., Purveev S.S., Nadbitova N.D. The involvement of the orexin system in the obsessive-compulsive subtype of gaming behavior in acute and chronic stress in rats. *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):48–58. (In Russ.).

Received: 22.12.2025

Revised: 04.02.2026

Accepted: 29.03.2026

Abstract. Introduction. Game addiction, particularly its obsessive-compulsive subtype, often co-occurs with anxiety disorders. The aim of the study was to evaluate the role of the brain's orexin system in the development of compulsive behavior modeling a component of addiction under acute and chronic stress. **Materials and methods.** Experiments were conducted on 64 male Wistar rats. Chronic stress was modeled through social isolation, while acute stress involved a life threat (observation of a conspecific's death). Compulsive behavior was assessed using a ball-digging test. **Results.** Animals received intranasal administration of selective orexin receptor antagonists: SB-408124 (OX1R) or TCS-OX2-29 (OX2R), over a period of 7 days. Both types of stress significantly increased compulsive activity. Under chronic stress, blockade of OX2R receptors (TCS-OX2-29) markedly reduced the level of compulsive actions, while both antagonists decreased the scores to the control group level after acute stress. **Discussion.** Thus, the orexin system, primarily through OX2R, is involved in the pathogenesis of stress-induced compulsive behavior. **Conclusion.** Intranasal orexin receptor antagonists may serve as a promising basis for developing interventions for stress-dependent obsessive-compulsive spectrum disorders.

KEYWORDS: gambling addiction, orexin, SB-408124, TCS-OX2-29, marble test, social isolation, vital stress, compulsive behavior, addictive disorders

Funding. This research was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia FGWG-2025-0020, titled "Search for molecular targets for pharmacological intervention in addictive and neuroendocrine disorders aimed at creating new pharmacologically active substances acting on central nervous system (CNS) receptors."

Corresponding author: Sofia A. Shamaeva. E-mail: shamaevasofy@gmail.com

© 2026 by the authors



ВВЕДЕНИЕ

Игровая зависимость — это одна из форм нехимических зависимостей (таких как пищевая зависимость, интернет-зависимость, шопоголизм), основанная на компульсивном стремлении к получению сильного подкрепления [1]. В DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания) и МКБ-11 (Международная классификация болезней 11-го пересмотра) игровая зависимость описана наряду с расстройствами употребления психоактивных веществ¹ [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2024 г., пристрастием к азартным играм страдает 1,2% взрослого населения мира [3]. В России же официальная статистика еще формируется, но, по независимым данным, только в Москве насчитывается около 2 млн активных игроков, а около 10% всех попробовавших азартные игры демонстрируют признаки патологической зависимости².

Проблема пристрастия к азартным играм имеет не только экономическую составляющую, но и моральные аспекты: так, поведение каждого, кто страдает серьезной формой игровой зависимости, наносит ущерб в среднем еще шести людям (как правило, не играющим), а по данным проведенного в Швеции исследования, игровая зависимость увеличивает риск самоубийства в 15 раз [4].

Игровая зависимость — гетерогенное расстройство и согласно классификации, предложенной I. Iancu и соавт. в 2008 г., включает три подтипа, такие как «импульсивный», «обсессивно-компульсивный» и «аддиктивный» [5]. Обсессивно-компульсивный подтип зависимости наиболее характерен для женщин зрелого возраста, не злоупотребляющих психоактивными веществами. Симптомы зависимости в этом подтипе появляются достаточно поздно в качестве реакции на кризисные состояния, например при разводе или в ответ на «синдром пустого гнезда». В таком случае начало азартных игр у женщин является способом борьбы с депрессивным состоянием [6].

¹ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 11th revision (ICD-11): online version. World Health Organization. URL: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru> (дата обращения: 08.12.2025).

² Эксперты назвали самые частые психические расстройства у россиян. ТАСС. 2025. 15 июля. URL: <https://tass.ru/obschestvo/22314127> (дата обращения: 08.12.2025).

Также игровая зависимость нередко сопровождается аффективными и тревожными расстройствами, в первую очередь обсессивно-компульсивным.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) интерпретируют как тревожное состояние, характеризующееся возникновением навязчивых мыслей (обсессии), которые приводят к компульсивному поведению, направленному на снижение тревоги [7]. Важный компонент в патофизиологии тревоги и стресс-ответа — орексиновая система. Нейроанатомические и физиологические исследования демонстрируют наличие тесной связи между орексиновыми нейронами латерального гипоталамуса и системой кортиколиберина (corticotropin-releasing hormone, CRH). Так, CRH-иммунореактивные терминалы образуют прямые контакты с орексиновыми нейронами, которые, в свою очередь, экспрессируют рецепторы CRH-R1/R2. Применение CRH деполяризует мембраны орексиновых нейронов, а этот эффект блокируется антагонистом астрессина, что подтверждает прямую функциональную связь между этими системами [8].

Нейропептиды орексин А и В (гипокретин 1 и 2), открытые в 1998 г. двумя группами исследователей, изначально были охарактеризованы как регуляторы аппетита [9]. Однако дальнейшие исследования показали влияние орексиновой системы на формирование циклов сна и бодрствования (одна из основных функций) [10], а впоследствии — на координацию эмоций, работу системы вознаграждения и поддержание энергетического гомеостаза [11, 12].

Орексины А и В образуются в результате расщепления белка-предшественника, препроорексина (прерогипокретина), из которого выделяется более короткий полипептид — проорексин [13]. В головном мозге обнаружены рецепторы к орексинам/гипокретинам и гены, кодирующие эти рецепторы. Действие орексинов опосредуется двумя метаботропными рецепторами, связанными с G-белками: первый тип (OX1R) избирательно связывается только с орексином А, в то время как второй тип (OX2R) обладает неселективностью и связывается с обоими орексинами. Рецептор орексина А взаимодействует исключительно с подклассом Gq гетеротримерных G-белков, а рецептор орексина В — с подклассом Gi/Go и/или Gq [13, 14].

Орексины А и В синтезируются в латеральном гипоталамусе: OX1R участвует в реакциях эмоционального поведения и реакциях избегания, тогда как OX2R регулирует циркадный су-



точный ритм [15]. Экспериментальные и клинические исследования показали вовлечение системы орексина в ответ на стрессорные воздействия [16]. Мишени действия орексина в головном мозге — гипоталамус, ядро ложа конечной полоски, миндалина, префронтальная кора, гиппокамп, голубое пятно [16, 17].

Экспрессия орексина напрямую регулируется уровнем глюкокортикоидов. Адреналэктомия приводит к 50% снижению экспрессии пре-проорексиновой матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в латеральном гипоталамусе, а введение дексаметазона восстанавливает ее до нормального уровня [18]. Функциональная значимость этой системы в стрессе подтверждается экспериментами: внутрижелудочковое введение орексина дозозависимо повышает уровень кортикостерона, а различные стрессорные воздействия (иммобилизация, холод) увеличивают экспрессию орексиновой мРНК у грызунов [19]. Учитывая тесное взаимодействие орексина с CRH и нейропептидом Y, предполагают, что он играет ключевую роль в интеграции стрессорного ответа и пищевого поведения.

Помимо реакции на стресс, орексиновая система вовлечена в механизмы подкрепления и патогенез аддикций. Она активируется при хронической наркотической интоксикации, что делает ее перспективной мишенью для терапии аддиктивного поведения в принципе [11, 20]. Таким образом, орексинергическая система, находясь на пересечении путей регуляции стресса, тревоги и подкрепления, представляет собой важный нейробиологический субстрат таких расстройств, как ОКР и зависимость.

Современными методами лечения игровой зависимости и ОКР являются долгосрочная когнитивно-поведенческая терапия и патогенетическая фармакотерапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, иногда в сочетании с антипсихотиками [21]. Однако существующие терапевтические подходы к коррекции игровой зависимости далеко не всегда приводят к существенному результату, что обуславливает актуальность поиска новых лечебных подходов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить участие орексиновой системы в обсессивно-компульсивном подтипе игрового поведения при остром и хроническом стрессе у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных

В работе использовано 64 половозрелые крысы — самцы линии Вистар массой 200–250 г, полученные из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках в условиях инвертированного света 08:00–20:00 при температуре 22 ± 2 °C при свободном доступе к воде и пище. В ходе опыта были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

Животные после поступления из питомника проходили двухнедельный карантин в соответствующем блоке вивария. Все животные были разделены на 8 экспериментальных групп по 8 особей в каждой:

- 1) интактные животные, не подвергавшиеся никаким воздействиям;
- 2) интактные животные, выращенные в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции;
- 3) активный контроль, выращенный в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, получавшие 0,9% раствор NaCl по 20 мкл интраназально;
- 4) животные, выращенные в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, получавшие OX1R SB-408124 (20 мкг/20 мкл) интраназально;
- 5) животные, выращенные в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, получавшие TCS-OX2-29 (20 мкг/20 мкл) интраназально;
- 6) активный контроль, животные после острого витального воздействия, получавшие 0,9% раствор NaCl по 20 мкл интраназально;
- 7) животные после острого витального воздействия, получавшие OX1R SB-408124 (20 мкг/20 мкл) интраназально;
- 8) животные после острого витального воздействия, получавшие TCS-OX2-29 (20 мкг/20 мкл) интраназально.

Выращивание животных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции

Социальная изоляция в онтогенезе может изменять психоэмоциональный статус животных



и вызывать нарушения в нейромедиаторных системах мозга при становлении нейроэндокринных взаимодействий, что ведет в дальнейшем к стойкой модификации нейроэндокринных, иммунных и висцеральных реакций взрослого организма [22]. Пометы крыс отсаживали от матерей на 21-й день жизни в индивидуальные пластмассовые клетки размером 40×30×25 см. С 93-го дня жизни крыс брали в основной эксперимент.

В эксперименте по оценке стереотипного поведения у крыс, выросших в социальной изоляции, интактная группа так же выросла в условиях социальной изоляции, но не подвергалась никаким другим воздействиям.

Метод моделирования психической травмы

Под психической травмой понимается сильное, непродолжительное воздействие внешних отрицательных обстоятельств, приводящее к развитию негативных эмоциональных реакций типа страха, тревоги, ужаса, отчаяния и других и формированию соматических нарушений (МКБ-10). Психическую травму моделировали стрессирующим воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника [23]. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Группу крыс в количестве 20–22 животных помещали в террариум (размеры 1,2×0,7×1 м) к тигровому питону. Питон удушал и заглатывал одно из животных в присутствии остальных, которые переживали ситуацию гибели сородича. После этого крыс забирали из террариума и тестировали через 7 дней после психотравмирующего воздействия [24]. Первое введение препаратов осуществляли через 2 ч после действия стрессогена, препараты вводили 7 последовательных дней.

Тест закапывания шариков (marble test)

Этот тест предложен как модель ОКР, связанного с навязчивыми идеями и действиями [25]. В клетку размером 20×25×17 см насыпали опилки слоем 5 см, сверху равноудаленно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 минут. По истечении этого времени подсчитывали число шариков, закрытых опилками более чем на 2/3 [26, 27].

Фармакологические препараты

1. Селективный антагонист OX1R SB-408124 (N-(6,8-Difluoro-2-methyl-4-quinoliny)-N'-[4-(di-

methylamino)phenyl]urea), разведенный в 1 мг/мл изотонического раствора натрия хлорида, вводили интраназально в дозе 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю).

2. Селективный антагонист TCS-OX2-29 [(2S)-1-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-2(1H)-isoquinoliny)-3,3-dimethyl-2-[(4-pyridinylmethyl)amino]-1-butanonehydrochloride], разведенный в 1 мг/мл изотонического раствора натрия хлорида, вводили интраназально в дозе 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю).

В качестве контроля использовали введение 0,9% раствора NaCl (изотонического раствора натрия хлорида) в эквивалентных объемах.

Статистическая обработка

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение GraphPad Prizm v8. Все данные были представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Число закопанных шариков в группе интактных животных без стрессорных воздействий составило 7,0±0,8. При выращивании крыс в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции число закапываемых шариков в группе интактных животных увеличивалось до 9,4±0,8. В группе активного контроля (введение 0,9% раствора NaCl) число закопанных шариков составило 9,6±0,8. При введении OX1R SB-408124 количество закопанных шариков равнялось 10,4±0,7, а при введении TCS-OX2-29 достоверно снижалось до 4,9±0,9 ($p \leq 0,001$) (рис. 1).

После предъявления витального стрессорного воздействия число закопанных шариков в группе активного контроля (введение 0,9% раствора NaCl) достоверно увеличивалось до 13,2±2,4 ($p \leq 0,05$). При введении OX1R SB-408124 количество закопанных шариков снижалось до уровня показателей интактной группы без стрессорного воздействия — 7,9±1,2 ($p \leq 0,05$). При введении TCS-OX2-29 (20 мкг/20 мкл) интраназально количество закопанных шариков уменьшалось до уровня показателей интактной группы — 7,5±0,8 ($p \leq 0,05$) (рис. 2).

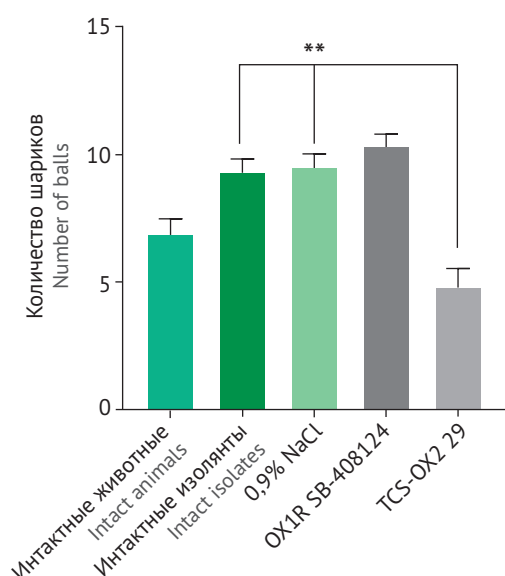


Рис. 1. Исследование влияния орексиновой системы на компульсивное поведение в тесте закапывания шариков у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции. ** $p \leq 0,001$ по сравнению с интактным контролем и с изотоническим раствором натрия хлорида

Fig. 1. Study of the effect of the orexin system on compulsive behavior in the marble test in rats raised in conditions of social isolation. ** $p \leq 0,001$ compared with control and with isotonic sodium chloride solution

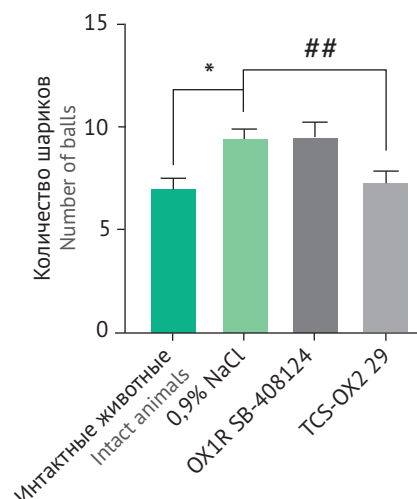


Рис. 2. Исследование влияния орексиновой системы на компульсивное поведение в тесте закапывания шариков после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс. * $p \leq 0,05$ в сравнении с интактным контролем; # $p \leq 0,05$ в сравнении с активным контролем (7 дней 0,9% раствор NaCl после стресса)

Fig. 2. Study of the effect of the orexin system on compulsive behavior in the marble test after presentation of vital stress in rats. * $p \leq 0,05$ compared with the intact control; # $p \leq 0,05$ compared with the active control (7 days 0.9% NaCl solution after stress)

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе показано, что система орексина головного мозга включается в регуляцию обсессивно-компульсивного компонента игрового поведения.

У животных, выращенных в условиях социальной изоляции (хронический стресс), введение селективного антагониста TCS-OX2-29 значительно снижало количество закопанных шариков, в то время как введение селективного антагониста OX1R SB-408124 не приводило к достоверным изменениям в количестве закопанных шариков.

После острого стрессорного воздействия (предъявления крысам питона) количество закапываемых шариков достоверно увеличивалось, что говорит об активации компульсивного компонента игрового поведения. После 7-дневного курса интраназального введения OX1R SB-408124 число закопанных шариков снижалось по сравнению с активным контролем после стрессорного воздействия. В то же время курсовое интра-

назальное введение селективного антагониста OX1R SB-408124 также вызывало уменьшение количества закопанных шариков по сравнению с активным контролем после стрессорного воздействия. Исходя из этого можно сделать вывод, что курсовое введение селективных антагонистов, как OX1R SB-408124, так и TCS-OX2-29, компенсирует стрессорное воздействие, снижая количество закопанных шариков до исходных значений.

В данном исследовании закапывание шариков позволяет оценить проявления компульсивного поведения у крыс. Тест «закапывание шариков» традиционно применяют для исследования выраженности компульсивного поведения грызунов и для скрининга антикомпульсивных препаратов [27–29]. Считается, что животные используют доступный материал подстилки, чтобы закопать нежелательные источники дискомфорта, находящиеся в домашнем окружении. Число закопанных шариков отражает выраженность стереотипного поведения животного [28]. ОКР рассматривают как состояние, характери-



зуемое появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессий), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсиями), направленным на снижение уровня тревоги [7]. Основу фармакологического лечения этого расстройства составляют антидепрессанты, анксиолитики бензодиазепинового ряда и низкие дозы нейролептиков [7, 29, 30]. Эти лекарства различаются по спектру действия и терапевтическим эффектам, а также вызывают значительное число нежелательных побочных реакций. В связи с этим актуальным остается поиск новых эффективных терапевтических средств для лечения ОКР, особенно таких, которые могли бы проявлять антикомпульсивную активность в экспериментальных моделях. Эффекты орексина и его аналогов на поведение в тесте закапывания шариков у крыс мало изучены. Используемые препараты OX1R SB-408124 и TCS-OX2-29 обладают рядом преимуществ. Благодаря своей пептидной природе доступен интраназальный путь введения, что позволяет не только уменьшить дозу вводимого вещества и быстро достичь центрального действия, но и значительно снизить возможные токсические эффекты.

Компульсивное поведение служит функциональным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической, игровой и других видов зависимости [31], в том числе пищевой [32].

В ранее проведенном исследовании нами было показано, что антагонист OXAR рецепторов орексина A OX1R SB-408124 при интраназальном курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия оказывает анксиолитическое действие и восстанавливает коммуникативную активность животных [33]. Это выражалось в изменении параметров поведения в батарее поведенческих тестов. В «приподнятом крестообразном лабиринте» OX1R SB-408124 у стрессированных крыс проявлял анксиолитические свойства, увеличивая время нахождения в светлом рукаве. В тесте открытого поля OX1R SB-408124 значимо не влиял на двигательную и эмоционально-исследовательскую активность животных. В то же время возросло число обнюхиваний и до уровня контроля снизилось число заглядываний в норки по сравнению со стрессированными крысами, получавшими 7 дней 0,9% раствор NaCl после стрессорного воздействия. В тесте «чужак-резидент» у стрессированных животных OX1R

SB-408124 восстанавливал подавленную коммуникативную активность [33].

При интраназальном курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия OX1R SB-408124 также оказывает анксиолитическое действие и активизирует зоосоциальную коммуникативную активность животных вследствие переживания гибели партнера [33].

В нашей работе также отмечено, что при введении антагониста орексина OX1R SB-408124 уменьшается число закопанных шариков в сравнении с группой животных, которым интраназально в течение 7 дней вводили 0,9% раствор NaCl после предъявления витального стрессорного воздействия. Таким образом, снижение тревожности при курсовом введении OX1R SB-408124 сопровождается уменьшением числа закопанных шариков, при этом растормаживается коммуникативная активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Орексиновая система является важным компонентом реакции на острые и хронические виды стресса, которая опосредуется, по-видимому, через систему CRH головного мозга. Антагонисты рецепторов орексина могут потенциально рассматриваться как корректоры вызванных стрессом тревожных расстройств обсессивно-компульсивного характера. Также их можно считать корректорами эмоционального поведения, мотивационных девиаций и нарушений когнитивной сферы. Интраназальное введение антагонистов рецепторов орексина в клинической практике позволит применять малые дозы веществ и благодаря этому снижать их возможные токсические эффекты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.А. Шамаева, Д.Р. Садыкова, Э.Б. Орлова, А.Д. Сергеева — проведение экспериментальной части, анализ данных, написание статьи; С.С. Пюрвеев, Н.Д. Надбитова — анализ данных, разработка общей концепции исследования.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях). Дизайн исследования, протоколы каждого экспериментального наблюдения, выбор фармакологических субстанций и индивидуальные карты наблюдения за лабораторным животным, а также метод эвтаназии одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ ИЭМ.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. S.A. Shamaeva, D.R. Sadykova, E.B. Orlova, A.D. Sergeeva performed the experimental work, analyzed the data, and wrote the manuscript; S.S. Pyuveev and N.D. Nadbitova analyzed the data and developed the overall research concept.

All authors significantly contributed to the development of the research concept, execution of the study, and preparation of the manuscript. They have read and approved the final version prior to publication.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interest, either financial or non-financial, related to this publication.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes). The overall study design, protocols for each experimental observation, selection of pharmacological substances, individual monitoring forms for laboratory animals, as well as the euthanasia method, were approved by the local ethical committee of the Institute of Experimental Medicine.

ЛИТЕРАТУРА

- Егоров А.Ю., Солдаткин В.А. Интернет-зависимость: клиничко-диагностические маркеры и подходы к терапии. М.: Русайнс; 2024. URL: <https://book.ru/book/953632> (дата обращения: 08.12.2025).
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR): official website. American Psychiatric Association. URL: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm> (дата обращения: 08.12.2025).
- H2 Gambling Capital. Global Gambling Industry Generates \$536bn in 2023 with H2 Expecting 7% Growth Expected in 2024. URL: <https://h2gc.com/news/general/global-gambling-industry-generates-536bn-in-2023-with-7-growth-expected-in-2024> (дата обращения: 08.12.2025).
- Karlsson A., Håkansson A. Gambling disorder, increased mortality, suicidality, and associated comorbidity: A longitudinal nationwide register study. *Journal of behavioral addictions*. 2018;7(4):1091–1099. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.112>.
- Iancu I., Lowengrub K., Dombinsky Y. et al. Pathological gambling: An update on neuropathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2008;22(2):123–138. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822020-00004>.
- Blanco C., Hasin D.S., Petry N. et al. Sex differences in subclinical and DSM-IV pathological gambling: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*. 2006;36(7):943–953. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007410>.
- Veale D., Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ*. 2014;348:g2183. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2183>.
- Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S. et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(50):11439–11448. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3459-04.2004>.
- Sakurai T. Reverse pharmacology of orexin: From an orphan GPCR to integrative physiology. *Regulatory Peptides*. 2005;126(1-2):3–10. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.08.018>.
- Peyron C., Tighe D.K., Van Den Pol A.N. et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *The Journal of Neuroscience*. 1998;18(23):9996–10015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-23-09996.1998>.
- Boutrel B., de Lecea L. Addiction and arousal: the hypocretin connection. *Physiology and Behavior*. 2008;93(4-5):947–951. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.016>.
- Beuckmann C.T., Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation. *Journal of Molecular Medicine*. 2002;80(6):329–342. <https://doi.org/10.1007/s00109-002-0322-x>.
- Matsuki T., Sakurai T. Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology. *Results Probl Cell Differ*. 2008;46:27–55. https://doi.org/10.1007/400_2007_047.
- Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрхимия цикла «бодрствование–сон». М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011.
- De Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms. *Prog Brain Res*. 2012;198:234–248. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59489-1.00003-3>.



16. Arendt D.H., Hassell J., Li H. et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;40:17–26. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.10.010>.
17. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д. и др. Влияние анторекса, нового антагониста рецепторов орексина, на компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2024;22(1):67–73. <https://doi.org/10.17816/RCF22167-73>.
18. Stricker-Krongrad A., Beck B. Modulation of hypothalamic hypocretin/orexin mRNA expression by glucocorticoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002;296(1):129–133. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00857-7](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00857-7).
19. Ida T., Nakahara K., Murakami T., Hanada R., Nakazato M., Murakami N. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;270(1):318–323. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2418>.
20. Tissen I.Y., Vinogradov P.M., Khokhlov P.P. et al. P1.G.061 orexin receptor type 1 (OX1R) are involved in the formation and reinstatement of conditioned place preference. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(2):269–270. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(15\)30300-0](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(15)30300-0).
21. Петелин Д., Аведисова А., Зайцев О. и др. Ведение пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством: фокус на новые данные. *Современная Терапия Психических Расстройств*. 2025;(3):63–71. <https://doi.org/10.48612/psyph/ed2u-u3gu-gt4g>.
22. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В., Стрельцов В.Ф. Поведенческие эффекты кортиколиберина и его аналогов, вводимых в желудочки мозга крыс. *Медицинский академический журнал*. 2005;5(3):59–67. EDN: VLHVOZ.
23. Kayaba Y., Nakamura A., Kasuya Y. et al. Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol*. 2003;285(3):581–593. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00671.2002>.
24. Цикун С.Г., Ключева Н.Н., Кусов А.Г. и др. Изменение липидного спектра сыворотки крови и печени крыс, вызванное тяжелой психогенной травмой. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;141(5):575–578. EDN: HTPYLD.
25. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалины у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011;97(2):180–188. EDN: NUWRTX.
26. Kalinina T., Kudryashova N., Naplekova P., Kudrin V.S. Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites in mouse brain. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24:288. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(14\)70455-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(14)70455-9).
27. Naumenko V.S., Bazovkina D.V., Semenova A.A. et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *Journal of Neuroscience Research*. 2013;91(12):1628–1638. <https://doi.org/10.1002/jnr.23286>.
28. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д. и др. Влияние фенамина на поведенческие компоненты обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения в тесте закапывания шариков у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(3):46–52. EDN: WWUKGT. <https://doi.org/10.17816/RCF14346-52>.
29. Declodt E.H., Stein D.J. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:233–242. <https://doi.org/10.2147/NDT.S3149>.
30. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(S 01):S32–S41. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216356>.
31. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс. *Вопросы наркологии*. 2020;4(187):24–44. https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_4_24.
32. Geliebter A., Marci E.G., Sami A.H. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge eating disorder. *J Nutr*. 2005;135(5):1326–1330. <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.1326>.
33. Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А. и др. Возможное участие OX1R рецепторов орексина А в компульсивном поведении и поддержании уровня тревожности после витального стресса у крыс. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018;17(1):10–18.

REFERENCES

1. Egorov A.Yu., Soldatkin V.A. Internet addiction: clinical and diagnostic markers and approaches to therapy. Moscow: Rusains; 2024. (In Russ.). URL: <https://book.ru/book/953632> (accessed: 08.12.2025).
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR): official website. American Psychiatric Association. URL: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm> (accessed: 08.12.2025).
3. H2 Gambling Capital. Global Gambling Industry Generates \$536bn in 2023 with H2 Expecting 7% Growth Expected in 2024. URL: <https://h2gc.com/news/general/global-gambling-industry-generates-536bn-in-2023-with-7-growth-expected-in-2024> (accessed: 08.12.2025).
4. Karlsson A., Håkansson A. Gambling disorder, increased mortality, suicidality, and associated comorbidity: A longitudinal nationwide register study. *Journal of Behavioral Addictions*. 2018;7(4):1091–1099. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.112>.



5. Iancu I., Lowengrub K., Dombinsky Y. et al. Pathological gambling: An update on neuropathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2008;22(2):123–138. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822020-00004>.
6. Blanco C., Hasin D.S., Petry N. et al. Sex differences in sub-clinical and DSM-IV pathological gambling: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*. 2006;36(7):943–953. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007410>.
7. Veale D., Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ*. 2014;348:g2183. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2183>.
8. Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S. et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(50):11439–11448. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3459-04.2004>.
9. Sakurai T. Reverse pharmacology of orexin: From an orphan GPCR to integrative physiology. *Regulatory Peptides*. 2005;126(1-2):3–10. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.08.018>.
10. Peyron C., Tighe D.K., Van Den Pol A.N. et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *The Journal of Neuroscience*. 1998;18(23):9996–10015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-23-09996.1998>.
11. Boutrel B., de Lecea L. Addiction and arousal: the hypocretin connection. *Physiology and Behavior*. 2008;93(4-5):947–951. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.016>.
12. Beuckmann C.T., Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2002;80(6):329–342. <https://doi.org/10.1007/s00109-002-0322-x>.
13. Matsuki T., Sakurai T. Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology. *Results Probl Cell Differ*. 2008;46:27–55. https://doi.org/10.1007/400_2007_047.
14. Kovalson V.M. Fundamentals of somnology. Physiology and neurochemistry of the “wakefulness-sleep” cycle. Moscow: BINOM. Laboratoriyaznaniy; 2011. (In Russ.).
15. De Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms. *Prog Brain Res*. 2012;198:234–248. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59489-1.00003-3>.
16. Arendt D.H., Hassell J., Li H. et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;40:17–26. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.10.010>.
17. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D. et al. Effect of Antorex, a new orexin receptor antagonist, on compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(1):67–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF22167-73>.
18. Stricker-Krongrad A., Beck B. Modulation of hypothalamic hypocretin/orexin mRNA expression by glucocorticoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002;296(1):129–133. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00857-7](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00857-7).
19. Ida T., Nakahara K., Murakami T., Hanada R., Nakazato M., Murakami N. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;270(1):318–323. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2418>.
20. Tissen I.Y., Vinogradov P.M., Khokhlov P.P. et al. P1.G.061 orexin receptor type 1 (OX1R) are involved in the formation and reinstatement of conditioned place preference. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(2):269–270. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(15\)30300-0](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(15)30300-0).
21. Petelin D., Avedisova A., Zaitsev O. et al. Management of patients with obsessive-compulsive disorder: focus on new data. *Modern Therapy of Mental Disorders*. 2025;3:63–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.48612/psyph/ed2u-u3gu-gt4g>.
22. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Rusanovsky V.V., Streltsov V.F. Behavioral effects of corticotropin-releasing hormone and its analogues administered into the cerebral ventricles of rats. *Medical Academic Journal*. 2005;5(3):59–67. (In Russ.). EDN: VLHVOZ.
23. Kayaba Y., Nakamura A., Kasuya Y. et al. Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *American Journal of Physiology. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(3):581–593. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00671.2002>.
24. Tsikunov S.G., Klyueva N.N., Kusov A.G. et al. Changes in the lipid spectrum of blood serum and liver of rats caused by severe psychogenic trauma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;141(5):575–578. (In Russ.). EDN: HTPYLD.
25. Shabanov P.D., Lebedev A.A. Inhibition of self-stimulation of the lateral hypothalamus by opiates and opioids administered into the central nucleus of the amygdala in rats. *Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov*. 2011;97(2):180–188. (In Russ.). EDN: NUWRXT.
26. Kalinina T., Kudryashova N., Naplekova P., Kudrin V.S. Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites in mouse brain. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24:288. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(14\)70455-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(14)70455-9).
27. Naumenko V.S., Bazovkina D.V., Semenova A.A. et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *Journal of Neuroscience Research*. 2013;91(12):1628–1638. <https://doi.org/10.1002/jnr.23286>.
28. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Yakushina N.D. et al. The effect of phenamine on the behavioral components of obsessive-compulsive and addictive gambling behavior in the marble burying test in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(3):46–52. (In Russ.). EDN: WWUKGT. <https://doi.org/10.17816/RCF14346-52>.



29. Declodet E.H., Stein D.J. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010;6:233–242. <https://doi.org/10.2147/NDT.S3149>.
30. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(S 01):S32–S41. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216356>.
31. Shabanov P.D., Yakushina N.D., Lebedev A.A. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Drug addiction issues*. 2020;4(187):24–44. (In Russ.). https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_4_24.
32. Geliebter A., Marci E.G., Sami A.H. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge eating disorder. *J Nutr*. 2005; 135(5):1326–1330. <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.1326>.
33. Yakushina N.D., Tissen I.Y., Lebedev A.A. et al. Possible involvement of OX1R orexin A receptors in compulsive behavior and maintenance of anxiety levels after vital stress in rats. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2018;17(1):10–18. (In Russ.).

Об авторах

*** София Александровна Шамаева** — младший научный сотрудник, отдел фармакологии им. С.В. Аничкова. E-mail: shamaevasofy@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0584-4386>; SPIN: 7778-5746

Диана Руслановна Садыкова — студент 4-го курса, Институт экспериментальной медицины; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: diana.sadykova.08@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7224-5185>; SPIN: 9117-2353

Элина Борисовна Орлова — студент 4-го курса, Институт экспериментальной медицины; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: elina.orlova.b@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-1115-6367>

Алина Дмитриевна Сергеева — студент 4-го курса, Институт экспериментальной медицины; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: alinad.sergeyeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-0490-9516>

Сарнг Саналович Пюрвеев — к.м.н., научный сотрудник, отдел фармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Наталья Дмитриевна Надбитова — к.м.н., старший научный сотрудник, отдел фармакологии им. С.В. Аничкова. E-mail: natali_805@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2957-226X>; SPIN: 4153-1270

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author

Authors' info

*** Sofia A. Shamaeva** — Junior Researcher, S.V. Anichkov Department of Pharmacology. E-mail: shamaevasofy@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0584-4386>; SPIN: 7778-5746

Diana R. Sadykova — 4th year Student, Institute of Experimental Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: diana.sadykova.08@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7224-5185>; SPIN: 9117-2353

Elina B. Orlova — 4th year Student, Institute of Experimental Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: elina.orlova.b@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-1115-6367>

Alina D. Sergeeva — 4th year Student, Institute of Experimental Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: alinad.sergeyeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-0490-9516>

Sarng S. Pyurveev — Cand. Sci. (Med.), Researcher, S.V. Anichkov Department of Pharmacology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Natalia D. Nadbitova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, S.V. Anichkov Department of Pharmacology. E-mail: natali_805@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2957-226X>; SPIN: 4153-1270



Обзор

УДК 612.821

© CC BY 4.0

Нейролептики как основа лечения психических расстройств (к 75-летию открытия хлорпромазина)

Петр Дмитриевич Шабанов, Андрей Иванович Морозов

Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12,
Российская Федерация

Для цитирования: Шабанов П.Д., Морозов А.И. Нейролептики как основа лечения психических расстройств (к 75-летию открытия хлорпромазина). *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):59–75.

Поступила: 26.12.2025

Одобрена: 10.02.2026

Принята к печати: 28.03.2026

РЕЗЮМЕ. Актуальность. Нейролептики, или антипсихотические средства, с момента их открытия (1952) и до настоящего времени рассматривают как основу лечения психических больных. **Целью** работы был обзор публикаций по эволюции разработки и изучения нейролептиков (антипсихотиков) с 1952 г. **Методы.** Проанализирована литература с использованием международных баз данных Scopus, Web of Science, PubMed. **Результаты.** Описаны основные исторические события, приведшие к открытию хлорпромазина, атипичных нейролептиков, антипсихотиков недофаминергического действия; дофаминовая концепция шизофрении А. Карлссона (1983) и создание антидофаминовых нейролептиков. Рассмотрены классификация, основные группы и фармакологические свойства антипсихотических средств. Большое внимание уделено разработке пролонгированных форм нейролептиков, а также новым лекарственным формам (назальный спрей, ингаляции, подкожные инъекции). **Заключение.** За сравнительно небольшой исторический период времени была изучена фармакология нейролептиков, их механизмы действия, границы и показания для применения, а также побочные эффекты такой терапии. Однако с открытием новых антипсихотиков с отличающимся механизмом действия возникла потребность в некотором пересмотре и переосмыслении их создания и применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотические средства, хлорпромазин, клозапин, атипичные нейролептики, механизм действия

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2025-0020 на 2025–2027 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Автор для корреспонденции: Петр Дмитриевич Шабанов. E-mail: pdshabanov@mail.ru

© Шабанов П.Д., Морозов А.И., 2026



Review

Antipsychotics as the mainstay of treatment for psychiatric disorders (on the 75th anniversary of the discovery of chlorpromazine)

Petr D. Shabanov, Andrey I. Morozov

Institute of Experimental Medicine, 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

For citation: Shabanov P.D., Morozov A.I. Antipsychotics as the Mainstay of Treatment for Psychiatric Disorders (on the 75th Anniversary of the Discovery of Chlorpromazine). *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):59–75. (In Russ.).

Received: 26.12.2025

Revised: 10.02.2026

Accepted: 28.03.2026

ABSTRACT. Background. Antipsychotics, or neuroleptics, have been considered the mainstay of treatment for mental illnesses since their discovery in 1952. The **aim** of this study was to review publications on the evolution of the development and study of antipsychotics since 1952. **Methods.** Literature review using the international databases Scopus, Web of Science, and PubMed. **Results.** The article describes the key historical events leading to the discovery of chlorpromazine, atypical antipsychotics, and nondopaminergic antipsychotics. This article analyzes A. Carlsson's (1983) dopamine concept of schizophrenia and the development of antidopamine neuroleptics. The classification, main groups, and pharmacological properties of antipsychotic drugs are considered. Particular attention is given to the development of extended-release forms of neuroleptics, as well as new dosage forms (nasal spray, inhalation, subcutaneous injection). **Conclusion.** Over a relatively short historical period, the pharmacology of neuroleptics, their mechanisms of action, the limits and indications for use, and the side effects of such therapy have been studied. However, with the discovery of new antipsychotics with different mechanisms of action, a need has arisen for some revision and rethinking of their development and use.

KEYWORDS: antipsychotics, chlorpromazine, clozapine, atypical neuroleptics, mechanism of action

Funding. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation FGWG-2025-0020 for 2025–2027. “Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders with the aim of creating new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

Corresponding author: Petr D. Shabanov. E-mail: pdshabanov@mail.ru

© Shabanov P.D., Morozov A.I., 2026



ПРЕДПОСЫЛКИ ПОЯВЛЕНИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Нейролептики, или антипсихотические средства, с момента их открытия и до настоящего времени рассматривают как основу лечения психиатрических пациентов [1, 2]. До 1950 г. фармакологические методы лечения психических больных были достаточно грубыми, неспецифичными и, главное, малоэффективными [3, 4]. Открытие хлорпромазина в 1952 г. принципиально изменило и сам процесс лечения, и методологию терапии психических больных. Основное, что наметилось с открытием хлорпромазина, это перспектива лечения таких в то время малокурабельных пациентов, особенно с шизофренией. Возможности фармакотерапии пациентов с депрессией существенно расширились с открытием антидепрессантов (1956). Однако, несмотря на первые успехи в фармакотерапии психиатрических больных, ожидания прогресса в этой области не совсем оправдались: создание новых антипсихотиков, в частности атипичных (клозапин), и большого спектра антидепрессантов в целом не решило задачу высокоэффективного лечения пациентов психиатрического профиля. Тем не менее успехи в этой области несомненны: открыты механизмы действия большинства психотропных веществ, что позволило сформулировать концепции патогенеза таких психических заболеваний, как шизофрения, депрессивные расстройства, маниакально-депрессивный психоз (бициклическое расстройство), разнообразных фобий, навязчивостей, страхов и тревог [5, 6].

Безусловно, появлению и широкому распространению психотропных средств предшествовало и способствовало введение новых нозологических представлений в области психиатрии. Прежде всего надо указать на прогрессивные для своего времени взгляды немецкой школы психиатров и выделение *dementia praecox* Эмилем Крепелином (1893) и «шизофрении» Эйгеном Блейлером (1908) как отдельной нозологии вместо «расщепления сознания», пришедшего как наследие из глубины веков, с античных времен [7]. Эти трансформации во взглядах на болезнь способствовали внедрению и новых методов лечения, таких как инсулиновые гипогликемические комы, предложенные в 1920-х гг. австралийским психиатром Манфредом Сакелем [8], судорожная терапия кардиазолом (в СССР коразол), активно применявшаяся с 1930-х гг. благодаря исследованиям венгерского психиатра Ладисласа Медуны,

и позже электросудорожная терапия (ЭСТ), введенная в те же годы итальянскими психиатрами Уго Черлетти и Лючио Бини [9, 10]. Развивалась и психирургия. В 1935 г. португальский невролог Антониу Эгаш Мониш (1874–1955) применил нейрохирургический прием разрушения (пересечения) нервных связей лобной коры с другими структурами мозга при ажитированном состоянии, что вошло в арсенал лечебных приемов как лейкотомия (лоботомия). Лоботомия как лечебный прием распространилась весьма широко, несмотря на катастрофические последствия процедуры в виде формирования тяжелого апатического или апатоабулического синдрома. Более того, несмотря на малофизиологичность такой процедуры, А. Мониш за свое открытие был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1949 г. [11].

ОТКРЫТИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Перечисленные процедуры разрабатывались и внедрялись в психиатрию как передовые, но они не решали основной задачи — устранения болезненных симптомов при сохранении структуры личности больного. И такая попытка была сделана во Франции в начале 1950-х гг. Французский военно-морской хирург Анри Лобари, служивший в Северной Африке, в своей деятельности начал использовать прометазин (promethazine), м-холинолитик и антигистаминное средство, фармацевтический продукт известного французского концерна «Рон-Пуленк», с целью оказания антигистаминного действия [12]. Как человек творческий, он не остановился на достигнутом и стал применять «литический коктейль» на основе прометазина для профилактики и лечения шока, предупреждения стресса и снятия тревоги во время и после хирургических манипуляций. Открытию и внедрению прометазина в клиническую практику предшествовали довольно длительные мероприятия. Прототипом соединения стали продукты, выделенные из коры хинного дерева, которые традиционно использовали для лечения малярии. Основной алкалоид коры хинного дерева хинин широко применяли и применяют до сих пор в качестве антималярийного средства. Известно, что лечебное действие хинина проявляется в узком диапазоне доз и сам хинин характеризуется выраженными нежелательными эффектами, в больших дозах представляющими угрозу жизни. В поисках синтетических аналогов хинина, более активных и лучше переносимых, штатный химик концерна



«Рон-Пуленк» Поль Шарпантье синтезировал ряд производных фенотиазина, которые, как оказалось, обладали антипротозойными свойствами, а некоторые из них и антигистаминной активностью [13]. Одним из них был прометазин, использованный А. Лабори. Сотрудничая с «Рон-Пуленк», А. Лабори исследовал и соединение 4560-RP (впоследствии названное хлорпромазином) из группы производных промазина, добавив его в свой «литический коктейль» [14, 15]. Неожиданно он нашел, что данное соединение вызывает релаксацию и подавление эмоций без изменения сознания. Это стало достоянием научной общественности Франции, и вскоре, заинтересовавшись, два психиатра — Жан Делей и Пьер Деникер из госпиталя Святой Анны в Париже решили применить хлорпромазин у психически больных [16]. Первым пациентом стал 57-летний рабочий с маниакальным возбуждением, лечение которого хлорпромазином в течение 3 недель полностью купировало симптомы психического возбуждения [17]. Этим психиатрам (Ж. Делею и П. Деникеру) и принадлежит термин «нейролептики» (поддерживающие нервную систему), по сути открывший эру психотропных средств и психофармакологии.

Нужно отметить, что и до появления хлорпромазина (в СССР воспроизведен в 1960 г. и выпускается под названием «аминазин») в психиатрии использовали некоторые средства, обладающие психотропной активностью. В частности, речь идет о продуктах из *Rauwolfia serpentina* (раувольфии змеевидной), травы из индийской аюрведической практики, которую используют в медицине благодаря ее транквилизирующим свойствам. Из раувольфии в начале 1950-х гг. был выделен активный алкалоид резерпин (1952), который несколько лет спустя стал активно применяться в психиатрии как антипсихотическое средство [18].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения антипсихотические средства или нейролептики рассматривают как лекарственные препараты, устраняющие болезненные расстройства восприятия (галлюцинации, иллюзии), мышления (бред), волевой и эмоциональной сферы (страх, возбуждение, агрессивность). Они являются основой психофармакологического лечения большинства психических больных. Нейролептики классифицируют по химическому строению и по клини-

ческому использованию [19]. Рабочие классификации антипсихотических препаратов, принятые в РФ [20], представлены в табл. 1.

СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Нейролептики оказывают несколько видов характерной фармакологической активности [6].

1. Нейролептический эффект — проявляется вялостью, апатией, психической заторможенностью, сонливостью, ослаблением побуждений, инициативы, потерей интереса к окружающему, резкой двигательной заторможенностью, устранением психомоторного возбуждения.

2. Антипсихотический эффект — проявляется устранением стойких изменений личности и асоциальности черт поведения, галлюцинаций, бреда, усилением (растормаживанием) побуждений и инициативы, интереса к окружающему, экстрапирамидными двигательными расстройствами по типу паркинсонизма, нарастающими по ходу терапии. Долгое время считалось, что экстрапирамидные нарушения — атрибутивный (обязательный) признак действия нейролептиков, но с появлением атипичных нейролептиков (клозапин и др.) стало ясно, что этот симптомокомплекс относится к побочным эффектам этой группы соединений.

3. Вегетотропный эффект — проявляется угнетением разнообразных вегетативных реакций, включая противорвотное и противоикотное действие, гипотермию, снижение артериального давления вплоть до коллапса, устранение пилороспазма. Этот эффект крайне востребован в ургентной терапии, например, для купирования гипертонического криза, когда добавление 0,25–0,3 мл хлорпромазина (аминазина), нейролептика с выраженными α -адренолитическими свойствами, в литическую антигипертензивную смесь приводит к мягкому снижению повышенного давления.

4. Миорелаксирующий эффект — проявляется снижением мышечного тонуса и моторной активности. Эффект востребован в хирургической практике.

5. Потенцирующий эффект, то есть способность потенцировать (усиливать) действие средств для наркоза, анальгетиков, снотворных, что используют для премедикации и проведения оперативных вмешательств. Эта способность нейролептиков описана А. Лобари в 1952 г. на основании применения им «литических



Таблица 1

Классификация нейролептиков (антипсихотических средств) [20]

Table 1

Classification of neuroleptics (antipsychotic drugs) [20]

Фармакологическая группа Pharmacological group	Подгруппа лекарственных препаратов Subgroup of medicinal products	Основные представители Main representatives
По химической структуре By chemical structure		
Производные фенотиазина Phenothiazine derivatives	С алифатическим радикалом With an aliphatic radical	Хлорпромазин (Аминазин). Левомепромазин (Тизерцин). Алимемазин (Тералиджен). Промазин (Пропазин) Chlorpromazine (Aminazine). Levomepromazine (Tizercin). Alimemazine (Teralidzhen). Promazine (Propazine)
	С пиперазиновым радикалом With a piperazine radical	Перфеназин (Этаперазин). Трифлуоперазин (Трифтазин). Тиопроперазин (Мажептил). Флуфеназин (Модитен депо) Perphenazine (Etaperazine). Trifluoperazine (Triftazin). Thiopropazine (Mazheptyl). Fluphenazine (Moditen Depot)
	С пиперидиновым радикалом With a piperidine radical	Перициазин (Неулептил). Тиоридазин (Тиорил, Сонапакс). Пипотиазин (Пипортил) Periciazine (Neuleptil). Thioridazine (Thioril, Sonapax). Pipothiazine (Piportil)
Производные бутирофенона Butyrophenone derivatives		Галоперидол (Сенорм). Дроперидол Haloperidol (Senorm). Droperidol
Производные дифенилбутилпиперидина Diphenylbutylpiperidine derivatives		Пимозид (Орап). Флуспирилен (Имап). Пенфлуридол (Семап) Pimozide (Orap). Fluspirilene (Imap). Penfluridol (Semap)
Производные тиоксанта Thioxanthene derivatives		Зуклопентиксол (Клопиксол). Флупентиксол (Флюанксол). Хлорпротиксен (Трускал) Zuclopenthixol (Clopixol). Flupenthixol (Fluanxol). Chlorprothixene (Truskal)
Производные индола Indole derivatives		Зипрасидон (Зелдокс). Луразидон (Латуда). Сертиндол (Сердолект) Ziprasidone (Zeldox). Lurasidone (Latuda). Sertindole (Serdolect)
Диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines		Кветиапин (Сервитель). Клозапин (Азалептин). Оланзапин (Зипрекса) Quetiapine (Servitel). Clozapine (Azaleptine). Olanzapine (Zyprexa)



Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Фармакологическая группа Pharmacological group	Подгруппа лекарственных препаратов Subgroup of medicinal products	Основные представители Main representatives
Производные бензамида Benzamide derivatives		Сульпирид (Эглонил). Тиаприд (Тиапридал). Амисульприд (Солиан) Sulpiride (Eglonil). Tiapride (Tiapridal). Amisulpride (Solian)
Другие Other		Рisperидон (Рисполепт). Арипипразол (Арипризол). Карипразин (Реагила). Палиперидон (Тревикта) Risperidone (Rispolept). Aripiprazole (Aripriazole). Cariprazine (Reagila). Paliperidone (Trevikta)
Клиническая классификация Clinical classification		
Седативные нейролептики Sedative neuroleptics		Дроперидол. Хлорпромазин (Аминазин). Левомепромазин (Тизерцин). Клозапин (Азалептин). Хлорпрохисен (Трускал). Перициазин (Неулептин). Алимемазин (Тералиджен) Droperidol. Chlorpromazine (Aminazine). Levomepromazine (Tizercin). Clozapine (Azaleptine). Chlorprothixene (Truskal). Periciazine (Neuleptil). Alimemazine (Teraligen)
Антипсихотические нейролептики Antipsychotic neuroleptics		Тиопроперазин (Мажептил). Пипотиазин (Пипортит). Трифлуперидол (Триседил). Галоперидол. Флуфеназин (Модитен депо). Трифтазин (Трифлуперазин). Перфеназин (Этаперазин) Thiopropazine (Mazheptyl). Pipothiazine (Piportil). Trifluoperidol (Trisedyl). Haloperidol. Fluphenazine (Moditen Depot). Triftazin (Trifluoperazine). Perphenazine (Etaparazine)

Примечание. Препараты расположены по мере убывания выраженности их основного эффекта.

Note. The drugs are arranged in descending order of severity of their main effect.

коктейлей», в состав которых входили прометазин и хлорпромазин.

Любопытно отметить, что четыре (1, 3, 4, 5-е) из пяти свойств нейролептиков проявляются сразу после введения, а антипсихотический эффект возникает, как правило, отсроченно, иногда через дни, недели и даже месяцы от начала лечения.

В целом в основе нейролептического действия нейролептиков лежат блокада α -адренорецепторов, М-холинорецепторов и рецепторов гистамина. Антипсихотический эффект обусловлен блокадой рецепторов дофамина и серотонина. Вегетотропное действие препаратов связано с обоими видами воздействия нейролептиков



на вышеуказанные типы рецепторов: если это снижение артериального давления, речь идет об α -адреноблокирующем действии, если противорвотное — о дофаминолитическом действии, если о снятии пилороспазма — о М-холинолитической активности [21]. Кроме того, в основе клинического деления нейролептиков на седативные и антипсихотические лежит выраженность седативного либо антипсихотического эффекта [6, 22]. Такое деление весьма важно для нужд практического здравоохранения, поскольку психотические расстройства могут протекать как в форме психомоторного возбуждения, так и в форме подавленности. В первом случае психоз, сопровождающийся общим возбуждением, беспокойством, агрессивностью (например, при шизофрении, маниакальном возбуждении, острых алкогольных психозах), требует назначения нейролептиков из группы седативных. Если же у пациента отмечаются галлюцинации, бред, социальные нарушения поведения, целесообразно назначение антипсихотических нейролептиков. К этой группе можно отнести и атипичные нейролептики (клозапин, сульпирид, пимозид, тиоридазин), у которых сохраняется высокая антипсихотическая активность при умеренном депрессантном влиянии на функции центральной нервной системы. После их приема у больных снижается выраженность симптомов тревоги, страха, улучшается настроение, контакт с другими людьми. Используют нейролептики с растормаживающим, стимулирующим действием у пациентов с вялотекущей шизофренией, при апато-абулическом синдроме, кататонических состояниях [23]. В фармакогенетических исследованиях показано [24], что многие антипсихотические эффекты связаны с генами семейства *DRD*, относящимися к дофаминергической системе мозга.

ДОФАМИНОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

В конце 1950-х гг. шведский фармаколог Арвид Карлссон нашел, что резерпин может вызывать застывание (*stiffness*) и замедление в движениях в качестве побочных эффектов, которые устранялись L-ДОФА (диоксифенилаланином), предшественником синтеза дофамина. Это указывало на участие дофамина как медиатора в эффектах резерпина и подтолкнуло к активным исследованиям данного амина как нейротрансммиттера. К середине 1970-х гг. было четко установлено, что в механизме действия нейролеп-

тиков как антипсихотических средств при шизофрении участвует дофамин, точнее блокада его рецепторов второго типа — D_2 -рецепторов. Первоначально это было сделано в опытах *in vitro* [25, 26], затем *in vivo* [27]. В последнем случае было доказано, что терапевтическое окно в действии нейролептиков достигается в пределах блокады D_2 -рецепторов дофамина на 60–80%, в противном случае их действие неэффективно (меньшие дозы) или же развиваются выраженные нежелательные эффекты — экстрапирамидные расстройства в виде лекарственного паркинсонизма и гиперпролактинемии (большие дозы). В процессе накопления экспериментальных и клинических данных с использованием нейролептиков стало очевидно, что в основе их антипсихотического действия при шизофрении лежит не только блокада D_2 -рецепторов, но, по-видимому, значимая дегенерация в системе дофамина, то есть соотношение пре- и постсинаптических механизмов. С использованием позитронной эмиссионной томографии было доказано, что значимым механизмом действия нейролептиков является также их влияние на синтез дофамина и его высвобождение в ряде структур головного мозга (нигростриатная система), что в целом коррелировало с антигаллюцинаторным эффектом нейролептиков. Более того, у нелеченых больных шизофренией уровень пресинаптического дофамина был выше, чем у пациентов, получавших нейролептики, при этом после их назначения снижалась чувствительность постсинаптических рецепторов дофамина [28]. К концу XX столетия сформировались устойчивые представления, что положительные симптомы при шизофрении (главным образом психопродукция в виде галлюцинаций и бреда) обусловлены гиперфункционированием дофаминергической системы преимущественно в стриатуме, а действие нейролептиков связано с подавлением этой гиперфункции за счет блокады D_2 -рецепторов дофамина [22, 29].

В настоящее время основными объектами воздействия психотропных средств депримирующей направленности являются лимбическая система мозга, гиппокамп, гипоталамус, ретикулярная формация ствола. Нейрохимически у нейролептиков можно выделить несколько направлений активности [6, 23]:

- 1) блокада постсинаптических рецепторов дофамина, α -адренорецепторов, М-холинорецепторов, H_1 -рецепторов гистамина в головном мозге и на периферии;



- 2) торможение высвобождения медиаторов в синаптическую щель и активного захвата их пресинаптическим окончанием, активация ферментов катаболизма нейротрансмиттеров (моноаминоксидаза, катехол-О-метилтрансфераза, ацетилхолинэстераза);
- 3) активация обмена медиаторов за счет усиления ключевых ферментов их синтеза (тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы, холинацетилазы) при блокированных постсинаптических рецепторах;
- 4) повышение чувствительности постсинаптических рецепторов к действию медиатора (дофамин и др.) за счет длительной блокады его рецепторов.

АЛЬТЕРНАТИВЫ КЛАССИЧЕСКИМ НЕЙРОЛЕПТИКАМ

Изучение антигистаминных соединений в начале 1950-х гг. позволило открыть еще один антипсихотический препарат — имипрамин, который проявлял преимущественно антидепрессантные свойства. Используя сходство с молекулой имипрамина, в швейцарской фирме Wander AG в 1958 г. был синтезирован клозапин, первый атипичный нейролептик [30]. В отличие от классических нейролептиков, клозапин (в РФ выпускается под названием «Азалептин») лишь в небольшой части случаев (3–4%) вызывал характерные для классических нейролептиков экстрапирамидные расстройства [31]. Это способствовало успешному его клиническому продвижению вплоть до 1975 г., когда у клозапина был выявлен серьезный нежелательный эффект в виде агранулоцитоза [32]. В дальнейшем в специальных исследованиях было показано [33, 34], что клозапин не может заменить хлорпромазин как основной антипсихотический препарат, особенно при резистентных формах шизофрении.

При изучении механизма действия клозапина обнаружено, что в отличие от хлорпромазина и других классических нейролептиков клозапин имеет низкое сродство к D_2 -рецепторам дофамина [35]. В то же время клозапин характеризовался широким профилем взаимодействия с другими рецепторными системами: он проявлял высокое сродство к серотониновым (5-HT_{2A} подтип) рецепторам, блокировал все подтипы (M_1 – M_5) мускариновых холинорецепторов и H_1 -рецепторов гистамина, а также α_1 - и α_2 -адренорецепторов. Его активный метаболит дезметилклозапин проявлял свойства полного агониста M_1 -рецепторов

ацетилхолина, что дало новое направление в создании антипсихотиков [36, 37].

Экспериментальные и клинические исследования клозапина, его механизмов действия и особенностей применения позволили в 1990-х гг. распространиться мнению, что клозапин и его аналоги по фармакологической активности (рисперидон, оланзапин, кветиапин) относятся ко второму поколению антипсихотических средств — атипичных нейролептиков [33]. И хотя клиническая эффективность клозапина и аналогов при резистентных формах шизофрении не всегда высока, отсутствие нежелательных явлений в виде экстрапирамидных расстройств делают атипичные нейролептики высоко востребованными в психиатрии, особенно в амбулаторной практике, поскольку эти препараты не вызывают экстрапирамидных осложнений и лекарственный паркинсонизм [38]. При этом данные препараты не могут в полной мере заменить классические нейролептики, которые традиционно продолжают назначать, особенно в госпитальном звене [39]. Более того, недопустимо противопоставление двух этих групп препаратов (поколений), ни с точки зрения клинической, ни с точки зрения коммерческой [40, 41].

С наступлением XXI в. в отношении антипсихотических средств все больше стали выделять аспекты влияния на качество жизни пациента. Это касается, во-первых, таких побочных эффектов, как экстрапирамидные нарушения (ранняя дискинезия, неусидчивость, лекарственный паркинсонизм, поздняя дискинезия) и метаболические расстройства (увеличение веса, гиперпролактинемия и др.). Во-вторых, больше стали обращать внимание не только на динамику позитивных симптомов (психопродукция), но и на негативные симптомы шизофрении (мотивационный дефицит, эмоциональная тупость, асоциальное поведение). Это сместило акцент с изучения дофаминергических механизмов нигростриатной системы мозга на исследование механизмов префронтальной коры. Согласно дофаминовой концепции шизофрении А. Карлссона (1983), специфичность действия нейролептиков определяется блокадой рецепторов дофамина в областях, богатых его содержанием (например, в стриатуме), что приложимо к лечению таких психозов, как шизофрения; при этом одновременно растормаживаются рецепторы дофамина в гиподофаминергических структурах мозга (префронтальная кора), что приводит к уменьшению выраженности негативных клинических проявлений шизофрении [19]. Изменение во взглядах



на механизмы и применение классических и атипичных нейролептиков привело к созданию арипипразола (Otsuka Pharmaceutical, Япония), нового парциального агониста D₂/D₃-рецепторов, одобренного к применению FDA (Food and Drug Administration, США) в 2002 г., что стало маркером появления третьего поколения антипсихотиков [42]. В клиническом отношении арипипразол уменьшал выраженность позитивных симптомов шизофрении с минимальными нежелательными эффектами в виде экстрапирамидных и метаболических расстройств в сравнении с классическими нейролептиками [43]. И как дальнейшее развитие этого направления — был внедрен в практику карипразин (cariprazine), показавший эффективность и в отношении негативных симптомов шизофрении [44].

В настоящее время в распоряжении клиницистов имеется более 25 оригинальных антипсихотических средств [45]. Механизм действия большинства из них включает дофаминергический

компонент, объясняющий как основные фармакотерапевтические эффекты, так и нежелательные явления. В целом это устраивает представителей клинической психиатрии в плане деления на классические и атипичные нейролептики, хотя неоднократно предпринимались попытки классификации препаратов исходя из нейрохимических особенностей их действия [46]. Так, Роберт Мак-Качеон из Оксфордского университета (Великобритания) выполнил специальное исследование, направленное на анализ взаимодействия нейролептиков с рецепторами на основании изучения и сравнения их связывания с различными рецепторными образованиями, прежде всего системой дофамина, серотонина, М-холинорецепторов и адренорецепторов, включающее данные более 3000 исследований [47]. По итогам работы было выделено пять подгрупп, которые автор назвал аббревиатурой MADS (Muscarinic antagonism, Adrenergic antagonism/dopamine partial agonism, Dopaminergic antagonism,

Таблица 2

История открытия нейролептиков с выделением поколений их использования [48]

Table 2

History of the discovery of neuroleptics with the generations of their use identified [48]

Год Year	Лекарственные препараты Medications
Первое поколение нейролептиков First-generation antipsychotics	
1950–1959	Хлорпромазин (М), резерпин (С), перфеназин (С), флуфеназин (С) Chlorpromazine (M), reserpine (S), perphenazine (S), fluphenazine (S)
1960–1969	Тиоризадин (М), галоперидол (С), сульпирид (Д) Thiorizadine (M), haloperidol (S), sulpiride (D)
1970–1979	Клозапин (М), молиндон (Д), локсапин (М), пимозид (Д) Clozapine (M), molindone (D), loxapine (M), pimozide (D)
1980–1989	Амисульприд (Д) Amisulpride (D)
Второе поколение нейролептиков Second generation of antipsychotics	
1990–1999	Рisperидон (С), оланзапин (М), кветиапин (М) Risperidone (I), olanzapine (I), quetiapine (M)
2000–2009	Запразидон (А), арипипразол (А), палипиридон (С), илоперидон (С), асенапин (А) Zaprasidone (A), aripiprazole (A), palipyrudone (S), iloperidone (S), asenapine (A)
2010–2019	Лурасидон (А), брекспипразол (А), карипразол (А) Lurasidone (A), brexpiprazole (A), cariprazole (A)
2020–2025	Ксаномелин-троспиум (АМ) Xanomeline-trospium (AM)

Примечание. Буквами в скобках обозначен основной механизм действия: М — антагонизм к мускарину; А — адренергический антагонизм или парциальный агонизм к дофамину; Д — дофаминергический антагонизм; С — серотонинергический и дофаминергический антагонизм; АМ — альтернативный механизм. Включены препараты, разрешенные FDA (США).

Note. The letters in parentheses indicate the main mechanism of action: M — muscarine antagonism; A — adrenergic antagonism or partial agonism to dopamine; D — dopaminergic antagonism; S — serotonergic and dopaminergic antagonism; AM — alternative mechanism. Drugs approved by the FDA (USA) are included.



Serotonergic/dopaminergic antagonism — мускариновый антагонизм, адренергический антагонизм/парциальный агонизм к дофамину, дофаминергический антагонизм, серотонинергический/дофаминергический антагонизм). И хотя традиционной мишенью действия нейролептиков считают рецепторы дофамина, к первой подгруппе автор отнес антагонисты M_1 – M_5 -подтипов мускариновых холинорецепторов, обладающих характерным механизмом действия, что касалось таких атипичных нейролептиков, как клозапин и оланзапин. Было отмечено, что эти препараты проявляют высокую клиническую эффективность, коррелирующую с метаболическими побочными свойствами. Подгруппа адренергического антагонизма и парциального дофаминергического агонизма (арипипразол) характеризовалась умеренными клиническими эффектами и сниженным побочным действием лекарств. Подгруппа дофаминергического антагонизма (амисульприд) отличалась высокой клинической эффективностью при повышенных рисках экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии. Для подгруппы серотонинергического и дофаминергического антагонизма (рисперидон) был характерен средний уровень эффективности и побочных эффектов, в основном метаболических.

Если представить историю появления и изучения нейролептиков по десятилетиям, начиная с 1950 г. до настоящего времени, то распределение по описанным группам будет выглядеть приблизительно следующим образом (табл. 2) [48].

НОВЫЕ АНТИПСИХОТИКИ – НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ

С 1990 г. стали активно развиваться представления о значимости системы ацетилхолина для лечения нейродегенеративных заболеваний типа болезни Альцгеймера, паркинсонизма, хорей Геттингтона и т.д. Это вновь привлекло исследователей к созданию и изучению холинергических препаратов, которые потенциально могут быть использованы и для лечения психиатрических пациентов. Так, еще в середине 1990-х гг. был синтезирован агонист M_1 - и M_4 -холинорецепторов ксаномелин (xanomeline), у которого была выявлена способность когнитивного энхансера, при этом он уменьшал психопродукцию (галлюцинации и иллюзии) у психически больных [49]. Из нежелательных эффектов у ксаномелина регистрировали диспепсический синдром. Это подвигло исследователей предложить комбини-

рованную форму препарата с периферическим холинолитиком тропсия хлоридом, который ожидается предупредит диспепсические явления, характерные для ксаномелина, при сохранении антипсихотической активности, поскольку не проникал через гематоэнцефалический барьер [50]. При этом ксаномелин не влиял на рецепторы дофамина. Плацебо-контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность ксаномелина при позитивных симптомах шизофрении, умеренную активность в отношении негативных симптомов и повышение мыслительных способностей у пациентов [51], а также хорошую переносимость и отсутствие развития толерантности к препарату [52]. Поиск связи между M -холинорецепторами и рецепторами дофамина привел к специальному исследованию с предположением, что агонизм в отношении M_4 -холинорецепторов уменьшает гипердофаминергизм в стриатуме и это указывает на возможную связь между мускариновыми рецепторами и системой дофамина. Однако опыты с M_4 -агонистом эмраклидином подтвердили, что антипсихотический эффект ксаномелина связан с активацией преимущественно M_1 -мускариновых рецепторов [53, 54].

Исследователи не оставляют попыток найти эффективные антипсихотики среди соединений, влияющих на глутамат и ГАМК-эргическую передачу (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота) [55]. Так, клинические испытания иклетпертина (iclepertine), ингибитора глицинового транспортера 1, коагониста NMDA-рецепторов (NMDA — N-метил-D-аспартат) глутамата, повышающего уровень медиатора глицина в синаптической щели и облегчающего синаптическую передачу глутамата, во II фазе клинических испытаний продемонстрировали улучшение когнитивных функций у пациентов с психическими расстройствами, хотя это не подтвердилось в III фазе клинических испытаний, как было в предшествующих исследованиях с аналогом иклетпертина битопертином [55]. Вместе с тем эвенамид, ингибитор вольт-зависимых натриевых каналов, облегчающий глутаматергическую передачу в головном мозге, был эффективен в отношении некоторых симптомов при шизофрении [56].

Интересно отметить, что анти-NMDA-антитела могут спровоцировать психотическое состояние. Иммуноterapia у таких больных способствовала разрешению болезни [57]. Продолжаются исследования с каннабидиолом, ненаркотическим компонентом марихуаны (каннабиса), ока-



зывающим анальгетическое, анксиолитическое и противовоспалительное действие, который, по данным [58], может обладать и антипсихотическим потенциалом. В доклинических исследованиях с улоторонтом (ulotoront), агонистом TAAR1-рецепторов (рецепторы к следовым аминам), выявлена его способность нормализовать пресинаптическую гипердофаминергию [59, 60], но клинические испытания с улоторонтом не подтвердили его эффективность [61]. Востребованным остается поиск антипсихотиков и среди пептидных соединений [62], а также азотсодержащих циклических структур типа 1,2-диазациклопропана [21].

Все перечисленное указывает на то, что предпринимаются разнообразные попытки изыскания новых антипсихотических средств с новым механизмом действия, отличным от дофаминергического. Не всегда эти попытки увенчиваются успехом. В то же время традиционный подход по-прежнему актуален. Так, на основании изучения активного метаболита амисульприда N-метиламисульприда, мощного агониста D₂/D₃-рецепторов дофамина, показан его высокий клинический потенциал как антипсихотического препарата в клинических исследованиях II и III фаз [63].

ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ФОРМЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Разработка депонированных, или пролонгированных, форм антипсихотических средств составляет важную задачу современной психофармакологии. Для целей психиатрического использования такие формы незаменимы, поскольку меньше травмируют пациента, повышают приверженность лечению и улучшают качество жизни ненапоминанием очередного приема лекарственного препарата [65]. Внедрение первых депо-форм флуфеназина в виде энантатов и деканоатов в лекарственной форме масляного раствора для внутримышечного введения относится к 1960-м гг. [65]. Этой традиции фармацевтические компании следовали на протяжении 40 лет, практически не меняя технологию высвобождения лекарства. В 2003 г. появилась новая лекарственная форма рисперидона в виде биodeградируемых микросфер, обеспечивающая постепенное высвобождение действующего начала в течение 2 нед после внутримышечного введения. Данное открытие послужило толчком для разработки новых систем доставки и высвобождения лекарственных веществ в виде водной кристаллической

суспензии с использованием разных полимеров и эстерифицируемых пролекарств, обеспечивающих стабильное высвобождение препарата. К настоящему времени созданы лекарственные формы замедленного высвобождения, например, внутримышечно и подкожно (новый путь) вводимый палиперидон с 6-месячным высвобождением, 2-месячный арипипразол и др. Использование таких лекарственных средств существенно снизило риски обострения болезни и повысило приверженность пациентов лечению. Более того, созданы ингаляционные пролонгированные формы нейролептиков, например локсапин, а также депо-препараты для приема внутрь — пенфлюридол с недельным действием [66]. С целью уменьшения побочных эффектов апробирована интраназальная форма клозапина [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие хлорпромазина в 1950 г. создало предпосылки для принципиально нового метода лечения психиатрических пациентов — фармакологического, с использованием психотропных средств. За сравнительно небольшой период были изучены фармакология нейролептиков, их механизмы действия, границы и показания для применения, а также побочные эффекты такой терапии. Длительное время представления о нейролептиках менялись мало, а неизменным оставался постулат о блокаде D₂-рецепторов дофамина как основном механизме их действия. Однако открытие новых антипсихотиков с отличающимся механизмом действия потребовало некоторого переосмысления их создания и применения. Примером такого использования служит появление на рынке нейролептиков ксаномелина-троспиума, относящегося к группе агонистов мускариновых рецепторов (с периферическим M-холинолитиком), что привело к пересмотру (по крайней мере частичному) дофаминовой теории шизофрении А. Карлссона (1983) в сторону важности холинергической системы мозга как основы многих симптомов при психических болезнях [60].

При этом, к сожалению, успехи в фармакотерапии психических болезней, каковы бы они ни были, сегодня следует оценить как весьма скромные, поскольку в большинстве случаев не достигается основная патогенетическая цель излечения больных, а, как правило, лечение сводится к купированию обострения или профилактике его возникновения [36]. Кроме того, лечение сопровождают достаточно серьезные нежелательные эффекты нейролептиков, включая их влияние на



социальную жизнь и когнитивную сферу. Это предполагает дальнейший поиск новых эффективных антипсихотических средств, изучение их механизма действия как отражения представлений о формировании болезни, упрощение применения лекарств в виде депо-препаратов и, наконец, дальнейшее исследование базисных механизмов, лежащих в основе деятельности высших функций мозга. Примечательно в этой истории как случайное открытие первого нейролептика хлорпромазина 75 лет назад, так и случайные находки нейролептиков с принципиально иным действием, каким является ксаномелин. В свою очередь, современная психофармакология и психиатрия ждут будущих открытий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.Д. Шабанов — разработка общей концепции; П.Д. Шабанов, А.И. Морозов — анализ данных, написание статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. P.D. Shabanov — the development of a general concept; P.D. Shabanov, A.I. Morozov — data analysis, writing an article.

All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ЛИТЕРАТУРА

- Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:9532. <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>.
- Spark D.L., Fornito A., Langmead C.J., Stewart G.D. Beyond antipsychotics: a twenty-first century update for pre-clinical development of schizophrenia therapeutics. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):147. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01904-2>.
- Leucht S., Priller J., Davis J.M. Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application. *Am J Psychiatry*. 2024;181(10):865–878. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240738>.
- Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):ldaf016. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
- Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб.: Элби-СПб; 2008. 416 с.
- Шабанов П.Д. Наркология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 560 с.
- Adityanjee N., Aderibigbe Y.A., Theodoridis D. et al. Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(4):437–448. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x>.
- Sakel M. A new treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1937;93:829–841. <https://doi.org/10.1176/ajp.93.4.829>.
- Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry*. 1984;141(9):1034–1041. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.9.1034>.
- Shorter E., Healy D. Shock Therapy: A History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness. New Brunswick, New Jersey, United States: Rutgers University Press; 2007.
- Lapidus K.A., Kopell B.H., Ben-Haim S. et al. History of psychosurgery: A psychiatrist's perspective. *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):S27.e1–16. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.02.053>.
- Laborit H. Étude expérimentale du syndrome d'irritation et application clinique à la maladie post-traumatique. *Therapie*. 1949;4:39. (In French).
- Shen W.W. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999;40(6):407–414. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(99\)90082-2](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(99)90082-2).
- Boyd-Kimball D., Gonczy K., Lewis B. et al. Classics in chemical neuroscience: Chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci*. 2018;10(1):79–88. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00258>.
- Laborit H., Huguenard P., Alluaume R. A new vegetative stabilizer; 4560 RP. *Presse Medical*. 1952;60:206–208.
- Delay J. Traitement des états d'excitation et agitation par Une methode medicamenteuse derive de l'hibernotherapie. *Annals of Medical Psychology (Paris)*. 1952;110:267–273. (In French).
- Hamon J. Remarques Sur l'action du 4560 RP Sur l'agitation maniaque. *Annals of Medical Psychology*. 1952;110:331–335.
- López-Muñoz F., Bhatara V.S., Alamo C., Cuenca E. Historical approach to reserpine discovery and its introduction



- in psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004;32(6):387–395. (In Spanish).
19. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. СПб.: Лань; 1998. 352 с.
20. Шашкова Г.В., Лепяхин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств. 21-е изд., перераб. и доп. М.: Фармединфо; 2020. 640 с.
21. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика диазалептина, производного 1,2-диазациклопропана. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2017;16(2):5–14.
22. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань; 2002. 208 с.
23. Шабанов П.Д. Психонейроэндокринология-2024: новые тенденции развития. СПб.: Арт-экспресс; 2025. 544 с.
24. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. СПб.: НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; 2015. 272 с.
25. Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of anti-schizophrenic drugs. *Science.* 1976;192 (4238):481–483. <https://doi.org/10.1126/science.3854>.
26. Seeman P., Lee T., Chau-Wong M. et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature.* 1976;261:717–719. <https://doi.org/10.1038/261717a0>.
27. Uchida H., Takeuchi H., Graff-Guerrero A. et al. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: A systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(4):497–502. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182214aad>.
28. Howes O., McCutcheon R., Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *J Psychopharmacol.* 2015;29(2):97–115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>.
29. Пестерева Н.С., Трактиров Д.С., Лебедев А.А. и др. Регистрация высвобождения внеклеточного дофамина при самостимуляции методом циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2025;23(1):79–89. <https://doi.org/10.17816/RCF651161>.
30. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: A review and analysis. *Hist Psychiatry.* 2007;18(1):39–60. <https://doi.org/10.1177/0957154X07070335>.
31. Siskind D., Northwood K., McCutcheon R.A. Clozapine and treatment-resistant schizophrenia: Efficacy versus effectiveness. *Lancet Psychiatry.* 2025;12(4):240–241. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00032-X).
32. Amsler H.A., Teerenhovi L., Barth E. et al. Agranulocytosis in patients treated with clozapine: A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand.* 1977;56(4):241–248. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00224.x>.
33. Шабанов П.Д. Основы наркологии. СПб.: Лань; 2002. 560 с.
34. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789–796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>.
35. Farde L., Nordström A.L., Wiesel F.A. et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics.
36. Лебедев А.А., Любимов А.В., Шабанов П.Д. Механизмы срыва, или возобновления потребления психоактивных средств. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2011;9(4):3–16. <https://doi.org/10.17816/RCF2011943-16>.
37. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. СПб.: НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; 2015. 272 с.
38. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med.* 2005;353(12):1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>.
39. Jones P.B., Barnes T.R., Davies L. et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *Archives of General Psychiatry.* 2006;63(10):1079–1087. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1079>.
40. McCutcheon R.A., Cannon A., Parmer S. et al. How to classify antipsychotics: Time to ditch dichotomies? *Br J Psychiatry.* 2024;224(1):20–25. <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.131>.
41. McCutcheon R.A., Harrison P.J., Howes O.D. et al. Data-driven taxonomy for antipsychotic medication: A new classification system. *Biol Psychiatry.* 2023;94(7):561–568. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.004>.
42. Pharmaceutical O. Sumitomo Pharma and Otsuka Announce Topline Results from Phase 3 DIAMOND 1 and DIAMOND 2 Clinical Studies Evaluating Ulotaront in Schizophrenia, 2023. URL: <https://otsuka-us.com/news/sumitomo-pharma-and-otsuka-announce-topline-results-phase-3-diamond-1-and-diamond-2-clinical> (дата обращения: 20.02.2026).
43. Osugo M., Whitehurst T., Shatalina E. et al. Dopamine partial agonists and prodopaminergic drugs for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavior Review.* 2022;135(15):104568. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104568>.
44. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0).
45. Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
 46. Zohar J., Stahl S., Moller H.J. et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the neuroscience-based nomenclature. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(12):2318–2325. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.019>.
 47. McCutcheon R.A., Harrison P.J., Howes O.D. et al. Data-driven taxonomy for antipsychotic medication: A new classification system. *Biol Psychiatry*. 2023;94(7):561–568. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.004>.
 48. Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
 49. Shannon H.E., Bymaster F.P., Calligaro D.O. et al. Xanomeline: A novel muscarinic receptor agonist with functional selectivity for M1 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy. Antipsychotics*. 1994;269:271–281. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)38667-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)38667-2).
 50. Kavoussi R., Miller A., Brannan S.K. et al. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Tolerability Study of KarXT, a Novel Combination Targeting Muscarinic Acetylcholine Receptors Using Xanomeline with Tropicium Chloride to Mitigate Cholinergic Side Effects. Miami Beach, FL: Poster presented at American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting. 2017.
 51. Kaul I., Sawchak S., Claxton A. et al. Efficacy of xanomeline and tropicium chloride in schizophrenia: Pooled results from three 5-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, EMERGENT trials. *Schizophrenia (Heidelberg)*. 2024;10(1):102. <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00525-6>.
 52. McCutcheon R.A., Weber L.A., Nour M.M. et al. Psychosis as a disorder of muscarinic signalling: Psychopathology and pharmacology. *Lancet Psychiatry*. 2024;11(7):554–565. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00100-7).
 53. AbbVie. AbbVie provides update on phase 2 results for Emraclidine in schizophrenia. *AbbVie*. 2024. Nov 11. URL: <https://news.abbvie.com/2024-11-11-AbbVie-Provides-Update-on-Phase-2-Results-for-Emraclidine-in-Schizophrenia> (дата обращения: 20.02.2026).
 54. Kruse A.O., Bustillo J.R. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):500. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02253-w>.
 55. Boehringer Ingelheim Boehringer provides update on icleptin phase III program in schizophrenia. *Boehringer Ingelheim*. 2025. URL: <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/mental-health/schizophrenia/update-phase-iii-connex-clinical-program-schizophrenia> (дата обращения: 20.02.2026).
 56. Anand R., Turolla A., Chinellato G. et al. Efficacy and safety of evenamide, a glutamate modulator, added to a second-generation antipsychotic in inadequately/poorly responding patients with chronic schizophrenia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3, international clinical trial. *Neuropharmacology*. 2025;266:110275. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110275>.
 57. Lennox B., Yeeles K., Jones P.B., Zandi M., Joyce E. et al. Intravenous immunoglobulin and rituximab versus placebo treatment of antibody-associated psychosis: Study protocol of a randomised phase IIa double-blinded placebo-controlled trial (SINAPPS2). *Trials*. 2019;20:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3336-1>.
 58. McGuire P., Robson P., Cubala W.J. et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):225–231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.
 59. Koblan K.S., Kent J., Hopkins S.C. et al. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1497–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772>.
 60. McCutcheon R., Beck K., Jauhar S. et al. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophrenia Bull*. 2018;44(6):1301–1311. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180>.
 61. Siafis S., Chiocchia V., Macleod M.R. et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonism for psychosis: A living systematic review and meta-analysis of human and non-human data. *Wellcome Open Res*. 2024;9:182. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.21302.1>.
 62. Гузевых Л.С., Островская Р.У., Гудашева Т.А. и др. Нейролептикоподобная активность трипептоидного аналога нейротензина ГЗР-123. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002;65(1):3–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-1-3-6>.
 63. LB Pharmaceuticals. Corporate Presentation and Phase 2 NOVA1 Trial Results, 2025, New York, NY: LB Pharmaceuticals Inc. URL: https://lbpharma.us/wpcontent/uploads/2025/02/LB_Pharma_Corp_Overview-Deck-0205.pdf (доступ по ссылке: 20.02.2026).
 64. Kane J.M., Kishimoto T., Correll C.U. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: Epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013;12(3):216–226. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>.
 65. Crocq M.A. A history of antipsychotic long-acting injections in the treatment of schizophrenia. *Encéphale*. 2015;41(1):84–92. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.12.002>.
 66. Soares B.G., de Lima M.S. Penfluridol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD002923. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002923.pub2>.



67. Patel H.P., Desai P.H., Patel R.V., Lodha S.N., Gore A.H. et al. Clozapine-laden carbon dots delivered to the brain via an intranasal pathway: Synthesis, characterization, ex vivo, and in vivo studies. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2024;237:113862. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.113862>.

REFERENCES

1. Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:9532. <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>.
2. Spark D.L., Fornito A., Langmead C.J., Stewart G.D. Beyond antipsychotics: a twenty-first century update for pre-clinical development of schizophrenia therapeutics. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):147. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01904-2>.
3. Leucht S., Priller J., Davis J.M. Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application. *Am J Psychiatry*. 2024;181(10):865–878. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240738>.
4. Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):ldaf016. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
5. Shabanov P.D. Psychopharmacology. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2008. 416 p. (In Russ.).
6. Shabanov P.D. Addiction Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 560 p. (In Russ.).
7. Adityanjee N., Aderibigbe Y.A., Theodoridis D. et al. Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(4):437–448. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x>.
8. Sakel M. A new treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1937;93:829–841. <https://doi.org/10.1176/ajp.93.4.829>.
9. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry*. 1984;141(9):1034–1041. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.9.1034>.
10. Shorter E., Healy D. Shock Therapy: A History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness. New Brunswick, New Jersey, United States: Rutgers University Press; 2007.
11. Lapidus K.A., Kopell B.H., Ben-Haim S. et al. History of psychosurgery: A psychiatrist's perspective. *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):S27.e1–16. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.02.053>.
12. Laborit H. Étude expérimentale du syndrome d'irritation et application clinique à la maladie post-traumatique. *Therapie*. 1949;4:39. (In French).
13. Shen W.W. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999;40(6):407–414. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(99\)90082-2](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(99)90082-2).
14. Boyd-Kimball D., Gonczy K., Lewis B. et al. Classics in chemical neuroscience: Chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci*. 2018;10(1):79–88. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00258>.
15. Laborit H., Huguenard P., Alluaume R. A new vegetative stabilizer; 4560 RP. *Presse Medical*. 1952;60:206–208.
16. Delay J. Traitement des états d'excitation et agitation par Une methode medicamenteuse derive de l'hibernotherapie. *Annals of Medical Psychology (Paris)*. 1952;110:267–273. (In French).
17. Hamon J. Remarques Sur l'action du 4560 RP Sur l'agitation maniaque. *Annals of Medical Psychology*. 1952;110:331–335.
18. López-Muñoz F., Bhatara V.S., Alamo C., Cuenca E. Historical approach to reserpine discovery and its introduction in psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32(6):387–395. (In Spanish).
19. Shabanov P.D. Handbook of Addiction Medicine. Saint Petersburg: Lan; 1998. 352 p. (In Russ.).
20. Shashkova G.V., Lepakhin V.K., Beshkueva E.D. Handbook of drug synonyms. 21st edition, revised and enlarged. Moscow: RC PharMedInfo; 2020. 640 p. (In Russ.).
21. Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R. Pharmacological Profile of the New Atypical Antipsychotic Diazaleptin, a 1,2-Diazacyclopropane Derivative. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2017;16(2):5–14. (In Russ.).
22. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Meshchero Sh.K. Dopamine and the Reinforcing Systems of the Brain. Saint Petersburg: Lan; 2002. 208 p. (In Russ.).
23. Shabanov P.D. Psychoneuroendocrinology-2024: New Development Trends. Saint Petersburg: Art-Express; 2025. 544 p. (In Russ.).
24. Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G. Introduction to psychopharmacogenetics. Saint Petersburg: Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 2015. 272 p. (In Russ.).
25. Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of anti-schizophrenic drugs. *Science*. 1976;192 (4238):481–483. <https://doi.org/10.1126/science.3854>.
26. Seeman P., Lee T., Chau-Wong M. et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976;261:717–719. <https://doi.org/10.1038/261717a0>.
27. Uchida H., Takeuchi H., Graff-Guerrero A. et al. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: A systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(4):497–502. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182214aad>.
28. Howes O., McCutcheon R., Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *J Psychopharmacol*. 2015;29(2):97–115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>.
29. Pestereva N.S., Traktirov D.S., Lebedev A.A. et al. Registration of extracellular dopamine release during self-stimulation by fast-scanning cyclic voltammetry. *Reviews of*



- Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2025;23(1):79–89. <https://doi.org/10.17816/RCF651161>. (In Russ.)
30. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: A review and analysis. *Hist Psychiatry*. 2007; 18(1):39–60. <https://doi.org/10.1177/0957154X07070335>.
 31. Siskind D., Northwood K., McCutcheon R.A. Clozapine and treatment-resistant schizophrenia: Efficacy versus effectiveness. *Lancet Psychiatry*. 2025;12(4):240–241. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00032-X).
 32. Amsler H.A., Teerenhovi L., Barth E. et al. Agranulocytosis in patients treated with clozapine: A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand*. 1977;56(4):241–248. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00224.x>.
 33. Shabanov P.D. Fundamentals of Addiction Medicine. Saint Petersburg: Lan; 2002. 560 p. (In Russ.).
 34. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789–796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>.
 35. Farde L., Nordström A.L., Wiesel F.A. et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics.
 36. Lebedev A.A., Lyubimov A.V., Shabanov P.D. Mechanisms of relapse or resumption of psychoactive drug use. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;9(4):3–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF2011943-16>.
 37. Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G. Introduction to psychopharmacogenetics. Saint Petersburg: Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 2015. 272 p. (In Russ.).
 38. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med*. 2005;353(12):1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>.
 39. Jones P.B., Barnes T.R., Davies L. et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *Archive of General Psychiatry*. 2006;63(10): 1079–1087. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1079>.
 40. McCutcheon R.A., Cannon A., Parmer S. et al. How to classify antipsychotics: Time to ditch dichotomies? *Br J Psychiatry*. 2024;224(1):20–25. <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.131>.
 41. McCutcheon R.A., Harrison P.J., Howes O.D. et al. Data-driven taxonomy for antipsychotic medication: A new classification system. *Biol Psychiatry*. 2023;94(7):561–568. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.004>.
 42. Pharmaceutical O. Sumitomo Pharma and Otsuka Announce Topline Results from Phase 3 DIAMOND 1 and DIAMOND 2 Clinical Studies Evaluating Ulotaront in Schizophrenia, 2023. URL: <https://otsuka-us.com/news/sumitomo-pharma-and-otsuka-announce-topline-results-phase-3-diamond-1-and-diamond-2-clinical> (accessed: 20.02.2026).
 43. Osugo M., Whitehurst T., Shatalina E. et al. Dopamine partial agonists and prodopaminergic drugs for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavior Review*. 2022;135(15):104568. <https://doi.org/10.1016/j.neubio-rev.2022.104568>.
 44. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0).
 45. Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
 46. Zohar J., Stahl S., Moller H.J. et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the neuroscience-based nomenclature. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(12):2318–2325. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.019>.
 47. McCutcheon R.A., Harrison P.J., Howes O.D. et al. Data-driven taxonomy for antipsychotic medication: A new classification system. *Biol Psychiatry*. 2023;94(7):561–568. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.004>.
 48. Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
 49. Shannon H.E., Bymaster F.P., Calligaro D.O. et al. Xanomeline: A novel muscarinic receptor agonist with functional selectivity for M1 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*. 1994;269:271–281. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)38667-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)38667-2).
 50. Kavoussi R., Miller A., Brannan S.K. et al. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Tolerability Study of KarXT, a Novel Combination Targeting Muscarinic Acetylcholine Receptors Using Xanomeline with Tropicium Chloride to Mitigate Cholinergic Side Effects. Miami Beach, FL: Poster presented at American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting. 2017.
 51. Kaul I., Sawchak S., Claxton A. et al. Efficacy of xanomeline and tropicium chloride in schizophrenia: Pooled results from three 5-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, EMERGENT trials. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2024;10(1):102. <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00525-6>.
 52. McCutcheon R.A., Weber L.A., Nour M.M. et al. Psychosis as a disorder of muscarinic signalling: Psychopathology and pharmacology. *Lancet Psychiatry*. 2024;11(7):554–565. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00100-7).



53. AbbVie. AbbVie provides update on phase 2 results for Emraclidine in schizophrenia. *AbbVie*. 2024. Nov 11. URL: <https://news.abbvie.com/2024-11-11-AbbVie-Provides-Update-on-Phase-2-Results-for-Emraclidine-in-Schizophrenia> (accessed: 20.02.2026).
54. Kruse A.O., Bustillo J.R. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):500. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02253-w>.
55. Boehringer Ingelheim Boehringer provides update on iclertin phase III program in schizophrenia. *Boehringer Ingelheim*. 2025. URL: <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/mental-health/schizophrenia/update-phase-iii-connex-clinical-program-schizophrenia> (accessed: 20.02.2026).
56. Anand R., Turolla A., Chinellato G. et al. Efficacy and safety of evenamide, a glutamate modulator, added to a second-generation antipsychotic in inadequately/poorly responding patients with chronic schizophrenia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3, international clinical trial. *Neuropharmacology*. 2025;266:110275. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110275>.
57. Lennox B., Yeeles K., Jones P.B., Zandi M., Joyce E. et al. Intravenous immunoglobulin and rituximab versus placebo treatment of antibody-associated psychosis: Study protocol of a randomised phase IIa double-blinded placebo-controlled trial (SINAPPS2). *Trials*. 2019;20:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3336-1>.
58. McGuire P., Robson P., Cubala W.J. et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):225–231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.
59. Koblan K.S., Kent J., Hopkins S.C. et al. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1497–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772>.
60. McCutcheon R., Beck K., Jauhar S. et al. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull*. 2018;44(6):1301–1311. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180>.
61. Sifakis S., Chiochia V., Macleod M.R. et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonism for psychosis: A living systematic review and meta-analysis of human and non-human data. *Wellcome Open Res*. 2024;9:182. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.21302.1>.
62. Guzevatykh L.S., Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A. et al. Neuroleptic-like activity of the tripeptide analogue of neurotensin GZR-123. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002;65(1):3–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-1-3-6>.
63. LB Pharmaceuticals. Corporate Presentation and Phase 2 NOVA1 Trial Results, 2025, New York, NY: LB Pharmaceuticals Inc. URL: https://lbpharma.us/wpcontent/uploads/2025/02/LB_Pharma_Corp_Overview-Deck-0205.pdf (accessed: 20.02.2026).
64. Kane J.M., Kishimoto T., Correll C.U. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: Epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013;12(3):216–226. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>.
65. Crocq M.A. A history of antipsychotic long-acting injections in the treatment of schizophrenia. *Encéphale*. 2015;41(1):84–92. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.12.002>.
66. Soares B.G., de Lima M.S. Penfluridol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD002923. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002923.pub2>.
67. Patel H.P., Desai P.H., Patel R.V., Lodha S.N., Gore A.H. et al. Clozapine-laden carbon dots delivered to the brain via an intranasal pathway: Synthesis, characterization, ex vivo, and in vivo studies. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2024;237:113862. <https://doi.org/10.1016/j.col-surf.2024.113862>.

Об авторах

* **Петр Дмитриевич Шабанов** — д.м.н., профессор, заведующий, отдел нейрофармакологии им. академика С.В. Аничкова. E-mail: pdshabanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; SPIN: 8974-7477

Андрей Иванович Морозов — соискатель, отдел нейрофармакологии им. академика С.В. Аничкова. E-mail: andre.morozov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author

Authors' info

* **Petr D. Shabanov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. E-mail: pdshabanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; SPIN: 8974-7477

Andrey I. Morozov — fellow, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. E-mail: andre.morozov@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

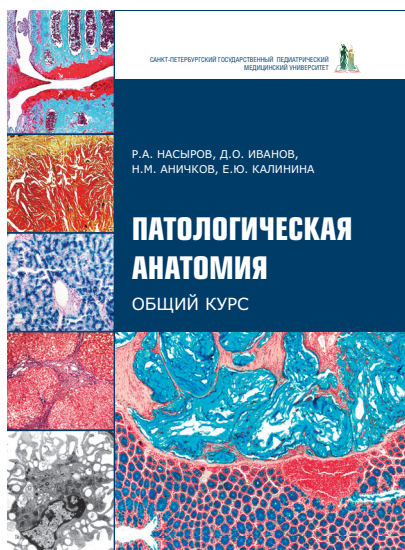
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>
