



№2 | том 20 | 2018

журнал имени

П.Б.ГАННУШКИНА

психиатрия и психофармакотерапия





«Consilium Medicum»

- для практикующих врачей
- 12 номеров в год
- каждый номер посвящен различным разделам медицины
- тираж 55 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Справочник Поликлинического Врача»

- для врачей поликлиник
- 12 номеров в год
- тираж 45 000 экз.



«Системные гипертензии»

- для кардиологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.Е.Чазова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«КардиоГазета»

- для кардиологов и терапевтов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Кардиосоматика»

- для кардиологов, эндокринологов, терапевтов и неврологов
- 4 номера в год
- тираж 10 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Участковый Терапевт»

- для терапевтов поликлиник
- 6 номеров в год
- тираж 35 000 экз.



«Хирургия – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год.
- тираж 20 000 экз.



«Педиатрия – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 4 номера в год.
- гл. редактор И.Н.Захарова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Болезни органов дыхания – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



«Гастроэнтерология – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.



«Дерматология – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 4 номера в год.
- тираж 15 000 экз.



«Неврология и Ревматология – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.

Аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



«Гинекология»

- для акушеров-гинекологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор В.Н.Прилепская
- тираж 15 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



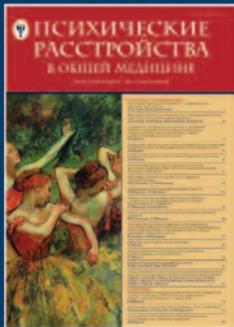
«Современная Онкология»

- для онкологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.В.Поддубная
- тираж 5 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Психиатрия и психофармакотерапия»

- для психиатров и психофармакологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 35 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Психические расстройства в общей медицине»

- для психиатров и терапевтов
- 4 номера в год
- гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



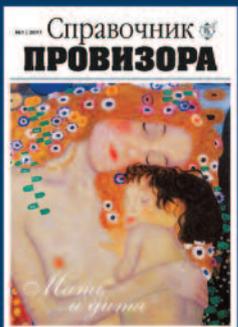
«Дневник психиатра»

- для психиатров
- 4 номера в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 15 000 экз.



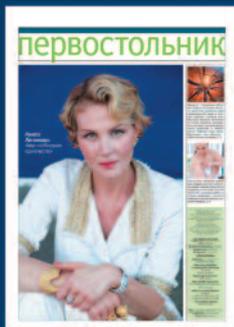
«Женская Консультация»

- для акушеров-гинекологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Справочник провизора»

- для провизоров, рассылка по аптекам России
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)

- для провизоров и фармацевтов
- 12 номеров в год
- тираж 50 000 экз.



«ЖКТ»

- для гастроэнтерологов
- 4 номера в год
- тираж 5 000 экз.



Dental Tribune
Стоматологическая газета (лицензионный проект)

- для стоматологов
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



«Участковый Педиатр»

- для педиатров
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



«Газета Невролога»

- для неврологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Главный редактор журнала Editor-in-Chief

П.В.Морозов, д.м.н., проф. P.V.Morozov, prof. Dr. Sci.

Редакционный совет Editorial council

А.С.Аведисова, д.м.н., проф. Ю.А.Александровский, чл.-кор. РАН А.В.Андрющенко, д.м.н. И.П.Анохина, акад. РАН Н.А.Бохан, чл.-кор. РАН Э.Б.Дубницкая, д.м.н., проф. Н.Н.Иванец, чл.-кор. РАН М.В.Иванов, д.м.н., проф. С.В.Иванов, д.м.н., проф. Б.А.Казаковцев, д.м.н., проф. В.В.Калинин, д.м.н., проф. В.Н.Краснов, д.м.н., проф. Е.Г.Костюкова, к.м.н. В.И.Крылов, д.м.н., проф. Н.А.Мазаева, д.м.н., проф. М.А.Морозова, д.м.н., проф. С.Н.Мосолов, д.м.н., проф. Г.Г.Незнамов, д.м.н., проф. Н.Г.Незнамов, д.м.н., проф. С.А.Овсянников, д.м.н., проф. Ю.В.Попов, д.м.н., проф. А.Б.Смулевич, акад. РАН А.Б.Шмуклер, д.м.н., проф.	A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci. Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assos. Member RAS A.V.Andriyushchenko, Dr. Sci. I.P.Anokhina, prof. Member of RAS N.A.Bohan, prof. Assos. Member RAS E.B.Dubnitskaya, prof. Dr. Sci. N.N.Ivanets, prof. Assos. Member RAS M.V.Ivanov, prof. Dr. Sci. S.V.Ivanov, prof. Dr. Sci. B.A.Kazakovtsev, prof. Dr. Sci. V.V.Kalinin, prof. Dr. Sci. V.N.Krasnov, prof. Dr. Sci. E.G.Kostukova, Ph. D. V.I.Krylov, prof. Dr. Sci. N.A.Mazaeva, prof. Dr. Sci. M.A.Morozova, prof. Dr. Sci. S.N.Mosolov, prof. Dr. Sci. G.G.Neznamov, prof. Dr. Sci. N.G.Neznamov, prof. Dr. Sci. S.A.Ovsiannikov, prof. Dr. Sci. Y.V.Popov, prof. Dr. Sci. A.B.Smulevich, prof. Member RAS A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.
--	---

Международный совет International council

Председатель – А. Jablensky (Перт) С.А.Алтынбеков (Алматы) Т.И.Алако (Бишкек) Н.В.Измайлов (Баку) Н.А.Марута (Харьков)	А.Э.Мелик-Пашаян (Ереван) О.А.Схугаревский (Минск) Н.И.Ходжаева (Ташкент) С.Soldatos (Афины) D.Moussaoui (Касабланка)
--	---

E-mail: prof.morozov@gmail.com
Электронная версия: www.con-med.ru

ММА «МедиаМедика»/ММА «MediaMedica»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Директор

Т.Л.Скоробогат

Директор по рекламе

Н.М.Сурова

Менеджер по рекламе

Н.А.Зуева (nelly@con-med.ru)

Работа с подписчиками

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru

Объединённая редакция/Ob'edinyonnaya redaktsia

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
Сайт: www.hpmp.ru
E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор

Б.А.Филимонов

Исполнительный директор

Э.А.Батова

Арт-директор

Э.А.Шадзевский

Дизайнер

Д.А.Антонова

Издатель: ИП Морозов П.В.
Адрес издателя: 117071, Москва, Ленинский пр-т, 16, 15
Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электровзводская, 21

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-64502.
Общий тираж 30 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».
Издание распространяется бесплатно.
Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2018 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

ОБЩАЯ ПСИХОПАТОЛОГИЯ

Основные категории психиатрии течения (синдромокинез и синдромотаксис)
В.И.Крылов 4

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Пути повышения эффективности терапии тревожных расстройств в клинике нервных болезней
О.В.Воробьева 10

Клиническое применение перициазина (Неулептила)

Р.А.Беккер, Ю.В.Быков 16

Дизнейроонтогенетические аспекты двигательных нарушений при диссоциативно-дезинтегративном дизонтогенезе в структуре расстройств аутистического спектра
В.Л.Котляров, Е.О.Полякова, Г.В.Козловская 32

Ламотриджин в лечении эпилепсии и расстройств биполярного спектра: две основные терапевтические мишени
Р.А.Беккер, Ю.В.Быков 36

АКАДЕМИЯ ВПА

Анализ потребности в поддерживающей терапии у больных с тяжелыми психическими расстройствами, находящихся в ремиссии
Д.Исмаилова 51

Депрессивные расстройства как следствие аллостатической нагрузки
В.Ю.Федченко 55

GENERAL PSYCHOPATHOLOGY

Basic definitions of dynamic psychiatry (syndromokinesis and syndromotaxis)
V.I.Krylov 4

RESEARCHER – TO THE PRACTICE

Efficacy enhancement in treatment of anxiety disorders in neurology
O.V.Vorobyeva 10

Pericyazine and its clinical use

R.A.Bekker, Yu.V.Bykov 16

Dizneyroontogeneticheskie aspects of movement disorders in dissociative-disintegrative dizontogeneza in the structure of autism spectrum disorders
V.L.Kotlyarov, E.O.Polyakova, G.V.Kozlovskaya 32

Lamotrigine in the treatment of epilepsy and bipolar spectrum disorders: two main therapeutic indications
R.A.Bekker, Yu.V.Bykov 36

WPA ACADEMY

Analysis of the need for maintenance therapy in patients with severe psychiatric disorders in remission
D.Ismailova 51

Depressive disorders as a consequence of the allostatic load
V.Yu.Fedchenko 55

Основные категории психиатрии течения (синдромокинез и синдромотаксис)

В.И.Крылов✉

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8
✉krylov2056@yandex.ru

Публикация посвящена проблеме синдромокинеза и синдромотаксиса психических и поведенческих расстройств. Рассматриваются частные варианты динамики клинической картины: генерализация, систематизация, кристаллизация психопатологической симптоматики.

Ключевые слова: синдромокинез, синдромотаксис, генерализация, систематизация, кристаллизация.

Для цитирования: Крылов В.И. Основные категории психиатрии течения (синдромокинез и синдромотаксис). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (2): 4–9.

Basic definitions of dynamic psychiatry (syndromokinesis and syndromotaxis)

V.I.Krylov✉

I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8
✉krylov2056@yandex.ru

The publication is devoted to the problem of syndromokinesis and syndromotaxis of mental and behavioral disorders. Particular variants of the dynamics of the clinical picture are considered: generalization, systematization, crystallization of psychopathological symptoms.

Key words: syndromokinesis, syndromotaxis, generalization, systematization, crystallization.

For citation: Krylov V.I. Basic definition of dynamic psychiatry (syndromokinesis and syndromotaxis). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (2): 4–9.

Важное практическое и теоретическое значение приобретают обсуждение и уточнение терминологии, используемой для динамической оценки психического состояния. Близкое, но не идентичное значение имеют понятия, характеризующие различные стороны динамики болезненно процесса, – патокинез и синдромокинез. Проявлением синдромокинеза являются внешние, в первую очередь клинические проявления болезни. Иными словами, синдромокинез – это динамика возникновения, развития и исчезновения структурных элементов синдрома – симптомов. Понятие «патокинез» наряду с клиническими аспектами болезни отражает динамику нейробиологических (нейрофизиологических, нейрохимических, патологоанатомических) процессов.

Сущность **синдромокинеза** – последовательность и закономерность динамики клинических проявлений: возникновения, смены и редукции симптомов в структуре синдрома. Различные варианты синдромокинеза отражают преобладание определенных звеньев патогенеза.

Проявлением динамики болезни является видоизменение структуры синдрома. Психопатологические синдромы представляют собой «динамические образования с меняющимся соотношением синдромов», в процессе развития болезни «одни симптомы выдвигаются на первый план, другие редуцируются или оказываются скрытыми».

Закономерности последовательности развития и смены симптомов не имеют абсолютного, жестко детерминированного характера, что определяется многообразием, вариативностью патогенетических механизмов. У конкретного больного отдельные симптомы и даже этапы болезни могут отсутствовать.

Синдромокинез отражает формирование клинической картины расстройства в структуре реакций, фаз, развитий, процессуальных заболеваний. Основу синдромокинеза составляет динамика осевого психопатологического синдрома, наблюдаемого на всем протяжении болезни [1]. При прогрессивных процессуальных заболеваниях осевым расстройством является синдром снижения уровня

личности. Сквозным синдромом при расстройствах шизофренического спектра является своеобразное снижение личности, обусловленное диссоциацией психических процессов. При экзогенно-органических психических расстройствах особенностью осевого синдрома снижения личности является интеллектуально-мнестическое снижение с формированием в исходе болезни синдрома деменции.

В одних случаях развитие манифестных проявлений болезни происходит постепенно (расстройства шизофренического и аффективного спектра, деменции), в других – имеет место одномоментное формирование развернутой клинической картины заболеваний. В этом случае продромальный и инициальный этапы болезни отсутствуют (пароксизмальные психические расстройства).

Синдромотаксис отражает не только последовательность возникновения, развития и регресса, но и взаимосвязь психопатологической симптоматики. Наиболее частые сочетания синдромов при данном психическом расстройстве представляют суть синдромотаксиса. Существуют две противоположные точки зрения о специфичности синдромотаксиса определенных психических и поведенческих расстройств. Согласно первому мнению в основе не только каждой нозологической единицы, но и каждого психопатологического синдрома лежат «собственные церебральные патогенетические механизмы», определяющие синдромотаксис [2]. Противоположная точка зрения допускает наличие единого синдромотаксиса в группах нозологически близких клинических форм болезни [2, 3]. С одной стороны, каждая нозологическая единица имеет свой предпочтительный синдромотаксис, с другой – каждый вариант синдромотаксиса отражает патогенетические механизмы данной разновидности заболевания.

Синдромотаксис является результатом взаимодействия общепатологического и нозологического стереотипа развития болезни и внешних экстраморбидных факторов. Структура и динамика психопатологических синдромов

модифицируются индивидуальными особенностями при сохранении общих синдромокинеза и синдромотаксиса.

Клинической реальностью являются феномены синтропии (тропизма) и дистропии (антагонизма) определенных психопатологических синдромов друг к другу. Для характеристики антагонистических либо синергических отношений между различными психопатологическими синдромами используется понятие валентности. Наибольшее количество синергических связей обнаруживают синдромы начальных регистров поражения психической деятельности (астенический, депрессивный, навязчивый, ипохондрический), наименьшее – синдромы, относимые к регистрам более тяжелого поражения психической деятельности (кататонический, гебефренический, тотальной деменции).

В качестве особых вариантов динамики психических нарушений в работах П.Г.Сметанникова выделяются трансформация (сукцессивное сосуществование синдромов) и перекрытие (симулятивное сосуществование синдромов) [2]. В случае трансформации клинической картины замена одного синдрома другим происходит не одновременно, а постепенно. «При ослаблении прежней симптоматики в ее недрах возникает новая симптоматика». При этом на определенном этапе болезни состояние больного определяется двумя различными психопатологическими синдромами.

Перекрытие синдромов – другая, более редкая форма сосуществования двух самостоятельных психопатологических синдромов в рамках единого клинического состояния. На фоне существующего психопатологического синдрома появляются компоненты нового синдрома. Новый синдром достигает полного развития, определяя состояние больного. При этом прежний синдром не обнаруживает тенденции к обратному развитию, ожидаемой редукции симптоматики не происходит. Перекрытию, как правило, подвергаются синдромы, относимые к различным регистрам поражения психики. Наиболее часто в клинической практике наблюдается перекрытие паранойяльного и аффективных (маниакального и депрессивного) синдромов.

При расстройствах шизофренического спектра и экзогенно-органических психозах клинические варианты синдрома Кандинского–Клерамбо выступают в «различной последовательности и с различной предпочтительностью». Наиболее характерными для паранойяльной формы шизофрении с непрерывным течением являются варианты синдромотаксиса [4]. В первом случае паранойяльный синдром сменяется бредовым вариантом синдрома Кандинского–Клерамбо. В исходе болезни наблюдается развитие экспансивной парафрении. Второй вариант синдромотаксиса предполагает, как и в первом случае, дебют болезни с паранойяльной симптоматикой, сменяющейся галлюцинаторным вариантом синдрома психических автоматизмов. В исходе болезни клиническая картина представлена галлюцинаторной парафренией. Наконец, третий вариант динамики предполагает трансформацию ипохондрического синдрома в ипохондрический вариант синдрома Кандинского–Клерамбо с последующим формированием ипохондрической парафрении.

При рекуррентной шизофрении проявления психоза нарастают скачкообразно. Компоненты синдрома психических автоматизмов включаются в структуру депрессии либо мании, острой парафрении, онейроидной кататонии.

Развертывание психопатологической симптоматики при экзогенных и экзогенно-органических заболеваниях происходит иначе, чем при расстройствах шизофренического спектра. Синдром психических автоматизмов развивается параллельно с соматическими и неврологическими

проявлениями заболевания на фоне различной степени астении, которая предшествует развитию психоза и сохраняется после его окончания. Для экзогенных и экзогенно-органических расстройств с синдромом Кандинского–Клерамбо наиболее характерным является следующий стереотип развития болезненных нарушений. На начальном этапе болезни наблюдаются различные формы экзогенных реакций (синдромы помрачения сознания, острый вербальный галлюциноз), сменяющиеся псевдогаллюцинозом [4]. Большое значение в видоизменении клинической картины психоза имеют дополнительные экзогенные вредности. Типичные экзогенные клинические картины сменяются атипичными шизоформными расстройствами, приводящими в конечном итоге к органическим изменениям интеллекта и личности. Течение болезни в отличие от шизофрении, как правило, имеет не непрерывный, а транзиторный либо рецидивирующий характер.

Синергизм либо антагонизм синдромов практически не зависит от нозологической принадлежности состояния. Последовательность развития ассоциированной симптоматики может варьировать. В одних случаях дисморфоманические нарушения возникают на фоне уже существующей депрессии, в других – депрессивные нарушения присоединяются к уже сформированному дисморфоманическому синдрому.

При одной из разновидностей дисморфомании – синдроме распространения неприятных запахов – наблюдается только особый вариант телесных ощущений со строго определенной локализацией, без тенденции к миграции [5]. В этом случае от других разновидностей дисморфоманического синдрома патологические телесные ощущения в виде сенестопатий всегда появляются одновременно с убежденностью в наличии телесного уродства.

Прогрессирующее течение заболевания характеризуется так называемым «прямым синдромотаксисом». В этом случае имеет место смена простых синдромов более легких регистров поражения психики сложными синдромами, отражающими более тяжелый уровень нарушения психической деятельности.

«Обратный синдромотаксис» характерен для регрессирующего течения заболевания. При этом имеет место смена сложных синдромов более тяжелых регистров поражения психической деятельности простыми синдромами, относящимися к начальным регистрам поражения психики. При классическом варианте меланхолической депрессии последовательность редукции психопатологической симптоматики, как правило, имеет следующий характер. На первом этапе редуцируется аффективный бред, затем отмечается отчетливое улучшение болезненно сниженного настроения и только потом уменьшается выраженность моторного и идеаторного торможения.

Представляет интерес рассмотрение соотношения понятий «прогрессирующее» и «генерализация». Прогрессирующее (лат. *progredier* – идти вперед) – признак, характеризующий эндогенные и эндогенно-органические заболевания, протекающие по процессуальному типу с нарастанием негативной и позитивной симптоматики. Противоположный тип течения с наблюдаемой со временем тенденцией к обратному развитию позитивных, а иногда и негативных симптомов носит название регрессирующего.

Термин «генерализация» (от лат. *generalis* – общий) используется в научной литературе в нескольких основных значениях. При широком общенаучном толковании термина под генерализацией понимают процесс обобщения, перехода от частного к общему, «подчинение частных явлений общему принципу». В медицинских дисциплинах под генерализацией понимают распространение ограниченного, локального процесса на другие системы и органы, на весь организм в целом. В клинической психиатрии

Таблица 1. Общие признаки генерализации патологических идей

Навязчивые идеи	Бредовые идеи
Расширение круга объектов и ситуаций, вызывающих актуализацию навязчивостей	Расширение круга лиц и событий, вовлеченных в бред
Формирование вторичных навязчивостей	Привлечение новых фактов для доказательства правоты
Усложнение структуры навязчивых нарушений (присоединение навязчивых воспоминаний, представлений, влечений)	Движение от «меньшей к большей эксплицитности» (предположения и гипотезы трансформируются в убежденность)
Тенденция к трансформации в нарушения более тяжелых регистров	Изменение характера бредового поведения
Формирование ритуалов второго и третьего порядка	Переориентация направленности вектора бредовых идей от настоящего к прошлому и будущему
	Присоединение идей, тематически не связанных с первичной фабулой

в качестве проявления генерализации болезненного процесса рассматривается трансформация простых (малых) психопатологических синдромов в сложные (большие). Степень генерализации патологического процесса определяет регистр нарушения психической деятельности.

Прогрессиентность заболевания характеризуют в первую очередь темп, скорость нарастания симптоматики. При этом общая тенденция к прогрессированию болезни не исключает периодов замедления темпа нарастания нарушений.

Кроме того, понятие генерализации характеризует в большей степени не скорость, темп, а диапазон наблюдаемой психопатологической симптоматики.

Понятие прогрессиентности отражает общую тенденцию к прогрессированию, утяжелению состояния на всем протяжении болезни. Понятие генерализации характеризует тенденцию динамики нарушений только на определенном этапе болезни. Тенденция к генерализации психических расстройств может наблюдаться в определенные периоды заболеваний с регрессиентным течением.

Генерализация болезни сопровождается усложнением клинической картины, нарастанием полиморфизма психопатологической симптоматики. При этом состоянии больного может определяться психопатологической симптоматикой одного или нескольких регистров нарушения психической деятельности. Необходимо отметить, что пестрота, полиморфизм симптоматики могут быть связаны не только с прогрессированием, генерализацией болезни, но и с влиянием патофизиологических биологического и социально-психологического факторов.

Генерализация клинической картины может в одних случаях реализоваться за счет утяжеления и усложнения симптоматики одного регистра, в других – за счет присоединения нарушений более сложного регистра.

Общие клинические признаки генерализации психических и поведенческих расстройств представлены в **табл. 1**. Нарастание эмоциональной насыщенности болезненных нарушений приводит к доминированию их в сознании, высокой степени устойчивости к конкурирующим переживаниям.

Появление психопатологической симптоматики более тяжелого регистра отражает общий стереотип динамики психических расстройств, присущий данному заболеванию. Появление при обсессивно-фобических расстройствах чувства сделанности, наведенности отражает тенденцию к трансформации навязчивостей в бредовые расстройства, возникновение немотивированных стереотипных действий – в трансформацию навязчивостей в кататонические нарушения.

Психическое состояние начинает полностью определять поведение больных. При навязчивых расстройствах это поведение избегания или контролирующее поведение, при параноидных расстройствах в зависимости от фабулы бредовых идей – вербальная и физическая агрессия, бредовая миграция и защита, кверулянтское и сутяжное поведение.

Проявлением генерализации бреда являются распространение болезненных переживаний на все более широкий круг событий и лиц, привлечение новых фактов для доказательства истинности болезненных переживаний. «Все больше и больше событий, явлений вовлекается в сюжет» [6]. Бредовые предположения, гипотезы сменяются бредовой убежденностью. Происходит переориентация направленности вектора бредовых переживаний. Все большее значение приобретает ретроспективная бредовая трактовка событий прошлой жизни.

Изменяется поведение больных с бредовыми идеями. Бредовое избегание сменяется активным стремлением к противоборству с лицами, вовлеченными в болезненные переживания, «преследуемые превращаются в преследователей».

Частные признаки генерализации бреда различаются в зависимости от преобладающего механизма бредообразования. Проявлением генерализации острого чувственного бреда является усложнение клинической картины за счет факультативных компонентов симптомокомплекса чувственного бреда – ложных узнаваний, антагонистического бреда, острых бредовых интерпретаций.

Ложные узнавания приобретают множественный характер. Возникающее переживание сродства окружающих с хорошо знакомыми больному людьми быстро возникает и столь же быстро отвергается. Знакомые для больного лица узнаются то в одном, то в другом человеке, один и тот же человек напоминает больному сразу нескольких знакомых.

Предположение о «подстроенности» происходящего сменяется твердой убежденностью в этом. Бредовые идеи инсценировки приобретают устойчивую фабулу с разделением лиц, вовлеченных в болезненные переживания, на два лагеря.

Проявлением генерализации бреда воображения является включение конфабуляторного механизма бредообразования (**табл. 2**). Парафренизации состояния способствует возникновение ложных воспоминаний фантастического содержания – псевдогаллюцинаций памяти [7].

О генерализации интерпретативного бреда свидетельствует появление парамнезий, тематически связанных с основной фабулой бредовой идеи. Ошибочные воспоминания касаются отдельных деталей, хронологической последовательности происшедших событий. Развитие парамнезий тесно связано с кататимной бредовой оценкой действительности. Другим проявлением генерализации интерпретативного бреда является возникновение особого вида обманов восприятия в виде галлюцинаций воображения. Содержание галлюцинаций воображения, вторичных по отношению к бредовым идеям, отражает тематику бредовых переживаний (**см. табл. 2**).

При генерализации навязчивых нарушений происходит расширение круга объектов и ситуаций, вызывающих актуализацию навязчивостей, отмечается формирование вторичных фобий и обсессий. Другим проявлением генерализации является усложнение психопатологической структуры навязчивого синдрома – присоединение к первичным

ОБЩАЯ ПСИХОПАТОЛОГИЯ / GENERAL PSYCHOPATHOLOGY

фобиям и Obsессиям навязчивых воспоминаний, представлений, влечений. Прослеживается тенденция к визуализации навязчивых воспоминаний и представлений [7].

Навязчивые страхи утрачивают кондициональный характер. Исчезает связь аффекта тревоги с определенными фобическими стимулами и ситуациями. Монотематические страхи трансформируются в панфобию. Парциальное избегание сменяется тотальным избеганием (см. табл. 2).

Больные отказываются от попыток преодоления, борьбы со страхом. Исчезает критическое отношение к страху. Патологические страхи приобретают сверхценный характер [7].

Навязчивые сомнения и опасения возникают по любому поводу, при столкновении с обыденными рутинными повседневными жизненными проблемами. Таким образом, тенденция к генерализации навязчивостей отражает трансформацию психопатологических расстройств в патохарактерологические.

Еще одним проявлением генерализации навязчивостей является усложнение системы символической защиты. Происходит формирование защитных ритуалов второго и третьего порядка (см. табл. 2).

Частым следствием генерализации навязчивых расстройств является присоединение вторичной депрессивной, ипохондрической, деперсонализационной, конверсионной симптоматики.

Изменение интенсивности и модальности ощущений – основные клинические проявления генерализации нарушений телесной перцепции. Нарастает полиморфизм патологических ощущений, приобретающих все более тягостный и мучительный характер. Постоянно меняется модальность ощущений. Элементарные сенестопатии трансформируются в эссенциальные сенестопатии, приобретающие термический («жжение», «горение»), барический («распирание», «расслоение»), кинестетический («перемещение», «переливание») характер. Меняется локализация ощущений. Телесные сенсации приобретают глубинную локализацию, распространяясь с поверхности тела на внутренние органы.

На высоте состояния на первый план в клинической картине наряду с патологическими ощущениями выступают аффективные нарушения в виде тревоги и растерянности с переживанием надвигающейся катастрофы. Больные не понимают, что с ними происходит, не находят причин изменения самочувствия. Контакт с больными затруднен. Вместо ответов на поставленные вопросы однотипно повторяют вопросы: «что со мной?», «отчего все это?»

Часто наблюдается присоединение тягостного трудно вербализуемого чувства общей телесной измененности. Данное обстоятельство дает основание говорить о развитии на высоте состояния соматопсихической деперсонализации. При сохранении ориентировки в собственной личности и месте, как правило, наблюдается неточная ориентировка во времени. По выходу из психотического состояния отмечается парциальная амнезия. Развитие острого психотического состояния в форме сенестопатической растерянности [8] наблюдается в течение нескольких часов или дней.

Систематизация (от греч. systema – соединение, связывание составление из частей) является одной из форм генерализации бредовых и навязчивых нарушений. Систематизация бредовых идей наблюдается с преобладания интерпретативного механизма бреодообразования, имеющего в основе искажение внутренних связей между предметами и явлениями. Отдельные бредовые суждения и умозаключения взаимосвязаны, образуют последовательную цепь доказательств и выводов. Формируются соподчиненные, иерархические отношения между «центральной

Навязчивости	Бред
Фобии	Чувственный бред
Утрата кондициональности	Присоединение ложных узнаваний
Трансформация избирательного избегания в тотальное	Развитие бреда инсценировки
Obsессии	Бред воображения
Возникновение навязчивых переживаний при решении рутинных, бытовых вопросов	Развитие бредовых конфабуляций
	Интерпретативный бред
	Появление парамнезий
	Возникновение галлюцинаций воображения

ной идей» и производными вторичными идеями, связанными содержательно и причинно-следственно с основной патологической идеей.

Систематизированный бред составляет основу разных по фабуле вариантов паранойяльного синдрома. Монотематический интерпретативный бред фантастического содержания определяет клиническую картину систематизированной парафрении.

В случае систематизации Obsессивно-фобических нарушений центральным элементом синдрома становится навязчивое переживание, вызывающее наибольшее эмоциональное неприятие при рецидивировании. Актуализация контрастных навязчивых опасений либо сомнений определяет появление связанных с ними по содержанию вторичных навязчивых нарушений контрастного характера. Опасение совершения агрессивных действий в отношении близкого человека вызывает возникновение навязчивых воспоминаний, представлений, побуждений, связанных с возможностью нанесения физического или морального вреда близкому человеку.

Понятие «**кристаллизация**» (от фр. crystallization – упорядочивание) используется в литературе для характеристики как бредовых, так и навязчивых расстройств. Кристаллизация бредовых идей рассматривается как один из этапов динамики первичного интерпретативного бреда, следующий за этапом «первичного бредового настроения» [9]. Бредовые гипотезы и предположения периода «первичного бредового настроения» сменяются стойкой бредовой убежденностью. Формируется устойчивая бредовая фабула с переосмыслением реальных событий, установлением причинно-следственных связей, понятных только больному. Бредовая система приобретает законченность и стройность. Расширяется круг по-бредовому интерпретируемых событий и фактов.

Иное значение вкладывается в понятие «кристаллизация навязчивости». В этом случае речь идет о сохранении или восстановлении облигатных признаков навязчивостей – персевераторной повторяемости и критического отношения к болезненным переживаниям.

Как правило, термин «кристаллизация» используется для характеристики клинических особенностей навязчивостей с преобладанием аффективного компонента – фобий [10]. Рецидивирование и актуализация навязчивого страха происходят только в строго определенном для каждой фобии ситуации, под влиянием строго определенного внешнего стимула. Актуализация кардиофобии наблюдается в ситуации затрудненного оказания помощи, актуализация социальных фобий – в «ситуациях общения и действия» [7].

Кристаллизация навязчивостей характерна для этапа становления, формирования манифестного болезненного состояния либо при регрессионной динамике болезни в процессе обратного развития симптоматики.

Повторяющиеся эпизоды психических расстройств могут иметь **однотипный** либо **стереотипный** характер клинических проявлений. Термины «приступ» и «пароксизм» часто используются в литературе в качестве синонимов для обозначения внезапно возникающих и быстро преходящих психических расстройств. Разграничение внешне сходных по клиническим проявлениям, но принципиально различных по механизмам развития состояний имеет важное практическое значение.

Существенное значение для диагностики, оценки прогноза и выбора терапевтической тактики имеет разграничение пароксизмальных и приступообразных расстройств. В связи с этим в обсуждении нуждается вопрос, связанный с использованием адекватной терминологии при клинической квалификации данных нарушений.

Однотипность и стереотипность – две клинические характеристики, отражающие степень сходства, тождественности, идентичности клинических проявлений болезни при их повторении. При этом стереотипный характер клинической картины – признак, указывающий на нозологическую принадлежность расстройства к заболеваниям эпилептического круга.

Одним из основных клинических признаков пароксизмальных психических расстройств является внезапное, без продромального периода, начало и столь же внезапное окончание приступа. Кратковременность состояния – второй важный признак пароксизмальных нарушений. Пароксизмальные психические расстройства характеризуются отсутствием этапности в развитии клинической картины. В межприступном периоде психических нарушений у больных, как правило, не наблюдается.

Основными клиническими формами пароксизмальных психических расстройств при эпилепсии являются нарушения с расстройством сознания, аффективные расстройства (аутохтонные дисфории), пароксизмальные нарушения влечений.

Основной признак пароксизмальных состояний – развитие нарушений по типу «клише». Стереотипность (от греч. *stereos* – твердый и *typos* – отпечаток, повторяющийся без изменений) предполагает постоянство, константность клинических проявлений пароксизмальных психических нарушений при их повторении. Каждое последующее пароксизмальное состояние является точной копией предыдущего. Для характеристики пароксизмальных психических нарушений используют понятие «фотографическая» или «кинематографическая» точность, отражающее полное сходство, идентичность нарушений при их повторении.

В частности, абсанс представляет собой кратковременное, продолжительностью в несколько секунд выключение сознания с последующей амнезией данного состояния. Наблюдается кратковременное выключение «сознательной психической деятельности», которой больной был занят до начала приступа. По окончании абсанса больной продолжает незаконченное действие или фразу с того момента, на которой она была прервана.

У одного больного, как правило, наблюдаются идентичные по клиническим проявлениям эпизоды нарушения сознания. Переход одного вида приступов в другой в динамике болезни не происходит [11].

Приступообразные психические нарушения, напротив, отличаются вариативностью клинической картины. Наибольшая вариативность симптоматики отмечается при панических атаках. Повторные панические атаки отличаются как по тяжести, так и по их продолжительности. Постоянно меняются характер и соотношение психических и вегетативных нарушений в структуре приступа. В межприступном периоде у подавляющего большинства больных с паническим расстройством выявляются разнообразные

психические расстройства в виде тревоги ожидания, астении, депрессивной симптоматики. В связи с этим неправомерным представляется отнесение рядом авторов панических атак к пароксизмальным расстройствам [12, 13].

Ритуальные действия при навязчивых расстройствах, как правило, не имеют жесткой постоянной конструкции. Навязчивые ритуалы у одного конкретного больного могут различаться по характеру, последовательности и числу выполняемых защитных действий и произносимых защитных звуков и фраз, характеризуясь количественной и качественной вариативностью [14].

Сокращение объема выполняемых действий достигается за счет отказа от исполнения определенных защитных движений, пропуска или сокращения числа произносимых звуков, слов, фраз. При сокращении объема ритуальных действий больные отказываются в первую очередь от выполнения действий, заметных для окружающих. При ухудшении состояния больных, напротив, расширяют объем выполняемых действий, увеличивается число проговариваемых звуков, слов (количественная вариативность). С утяжелением состояния также может происходить усложнение структуры ритуала с видоизменением выполняемых защитных действий и произносимых фраз либо формирование так называемых ритуалов второго и третьего порядка (качественная вариативность).

Приступообразный характер имеют эпизоды репереживания психотравмирующей ситуации при посттравматическом стрессовом расстройстве. Полной тождественности клинических проявлений при повторении эпизодов репереживания психотравмирующей ситуации (флэшбэк) не наблюдается. Характерным является сходство, но не идентичность сюжета повторно переживаемой ситуации [15]. В одних случаях при повторении эпизодов репереживания сходство преобладает над различием, в других – различие над сходством. Эпизоды репереживаний имеют различные клинические проявления и разную продолжительность. При легких абортных приступах наблюдаются только зрительные образы (визуализированные воспоминания и представления), при более тяжелых приступах зрительные образы дополняются акустическим, тактильным, обонятельным компонентом (сенсориализированные воспоминания и представления).

Литература/References

1. Портнов АА. *Общая психопатология. Учебное пособие.* М., 2004. / Portnov AA. *Obsbchaia psikhopatologiya. Uchebnoe posobie.* М., 2004. [in Russian]
2. Сметанников П.Г. *Психиатрия. Руководство для врачей.* Н.Новгород, 2002. / Smetannikov P.G. *Psikhiatriia. Rukovodstvo dlia vrachei.* N. Novgorod, 2002. [in Russian]
3. *Общая психопатология. Пособие для врачей.* Под ред. А.О. Бухановского, Ю.А. Кутявина, М.Е. Литвак. Ростов-на-Дону, 1998. / *Obsbchaia psikhopatologiya. Posobie dlia vrachei.* Pod red. A.O. Bukhanovskogo, Ju.A. Kutjavina, M.E. Litvak. Rostov-na-Donu, 1998. [in Russian]
4. Хохлов Л.К. *О прогностическом значении синдрома Кандинского–Клерамбо для параноидной шизофрении.* Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1965; 10: 1524–32. / *Khokhlov L.K. O prognosticheskom znachenii sindroma Kandinskogo–Klerambo dlia paranoidnoi szizofrenii.* Zburn. *nevrolog, i psikhiatr. im. S.S. Korsakova.* 1965; 10: 1524–32. [in Russian]
5. Коркина М.В. *Дисморфофобия и дисморфомания.* М., 1982. / *Korkina M.V. Dismorfofobii i dismorfomanii.* М., 1982. [in Russian]
6. Ясперс К. *Общая психопатология.* Пер. с нем. М., 1997. / *Jaspers K. Obsbchaia psikhopatologiya. Per. s nem.* М., 1997. [in Russian]
7. Крылов В.И. *Дискуссионные вопросы диагностики и систематики навязчивых расстройств.* Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18 (1): 43–8. / *Krylov V.I. Diskussionnye voprosy*

- diagnostiki i sistematiki naviazchivuyekh rasstroistu. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2016; 18 (1): 43–8. [in Russian]*
8. Эглитис И.Р. Сенестопатии. Рига, 1977. / Eglitis I.R. Senestopatii. Riga, 1977. [in Russian]
 9. Баллинский М.И. Записки по психиатрии. СПб., 1858–1859. / Balinskii M.I. Zapiski po psikiatrii. SPb., 1858–1859. [in Russian]
 10. Имелинский К. Сексология и сексopatология. М., 1986. / Imelinskii K. Seksologiya i seksopatologiya. M., 1986. [in Russian]
 11. Тиганов А.С. Общая психopatология. Курс лекций. М., 2008. / Tiganov A.S. Obschchaya psikhopatologiya. Kurs lektcii. M., 2008. [in Russian]
 12. Жариков Н.М., Тюльпин Ю.Г. Психиатрия. Учебник. М., 2009. / Zharikov N.M., Tjul'pin Ju.G. Psikiatriia. Uchebnik. M., 2009. [in Russian]
 13. Морозов Г.В., Шумский Н.Г. Введение в клиническую психиатрию (пропедевтика в психиатрии). Н.Новгород, 1988. / Morozov G.V., Shumskii N.G. Vvedenie v klinicheskuiu psikiatriiu (propedevitika v psikiatrii). N. Novgorod, 1988. [in Russian]
 14. Крылов В.И. Навязчивые состояния: тревожно-фобические и obsessivno-kompulsivnye расстройствa. Ростов-на-Дону, 2016. / Krylov V.I. Naviazchivye sostoiانيا: trevozhno-fobicheskie i obsessivno-kompulsivnye rasstroistva. Rostov-na-Donu, 2016. [in Russian]
 15. Крылов В.И. Психopatология реперезживаний (феномен флэшбек). Психиатрия и психофармакотерапия. 2010; 12 (1): 7–12. / Krylov V.I. Psikhopatologiya reperezhivanii (fenomen fleshbek). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2010; 12 (1): 7–12. [in Russian]

Сведения об авторе

Крылов Владимир Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: Krylov2056@yandex.ru

Пути повышения эффективности терапии тревожных расстройств в клинике нервных болезней

О.В.Воробьева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»
Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
ovvorobeva@mail.ru

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) большинством исследователей и врачей-практиков признаны препаратами первого выбора для лечения хронических тревожных расстройств. Приблизительно у 1/3 пациентов в первые недели лечения СИОЗС наблюдается усиление соматических симптомов тревоги, что потенциально ухудшает комплаентность. Дополнительное введение коротких курсов бензодиазепинов в инициальный период лечения СИОЗС тревожных расстройств дает ряд преимуществ: возможность быстрого достижения противотревожного эффекта, повышение комплаентности – и практически не влияет на тяжесть и спектр побочных эффектов проводимой терапии.

Ключевые слова: тревожные расстройства, лечение, бензодиазепины, Лорафен.

Для цитирования: Воробьева О.В. Пути повышения эффективности терапии тревожных расстройств в клинике нервных болезней. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (2): 10–15.

Efficacy enhancement in treatment of anxiety disorders in neurology

O.V.Vorobyeva

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.
119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2
ovvorobeva@mail.ru

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are considered first line therapy of chronic anxiety disorders by the majority of both researchers and practicing physicians. But during the first weeks of treatment nearly one third of patients experience worsening of somatic symptoms of anxiety, which can potentially effect compliance. Short course of benzodiazepines added at the initial period of treatment of anxiety disorders with SSRI can be beneficial as it can help to achieve antianxiety effect faster, enhance compliance and has little to no effect on severity and range of side effects of the treatment.

Key words: anxiety disorders, treatment, benzodiazepines, Lorafen.

For citation: Vorobyeva O.V. Efficacy enhancement in treatment of anxiety disorders in neurology. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (2): 10–15.

Клинически значимая тревога встречается у 5–7% в общей популяции и у 25% или более пациентов, наблюдающихся врачами общей практики. Заболеваемость в течение жизни тревожными расстройствами (ТР) может составлять свыше 30%. Грань между «нормальным» ответом на угрозу и патологическим ТР часто весьма размыта, и, возможно, существует континуум от личностного дистресса до психического расстройства. Именно с этим связаны трудности диагностики патологической тревоги, которая диагностируется в 2 раза реже, чем депрессия. Определенную помощь в диагностике патологической тревоги могут оказать надежные диагностические критерии ТР, изложенные в Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Согласно современным классификациям психических расстройств ТР распределены в 8 дискретных категорий: паническое расстройство (ПР), генерализованное ТР (ГТР), агорафобия с ПР, обсессивно-компульсивное расстройство, социальная фобия, специфические фобии, посттравматическое стрессорное расстройство, острое стрессорное расстройство. Среди хронических форм тревоги ПР и ГТР наиболее часто диагностируются врачами общей практики. Любое из перечисленных ТР может протекать в субклинической форме.

Врач-невролог в своей повседневной практике встречается с ТР, находящимися в разных причинно-следственных отношениях с основным (неврологическим) заболеванием. Можно выделить как минимум 4 такие категории:

- Острая тревога как реакция на стрессорное жизненное событие.
- Первичная патологическая тревога, проявляющаяся «неврологическими» знаками и симптомами (тревога

проявляется симптомами, имитирующими неврологическое заболевание).

- ТР, коморбидное с текущим неврологическим заболеванием, или смешанное тревожно-депрессивное расстройство, коморбидное с текущим неврологическим заболеванием.
- Лекарственно индуцированная тревога, возникшая в результате терапии основного заболевания.

Острая тревога

Острая тревога – наиболее узнаваемое состояние как для клинициста, так и для пациента. Пациенты видят причину нарушения своего состояния в пережитом негативном событии. Последствием болезненных симптомов является социальная дезадаптация. Чаще всего дезадаптация характеризуется тревожным настроением, ощущением неспособности справиться с ситуацией и даже снижением способности функционировать в повседневной жизни. Тревожность проявляется диффузным, крайне неприятным, часто неопределенным ощущением опасения чего-то, угрозы, чувством напряжения, повышенной раздражительностью, плаксивостью. В то же время тревога у этой категории пациентов может проявляться конкретными страхами, в первую очередь опасениями по поводу собственного здоровья.

Первичная хроническая тревога

Пациенты, страдающие первичной хронической тревогой, наблюдаются врачами-неврологами чаще всего с диагнозами: вегетативная дистония, нейродилуляторная дистония, вегетативные кризы, симпатoadреналовые кри-

зы. Для категории пациентов, обращающихся к неврологу, характерно жаловаться на «соматические» симптомы тревоги, которые являются в большинстве своем следствием активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. Психические симптомы могут не осознаваться больным или расцениваться как нормальная реакция на «непонятное» болезненное состояние. Только активный расспрос пациентов позволяет выявить наряду с вегетативной дисфункцией психические тревожные симптомы. Наиболее часто в поле зрения невролога попадают пациенты, страдающие ГТР и паническими атаками (ПА).

ГТР обычно возникает, как правило, до 40 лет (наиболее типичное начало между подростковым возрастом и третьим десятилетием жизни), течет хронически годами с выраженной флуктуацией симптомов. Женщины болевают ГТР в два и более раз чаще, чем мужчины. Основным проявлением заболевания является чрезмерная тревога или беспокойство по поводу обыденных событий, которые пациент не может контролировать. Тревога ассоциирована с тремя или более из представленных ниже симптомов (табл. 1).

Кроме того, неограниченно могут быть представлены неспецифические симптомы тревоги: вегетативные (головокружение, тахикардия, эпигастральный дискомфорт, сухость во рту, потливость и др.); мрачные предчувствия (беспокойство о будущем, предчувствие «конца», трудности концентрации); моторное напряжение (двигательное беспокойство, суетливость, невозможность расслабиться, головные боли напряжения, озноб). Именно неспецифические соматические (вегетативные) симптомы часто становятся ведущими жалобами больных с ГТР, что объясняет принятые ранее термины «вегетативная дистония», «нейроциркуляторная дистония». Ранее ГТР большинством экспертов рассматривалось как мягкое расстройство, которое достигает клинической значимости только в случае коморбидности с депрессией. Но увеличение фактов, свидетельствующих о нарушении социальной и профессиональной адаптации больных с ГТР, заставляет более серьезно относиться к этому заболеванию.

ПР – крайне распространенное, склонное к хронизации заболевание, манифестирующее в молодом, социально активном возрасте. Распространенность ПР, по данным эпидемиологических исследований, составляет 1,9–3,6% [1]. ПР в 2–3 раза чаще наблюдается у женщин. Основным проявлением ПР являются повторяющиеся пароксизмы тревоги (ПА). ПА представляет собой необъяснимый мучительный для больного приступ страха или тревоги в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами. В отечественной литературе долгое время использовался термин «вегетативный криз», отражающий представления о первичности дисфункции вегетативной нервной системы.

Диагностика ПА основывается на определенных клинических критериях. ПА характеризуется пароксизмальным страхом (часто сопровождающимся чувством неминуемой гибели) или тревогой и/или ощущением внутреннего напряжения в сочетании с 4 или более из списка паникоассоциированных симптомов (табл. 2).

Интенсивность основного критерия ПА – пароксизмальной тревоги – может варьировать в широких пределах от выраженного аффекта паники до ощущения внутреннего напряжения. В последнем случае, когда на первый план выступает вегетативная составляющая, говорят о «нестраховой» ПА или о «панике без паники». Атаки, обедненные эмоциональными проявлениями, чаще встречаются в терапевтической и неврологической практике. Паникоассоциированные симптомы развиваются внезапно и достигают своего пика в течение 10 мин. Постприступный период характеризуется общей слабостью, разбитостью.

Таблица 1. Диагностические критерии ГТР

Тревожные опасения или беспокойство, наблюдающиеся почти ежедневно, с трудом поддающиеся произвольному контролю и не ограниченные конкретными обстоятельствами и ситуациями в сочетании со следующими симптомами:
1. Нервозность, беспокойство, ощущение взвинченности, состояние на грани срыва
2. Утомляемость
3. Нарушение концентрации внимания, «отключения»
4. Раздражительность
5. Мышечное напряжение
6. Нарушения сна, чаще всего затруднения засыпания и поддержания сна

Таблица 2. Список паникоассоциированных симптомов

1. Сильное сердцебиение, учащенный пульс
2. Потливость
3. Озноб, тремор, ощущение внутренней дрожи
4. Ощущение нехватки воздуха, одышка
5. Затруднение дыхания, удушье
6. Боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки
7. Тошнота или абдоминальный дискомфорт
8. Ощущение головокружения, неустойчивость, легкость в голове или предобморочное состояние
9. Ощущение дереализации, деперсонализации
10. Страх сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок
11. Страх смерти
12. Ощущение онемения или покалывания (парестезии) в конечностях
13. Ощущение прохождения по телу волн жара или холода

ПР имеет особый стереотип становления и развития симптоматики. Первые атаки оставляют неизгладимый след в памяти больного, что ведет к появлению синдрома тревоги «ожидания» приступа, который, в свою очередь, закрепляет повторяемость атак. Повторение атак в сходных ситуациях (в транспорте, пребывании в толпе и т.д.) способствует формированию ограничительного поведения, т.е. избегания потенциально опасных для развития ПА мест и ситуаций. Трактовка пациентом ПА как проявления какого-либо соматического заболевания приводит к частым посещениям врача, консультациям у специалистов разного профиля, неоправданным диагностическим исследованиям и создает у пациента впечатление о сложности и уникальности его заболевания. Неверные представления пациента о сути заболевания ведут к появлению ипохондрических симптомов, способствующих утяжелению течения болезни.

Коморбидность ПР психопатологическим синдромам имеет тенденцию нарастать по мере длительности заболевания. Лидирующее положение по коморбидности с ПР занимают агорафобия, депрессия, генерализованная тревога. Многими исследователями доказано, что при сочетании ПР и ГТР оба заболевания проявляются в более тяжелой форме, взаимно отягощают прогноз и снижают вероятность ремиссии.

ГТР, коморбидное с текущим неврологическим заболеванием

ГТР у пациентов с коморбидным неврологическим или соматическим заболеванием может проявляться разными симптомами, которые описаны при первичной патологической тревоге. Тревога особенно часто ассоциирована со следующими хроническими неврологическими заболеваниями: эпилепсия, инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, рассеянный склероз, хронические болевые синдромы.

Таблица 3. Терапевтическая экспансия (процент леченых пациентов) [5]
8% пациентов с ГТР (n=302)
14% пациентов с ПР (n=81)
19% пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (n=118)
11% пациентов с тревожно-депрессивным расстройством (n=752)
28% пациентов с депрессией (n=206)

мы, мигрень, болезнь Паркинсона и другие дегенеративные заболевания. Необходимость дифференцировать многие соматические симптомы тревоги от симптомов соматического или неврологического заболевания в некоторых случаях становится значительной проблемой. Тревожные симптомы могут быть ошибочно расценены как признаки неврологического заболевания, что часто влечет за собой необоснованную терапию.

Клиническая манифестация тревожных симптомов часто не удовлетворяет критериям очерченного ТР и представляет собой рекуррентную группу симптомов с меньшей длительностью и выраженностью, чем это требуется для синдромальной классификации. Эти субсиндромальные выраженные тревожные нарушения наиболее трудны для диагностики и в связи с этим часто остаются нелечеными.

Коморбидное ТР независимо от степени выраженности оказывает существенное негативное влияние на течение основного (неврологического) заболевания. Например, тревога может привести к учащению эпилептических припадков или срыву лекарственной ремиссии, удлинить период реабилитации у пациентов, перенесших инсульт. Мягкие ТР соответствуют синдромальным по продолжительности, но включают меньшее количество (от 2 до 4) тревожных симптомов или более 4 симптомов, незначительная выраженность (тяжесть) которых не удовлетворяет полностью диагностическим критериям. Изучение качества жизни у пациентов, страдающих субсиндромальной или мягкой тревогой, показало, что по параметрам профессиональной и социальной активности снижение качества жизни у них сопоставимо с пациентами, имеющими развернутое ТР, и значительно хуже, чем у лиц, имеющих хроническое заболевание, не осложненное психопатологическими синдромами [2].

Лекарственно индуцированная тревога

Многие лекарственные препараты и другие химические субстанции могут стать причиной тревожных симптомов. Чрезмерное употребление кофеина или резкое прекращение его употребления вызывает значимые тревожные симптомы [3]. Различные рецепторные медикаменты вызывают манифестацию тревоги, что трактуется как побочный эффект препарата. Способностью вызывать тревогу обладают: адренергические агонисты, бронходилататоры, кортикостероиды, препараты, влияющие на функцию щитовидной железы, антигипертензивные препараты, кардиоваскулярные препараты, особенно дериваты дигиталиса. Психотропные препараты, такие как нейролептики и реже селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), могут быть причиной акатизии, которая ассоциирована с тревогой. Все антидепрессанты при длительном использовании демонстрируют противотревожный эффект. Однако в инициальном периоде лечения все антидепрессанты без исключения могут индуцировать тревогу, что во многих случаях является причиной отказа пациента от терапии. Комбинация антидепрессанта с противотревожным препаратом на инициальный период лечения делает терапию в целом более успешной.

Хорошо известно, что отмена алкоголя вызывает тревогу и агитацию. Многие патологические тревожные симптомы дебютируют в период абстиненции. Симптомы отмены

седативных и снотворных препаратов близки по патогенезу и клиническим проявлениям к симптомам отмены алкоголя, но часто недооцениваются клиницистами как потенциальная причина тревоги. Оба эти состояния характеризуются следующими тревожными симптомами: нервозность, тахикардия, дрожь, потливость и тошнота.

Принципы терапии ТР

ТР диагностируются лишь у 50% пациентов с очевидными симптомами [4]. Меньше чем 50% пациентов получают какое-либо лечение и меньше 30% – адекватную терапию. Мягкие и субпороговые ТР часто вообще не рассматриваются как мишень для лечения. Вероятность лечения повышается по мере утяжеления симптоматики (табл. 3). В то же время неадекватное лечение депрессии может спровоцировать появление тревоги как симптома частично леченной депрессии. ТР, являющееся остаточным проявлением леченой депрессии, большинством экспертов рассматривается как индикатор повышенного риска рекуррентной депрессии.

Несмотря на облигатность вегетативной дисфункции и часто маскированный характер эмоциональных расстройств, базовым методом лечения тревоги является психофармакологическое лечение. Терапевтическую стратегию необходимо выстраивать в зависимости от типа доминирующего расстройства и степени его выраженности. Выбор препарата зависит от степени выраженности уровня тревоги и длительности заболевания.

Лекарственные препараты, успешно используемые для лечения тревоги, воздействуют на различные нейротрансмиттеры, в частности на серотонин, норадреналин, γ -аминомасляную кислоту (ГАМК). Спектр противотревожных препаратов чрезвычайно широк: транквилизаторы (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые), седативные растительные сборы и, наконец, антидепрессанты (табл. 4). Так называемые вегетотропные и сосудисто-метаболические препараты, ранее широко используемые для коррекции вегетативных нарушений, в настоящее время практически не используются в силу низкой эффективности (не превышает плацебо-эффекта). Антидепрессанты успешно используются для лечения пароксизмальной тревоги (ПА) с 1960-годов. Но уже в 1990-е годы стало понятно, что независимо от типа хронической тревоги антидепрессанты эффективно купируют тревогу и демонстрируют лучший катармический результат, чем транквилизаторы. С появлением новых групп антидепрессантов – СИОЗС – началось интенсивное внедрение этих средств в лечение тревоги. В настоящее время СИОЗС большинством исследователей и врачей-практиков признаны препаратами первой очереди выбора для лечения хронических ТР. Это положение базируется на несомненной антитревожной эффективности и хорошей переносимости препаратов этой группы. Однако отставленность развития анксиолитического эффекта не позволяет использовать антидепрессанты для купирования острой тревоги.

Основным преимуществом бензодиазепиновых транквилизаторов являются быстрое развитие и значительная выраженность противотревожного эффекта. Данное преимущество высоко востребовано для лечения острой тревоги (реакция горя, утраты). Наиболее полезными считаются препараты, обладающие высоким сродством к бензодиазепиновым рецепторам (высокопотенциальные бензодиазепины). Таким образом, препаратами первого выбора для лечения острой тревоги остаются диазепам и лоразепам. Существенной проблемой в использовании бензодиазепинов является развитие привыкания и зависимости. Поскольку эти побочные эффекты существенным образом зависят от дозы, длительности приема, последнее время

Помощь при сильной тревоге и в нарушениях сна

ЛОРАФЕН

Лоразепам

таблетки покрытые
оболочкой 1 мг, 2,5 мг



Действие препарата	Анксиолитическое действие	Седативное действие	Снотворное действие	Противосудорожное действие	Миорелаксационное действие
Торговое название Международное название Лекарственная форма					
Лорафен (Лоразепам) таблетки покрытые оболочкой 1 мг, 2,5 мг	● ● ●	● ●	● ●	●	● ●

● слабое действие ● ● умеренное действие ● ● ● сильное действие.

Лоразепам хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Максимальную концентрацию в крови достигает приблизительно через 2 часа. Биологический период полувыведения лоразепама составляет около 12 часов.

ПОКАЗАНИЯ

- Невротические и неврозоподобные состояния, протекающие с тревогой, раздражительностью, повышенной утомляемостью, нарушением сна, вегетативными нарушениями.
- Алкогольный абстинентный синдром (в составе комплексной терапии).
- Гипертонус скелетных мышц разного генеза.
- Премедикация (подготовка к длительным диагностическим процедурам и операциям).

Препарат следует применять строго по назначению врача во избежание осложнений.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к производным 1,4-бензодиазепина или к любому веществу, входящему в состав препарата; тяжёлая дыхательная недостаточность, независимо от причины; тяжёлые печёночная и почечная недостаточность; миастения; глаукома; острая порфирия; алкогольное отравление; синдром ночного апноэ; детский возраст до 12 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Взрослые и дети старше 12 лет: При невротических и неврозоподобных состояниях обычно сначала назначают от 2 мг до 3 мг лоразепама в сутки, разделённые на 1-3 приёма, а затем, при необходимости, увеличивают суточную дозу препарата до поддерживающей, которая чаще всего составляет от 2 мг до 6 мг в сутки, разделённая на 1-3 приёма. Для купирования симптомов тревоги рекомендуется применять как можно меньшие эффективные дозы. Дозу лоразепама необходимо увеличивать постепенно, начиная с увеличения дозы принимаемой вечером. Максимально можно назначить до 10 мг в сутки. При нарушениях сна вызванных тревогой обычно назначают раз в сутки перед сном от 2 мг до 5 мг лоразепама. Для премедикации назначают от 2 мг до 5 мг на ночь перед запланированной процедурой или хирургическим вмешательством, а в день проведения от 2 мг до 5 мг за 1-2 часа до процедуры или хирургического вмешательства.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.



Регистрационное удостоверение МЗРФ П N016057/01

Реклама

Препарат	Преимущества лечения	Недостатки лечения
Бензодиазепины	Могут редуцировать психические и соматические симптомы Быстрое начало действия Купирование острой тревоги	Проблемные побочные эффекты, включая сонливость Риск симптомов зависимости и отмены Потенциальный абюзус Неэффективность в отношении депрессии
Антигистаминные препараты	Не ассоциированы с риском зависимости	Медленное начало действия Низкая эффективность в отношении коморбидных расстройств Седативный и антихолинергический эффект
$\alpha_2\delta$ -лиганды (прегабалин)	Эффективность в отношении психических и соматических симптомов тревоги Быстрое начало действия Низкий потенциал эффектов отмены Низкая частота лекарственного взаимодействия	Неэффективны в отношении депрессии Сонливость, головокружение Повышение массы тела Потенциальный абюзус
Малые нейрелептики	Эффективны в отношении некоторых тревожных симптомов	Низкая эффективность Метаболические побочные эффекты
Трициклические антидепрессанты	Эффективны в отношении тревоги Седативный эффект может быть полезен у пациентов с инсомнией Не ассоциированы с риском зависимости	Медленное начало действия Плохая переносимость
СИОЗС	Рекомендованы как препараты первого выбора для лечения тревоги Хорошая переносимость Эффективны в отношении коморбидной депрессии	Медленное начало действия Отдельные побочные эффекты у некоторых пациентов могут нарушать комплаентность

наметилась отчетливая тенденция в использовании низких дозировок и коротких курсов терапии, которые обычно не превышают 4 нед. Короткие сроки лечения в большинстве случаев способны купировать «острую» тревогу.

Для лечения хронической тревоги препаратами первой линии являются СИОЗС. Основным недостатком антидепрессантов – это отставленность во времени их анксиолитического эффекта. Первое улучшение обычно наступает спустя как минимум 10 дней от начала лечения, а полный терапевтический ответ может проявиться спустя 3–4 нед. Приблизительно у 1/3 пациентов в первые недели лечения наблюдается усиление соматических симптомов тревоги. Хотя большинство антидепрессантов при длительных курсах демонстрируют выраженный анксиолитический эффект, при краткосрочном приеме любой представитель этого класса, напротив, может усилить тревогу. Пациенты с ТР часто оказываются гиперсенситивны к малейшему нарастанию уровня тревоги, а также к соматическим ощущениям, вызванным побочными эффектами антидепрессантов. Именно с этими свойствами антидепрессантов связано возможное усугубление тревоги в инициальный период лечения. Задержка во времени улучшения крайне неприятна для пациентов, ищущих непосредственного облегчения своему страданию. Неоправданные ожидания могут повлечь отказ пациента от применения лекарства. В этот ответственный период лечения пациент особенно нуждается в психологической поддержке врача, а иногда и в применении дополнительных противотревожных лекарственных препаратов. Такими корректорами могут быть анксиолитики бензодиазепинового ряда. Главная задача врача – не допустить отказа от применения антидепрессантов на начальном этапе лечения. Низкие инициальные дозы антидепрессантов и медленное наращивание до полной терапевтической дозы, а также дополнительное использование анксиолитиков бензодиазепинового ряда позволяют минимизировать побочные эффекты и улучшить комплаентность.

Комбинированная терапия с включением бензодиазепиновых анксиолитиков может существенно повысить общую эффективность лечения хронических ТР. Это положение иллюстрирует проведенное нами открытое сравнительное исследование по оценке эффективности пароксетина в монотерапии и при сочетании пароксетина с лоразепамом у пациентов, страдающих ПР [6]. Исследуемую группу составили 32 пациента (7 мужчин; 25 женщин). Ведущей жалобой были приступы, клиническая структура ко-

торых позволяла квалифицировать их как ПА. Длительность заболевания варьировала от 1,5 до 8 лет (в среднем $3,45 \pm 0,87$), длительность обострения, послужившего поводом для назначения настоящего лечения, составила в среднем $3,57 \pm 1,2$ мес. Пациенты были случайным образом разделены в 2 группы:

- 14 человек принимали монотерапию пароксетином в течение 12 нед в дозе 20 мг/сут;
- 18 человек в течение первых 4 нед принимали сочетанную терапию (пароксетин 20 мг/сут + лоразепам 2,5 мг/сут), а затем продолжали прием только пароксетина до 12 нед.

Лоразепам (Лорафен) – яркий представитель высокопотенциальных бензодиазепинов, обладающий мощным противотревожным эффектом. Применение лоразепама в инициальном периоде лечения не только нивелирует негативные эффекты антидепрессантов, но и имеет самостоятельное патогенетическое значение. Одним из патогенетических звеньев развития острой и хронической тревоги является нарушение функционирования ГАМКергической медиации, что подтверждается дефицитностью ГАМК-нейронального ответа на введение бензодиазепиновых препаратов у пациентов, страдающих ПР [7] и высокой эффективностью этих препаратов в купировании паники.

Анализ сравнительной недельной динамики антипанической эффективности изучаемых схем лечения выявил значимые различия, касающиеся первых недель лечения. Если в 1-й группе (пароксетин) значимое снижение суммарной частоты ПА по сравнению с фоновым показателем ($9,6 \pm 0,22$) происходило на 3-й неделе лечения ($4,1 \pm 0,37$; $p < 0,05$), то во 2-й группе (пароксетин + лоразепам) уже на 1-й неделе лечения отмечался значимый эффект лечения и количество атак сократилось более чем вдвое ($10,4 \pm 0,24$ против $4,7 \pm 0,21$; $p < 0,05$). На 14-й день лечения ПА полностью редуцировали у 8 (44%) пациентов, получавших сочетанную терапию пароксетин + лоразепам, ни у одного пациента в группе монотерапии пароксетином мы не наблюдали полной редукции ПА ($p < 0,05$).

Следовательно, добавление лоразепама обеспечивает быстрый регресс ПА, главного симптома заболевания. Переносимость лечения при сочетанном использовании антидепрессанта с бензодиазепином оказалась выше, чем при монотерапии. Все пациенты в группе терапии пароксетин + лоразепам полностью прошли 12-недельный курс лечения. Среди пациентов, получавших только пароксетин, 4 (22%) человека отказались от прие-

ма препарата в инициальный период лечения (первые 2 нед), в дальнейшем они исключались из анализа. Основной причиной отказа служили неэффективность терапии и появление на фоне терапии «новых симптомов» болезни. В целом побочные явления наблюдались у 4 (22%) пациентов, получавших сочетанную терапию, и у 4 (29%) пациентов, получавших монотерапию. Ни у одного пациента мы не наблюдали ни ухудшения клинической картины после отмены лоразепама, ни обострения тревожных симптомов. Отсутствие синдрома отмены, вероятно, связано с эффектами пароксетина, который продолжали получать пациенты. Таким образом, добавление лоразепама к терапии антидепрессантами в инициальном периоде лечения ПР способствует более быстрому регрессу ПА, тревоги ожидания, лучшим показателям комплаентности.

Использование коротких курсов бензодиазепинов («бензодиазепиновый мост») в инициальном периоде лечения полностью отвечает требованиям Всемирной организации здравоохранения по срокам применения этих препаратов, а именно длительность лечения должна составлять 2–4 нед и не должна превышать 1–2 мес. Постепенная отмена бензодиазепинового препарата под «прикрытием» антидепрессанта из группы СИОЗС обеспечивает снижение риска развития синдрома отмены. Следовательно, «бензодиазепиновый мост» дает ряд преимуществ: возможность быстрого достижения противотревожного эффекта, повышение комплаентности – и практически не влияет на тяжесть и спектр побочных эффектов проводимой терапии. Кратковременное добавление лоразепама в инициальном периоде лечения может с успехом использоваться у большинства пациентов, страдающих хроническими ТР.

Литература/References

1. Perking A, Witt ben HU. *Epidemiologie von Angststörungen*. In: Kaster S, Muller HJ, eds. *Angst- und Panikerkrankung*. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1995; p. 137–56.
2. Katon W, Hollifield M, Chapman T et al. *Infrequent panic attacks: psychiatric comorbidity, personal characteristics and functional disability*. *J Psych Res* 1995; 29: 121–31.
3. Bruce M, Scott N, Shine P, Lader M. *Anxiogenic effects of caffeine in patients with anxiety disorders*. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 867–9.
4. Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. *Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care*. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 38–43.
5. Bebbington PE et al. *Neurotic disorders and the receipt of psychiatric treatment*. *Psychol Med* 2000; 30: 1369–76.
6. Воробьева О.В. *Преимущества дополнительного кратковременного введения бензодиазепиновых анксиолитиков в инициальный период лечения панического расстройства (открытое сравнительное исследование эффективности монотерапии панического расстройства пароксетином и сочетанной терапии пароксетином и лоразепамом в инициальном периоде лечения)*. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 106 (11): 39–41. / Vorob'eva O.V. *Preimushchestva dopolnitel'nogo kratkovremennogo vvedeniia benzodiazepinovykh anksiolitikov v initsial'nyi period lecheniia panicheskogo rasstroistva (otkrytoe sravnitel'noe issledovanie effektivnosti monoterapii panicheskogo rasstroistva paroksetinom i sochetannoi terapii paroksetinom i lorazepamom v initsial'nom periode lecheniia)*. *Zbourn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 106 (11): 39–41. [in Russian]
7. Goddard AW, Mason GF, Appel M et al. *Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder*. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (12): 2186–93.

Сведения об авторе

Воробьева Ольга Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: oworobeva@mail.ru

Клиническое применение перициазина (Неулептила)

Р.А.Беккер¹, Ю.В.Быков²

¹Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева;

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

✉yubykov@gmail.com

Перициазин – типичный антипсихотик, известный с конца 1950-х годов. Несмотря на формальное его отнесение к типичным антипсихотикам, он имеет достаточно низкую вероятность вызывания экстрапирамидного синдрома и акатизии, связанную с особенностями его рецепторного профиля, в котором присутствуют сильные М-холинолитические, α -адренолитические, H_1 -гистаминоблокирующие (седативные), а также сильные 5-HT_{2A/C}-, 5-HT₆-, 5-HT₇-блокирующие свойства. В силу этих особенностей ряд западных авторов его, наряду с близким по строению тиоридазином, называют «антипсихотиком полуторного поколения», или «наполовину атипичным» (halfway atypical). В данной статье мы подробно рассматриваем доказательную базу для его применения при различных психических, наркологических и неврологических расстройствах.

Ключевые слова: перициазин, шизофрения, тики, синдром Туретта, личностные расстройства, депрессивные состояния, расстройства аутистического спектра.

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Клиническое применение перициазина (Неулептила). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (2): 16–31.

Pericyazine and its clinical use

R.A.Bekker¹, Yu.V.Bykov²

¹David Ben Gurion University in Negev. 8410501, Israel, Be'er Sheva;

²Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310

✉yubykov@gmail.com

Pericyazine is a typical antipsychotic, known since late 1950s. Despite its formal classification as belonging to typical antipsychotics, it has rather low probability of causing EPS and akathisia. This low propensity to cause EPS is attributed to its receptor profile, which is characterized by strong anticholinergic, antiadrenergic, antihistaminic (sedating) effects, coupled with strong 5-HT_{2A/C}-, 5-HT₆-, 5-HT₇ blocking properties. Due to these features, some Western authors call it, together with its close chemical relative thioridazine, "halfway atypical" or "somewhat atypical". In this article, we consider in detail the evidence base for pericyazine use in various mental, substance abuse and neurological disorders.

Key words: pericyazine, schizophrenia, tics, Tourette syndrome, personality disorders, depressive disorders, autistic spectrum disorders.

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Pericyazine and its clinical use Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (2):16–31.

Зачем нужен еще один обзор по перициазину?

Введение

Появление атипичных антипсихотиков (ААП), или антипсихотиков (АП) II поколения, в значительной степени революционизировало современную психиатрию, сделав возможным лечение шизофрении и других расстройств психотического спектра без выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома (ЭПС), усугубления негативной симптоматики (проявления так называемого нейролептикиндуцированного дефицитарного синдрома – НИДС) или когнитивных нарушений (КН). Это не только сделало лечение данных расстройств менее мучительным для больных и повысило их комплаентность, приверженность терапии, но и позволило расширить спектр применения ААП как препаратов в целом лучше переносимых на ряд других расстройств психики, в частности, депрессивные состояния (для потенцирования антидепрессантов – АД), биполярное аффективное расстройство (БАР) и др.

Однако первоначальный энтузиазм, связанный с применением ААП, быстро уступил место более сдержанному отношению, так как выяснилось, что ААП, в свою очередь, обладают рядом недостатков, не свойственных I поколению АП – типичным АП (ТАП). В частности, многие ААП склонны вызывать выраженную прибавку массы тела вплоть до развития ожирения, оказывать неблагоприятное влияние на липидный и гликемический профиль крови вплоть до развития сахарного диабета типа 2, гиперхолестеринемии и дислипидемии, метаболического синдрома

(МС). Некоторые из ААП, например рисперидон, способны вызывать более выраженную гиперпролактинемия и сексуальные нарушения, чем большинство ТАП. Некоторые ААП с низкой склонностью вызывать метаболические нарушения, например арипипразол, обладают зато очень выраженной способностью вызывать акатизию, превышающую таковую способность у ТАП. Между тем для многих больных вопросы массы тела и внешнего вида, а также метаболических нарушений и риска сердечно-сосудистой смертности гораздо важнее ЭПС, а акатизия гораздо менее приемлема, чем небольшая скованность.

Все это привело и к возобновлению интереса к применению ТАП, и к разработке дифференцированных подходов и критериев для того, когда следует применять ТАП, а когда – ААП, в частности с учетом вида психической патологии, личных предпочтений пациента и значимости для него тех или иных побочных эффектов (ПЭ), особенностей его индивидуальной реакции на препараты.

Особый интерес клиницистов всего мира вызывают так называемые «препараты полуторного поколения» – препараты, формально относящиеся к ТАП, но в силу особенностей своего рецепторного профиля редко вызывающие ЭПС и приближающиеся по этому показателю к ААП. К группе «поколения 1,5» разные авторы, в частности авторы Гарвардского алгоритма лечения психозов, относят некоторые пиперидиновые производные фенотиазина – тиоридазин (Сонапакс) и близкий к нему химически и по рецепторному профилю перициазин (Неулептил), а также

дифенилбутилпиперидины (пимозид – Орап, флушпирилен – Имап), некоторые тиоксантеновые производные (хлорпротиксен, иногда также флупентиксол), а также сульпирид (S.Stahl, 2013). Сюда же часто относят отсутствующий в Российской Федерации молиндон, который тоже редко вызывает ЭПС, хотя и чаще других ТАП способствует возникновению акатизии (S.Stahl, 2013). Эти препараты в силу их лучшей переносимости по сравнению со «строгими ТАП», такими как галоперидол, нередко бывают эффективны в случаях резистентности психозов к разным ТАП и ААП (S.Stahl, 2013).

В свете описанного возрождения интереса к препаратам группы ТАП, занимающим промежуточное положение между ТАП и ААП и обладающим низким потенциалом вызывания ЭПС, обзор перициазина как одного из препаратов «поколения 1,5», безусловно, актуален. Стоит отметить, что некоторым другим препаратам «поколения 1,5», в частности хлорпротиксену, сульпириду, мы уже посвящали свои обзоры (Ю.В.Быков, Р.А.Беккер, 2016, а; b).

Кроме того, определенным толчком к написанию нами данной работы стало знакомство с недавним (2015 г.) обзором Д.С.Данилова по перициазину (Д.С.Данилов, 2015), а также с дискуссией, которая последовала между автором упомянутого обзора (Д.С.Данилов, 2017) и профессором В.Д.Менделевичем (В.Д.Менделевич, 2017), посвященной проблемам применения этого препарата в современной психиатрической практике, а также в целом допустимости медикализации и патологизации расстройств личности (РЛ), допустимости их медикаментозного лечения (в том числе с использованием АП, и конкретно – перициазина), корректности и обоснованности применения к перициазину термина «корректор поведения». В связи с этим мы бы хотели озвучить наш собственный взгляд на перициазин, а также возможность и целесообразность его применения в современной психиатрии.

Перициазин: рецепторный и клинический профиль

Перициазин (Неулептил) принято относить к ТАП. Но по некоторым свойствам, в частности, по низкой частоте вызываемого им ЭПС, он является «не совсем ТАП», и во многих классификациях наряду с такими препаратами, как тиоридазин и хлорпротиксен, его относят к «АП полуторного поколения», или «наполовину ААП» (S.Stahl, 2013). По своему химическому строению перициазин принадлежит к пиперидиновым производным фенотиазина. Другими известными представителями этого подкласса фенотиазиновых АП являются уже упоминавшийся тиоридазин (Сонапакс), отсутствующий на рынке РФ мезоридазин (активный метаболит тиоридазина) и присутствовавший когда-то на рынке РФ пипотиазин (Пипортил). Для всех пиперидиновых производных фенотиазина характерна относительно низкая частота вызывания ЭПС, меньшая, чем у сопоставимых по D_2 -блокирующей активности ТАП других химических классов. Например, для пипотиазина характерна меньшая частота ЭПС, чем для сопоставимого по мощности галоперидола, а для перициазина и тиоридазина – меньшая, чем у хлорпромазина. Это связано с рядом общих рецепторных свойств пиперидиновых производных фенотиазина, таких как выраженная М-холиноблокирующая, H_1 -гистаминоблокирующая и 5-HT_{2A/C}-блокирующая активность. Эти же свойства обуславливают более выраженную седативную активность пиперидиновых производных фенотиазина в сопоставимых по антипсихотическому эффекту дозах по сравнению с галоперидолом, перфеназином и другими «относительно чистыми» D_2 -блокаторами (М.Д.Машковский, 2012; S.Stahl, 2013).

В российской литературе перициазин нередко называют «корректором поведения», приписывая данному препарату некое будто бы специфическое влияние на нарушение

поведения при РЛ (состояниях, которые ранее принято было называть «психопатиями») [А.Т.Давыдов и соавт., 2007]. И хотя авторство этого термина, как справедливо указывает Д.С.Данилов, принадлежит отнюдь не российским авторам и использовалось еще в западной литературе 1970-х годов (Д.С.Данилов, 2015; 2017), следует заметить, что в современной западной психиатрической литературе этот термин не применяется и считается устаревшим и научно некорректным. Желали бы избежать применения этого термина как устаревшего и научно некорректного и мы.

Тем не менее отрицать антиагрессивное действие АП (в том числе и перициазина) и возможность их применения для неспецифического купирования агрессивности различного генеза, в том числе «психопатической агрессивности», не следует. Так, всемирно известный психофармаколог профессор Стивен Шталь в своей книге «Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications» прямо говорит о возможности – и в ряде случаев клинической оправданности и целесообразности – такого применения АП. При этом он указывает, что для купирования «психопатической агрессивности» или агрессивности при дементных состояниях чаще всего оказываются достаточными малые дозы АП, меньшие, чем традиционно применяемые в антипсихотических целях при психозах, в то время как для купирования агрессивности психотического или маниакального генеза могут, наоборот, потребоваться дозы большие (и иногда значительно большие), чем дозы, оказывающие собственно антипсихотический эффект (купирующие галлюцинации, бред и другую продуктивную психопатологическую симптоматику) [S.Stahl, 2013].

Кроме того, С.Шталь также указывает, что для купирования агрессивности больше всего подходят АП с выраженным седативным компонентом действия, обеспечивающие своеобразное «психофармакологическое связывание» возбужденных и агрессивных больных. Другими словами, с этой точки зрения зуклопентиксол (Клопиксол) или пипотиазин (Пипортил) имеют преимущество перед галоперидолом, обладая более выраженной специфической и неспецифической седативной активностью. По аналогичным причинам важным преимуществом перициазина (Неулептила) при купировании агрессивности тоже является его выраженная седативная активность (S.Stahl, 2013).

В контексте применения у больных с РЛ, нередко отличающихся пониженной комплаентностью лекарственной терапии в целом и применению АП в частности и в особенности, большое значение имеют также относительная «мягкость» перициазина, относительная редкость вызывания им выраженных ЭПС при обычных для «психопатической агрессивности» дозах (S.Stahl, 2013).

Рассмотрим рецепторные свойства перициазина подробнее. Прежде всего, перициазин, как и все ТАП, является сильным D_2 -блокатором с $K_i=14$ nM (D.Burt и соавт., 1976; I.Creese и соавт., 1996; М.Д.Машковский, 2012). Кроме того, перициазин также клинически значимо блокирует некоторые другие подтипы дофаминовых рецепторов, в частности, D_1 ($K_i=59$ nM) [W.Billard и соавт., 1984; H.Hall и соавт., 1986], D_3 ($K_i=7,8$ nM) [P.Sokoloff и соавт., 1990], D_4 ($K_i=10,5$ nM) [P.Seeman, 2001], D_5 ($K_i=258$ nM) [R.Sunahara и соавт., 1991].

Столь широкий спектр блокады дофаминергических рецепторов разных подтипов, а также то, что перициазин освобождает D_2 -рецепторы быстрее, чем галоперидол или перфеназин, и проявляет больший аффинитет к D_3 - и D_4 -подтипам дофаминовых рецепторов, чем к D_2 -подтипу, обеспечивает ему определенную «атиписичность» действия, низкую вероятность ЭПС и сближает его не только с близким ему по химическому строению тиоридазином, но и с

таким полирецепторным дофаминовым антагонистом, как клозапин, и с некоторыми современными ААП (P.Seeman, 2001).

Интересно отметить также то, что большинство ТАП являются в той или иной степени инверсными (отрицательными) агонистами D_2 -рецептора, т.е. они не только препятствуют реализации действия дофамина, занимая его место на рецепторе, но и снижают конституциональную, врожденную активность D_2 -рецептора, проявляющуюся в отсутствии связывания с агонистом. Наиболее сильным инверсным D_2 -агонистом из клинически применяемых в настоящее время ТАП является галоперидол, и он же вызывает наиболее выраженные ЭПС и НИДС [P.Seeman, 2001]. В то же время тиоридазин, мезоридазин и перициазин являются хотя и очень слабыми (5% от активности дофамина у перициазина и 7,5% у тиоридазина против 15–20% у сульпирида, амисульпирида и 30% у рипипразола), но все же положительными парциальными агонистами D_2 -рецептора. Возможно, что эта слабая парциальная D_2 -положительная активность наряду с другими рецепторными свойствами также играет свою роль в более низкой вероятности возникновения ЭПС, НИДС и нейролептических депрессий при терапии этими пиперидиновыми производными фенотиазина – мезоридазином, тиоридазином или перициазинном по сравнению с другими ТАП (P.Seeman, 2001).

Перициазин также является сильным антагонистом α_1 -адренорецепторов ($K_i=4,1$ nM) и умеренным антагонистом α_2 -адренорецепторов ($K_i=160$ nM) [A.Megens и соавт., 1986; М.Д.Машковский, 2012]. Первое свойство обуславливает его достаточно выраженную гипотензивную и седативную активность и риск возникновения ортостатической гипотензии при быстром наращивании доз, а второе может отчасти объяснять наличие у него антидепрессивных свойств по аналогии с α_2 -адреноблокирующими свойствами миртазапина (A.Megens и соавт., 1986; М.Машковский, 2012). Этим же свойством – блокадой α_2 -адренергических рецепторов – отчасти объясняют антидепрессивную активность хлорпрогиксена (Ю.В.Быков, Р.А.Беккер, 2016, а), алимемазина (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016, б), пирроксана (Ю.В.Быков, Р.А.Беккер, 2017).

Перициазин также является сильным антагонистом 5-HT_{2A} -рецепторов ($K_i=1,5$ nM) [J.Leysen и соавт., 1978] и достаточно сильным антагонистом 5-HT_{2C} -рецепторов ($K_i=79$ nM) [B.Roth и соавт., 1994; K.Herrick-Davis и соавт., 2000; W.Kroeze и соавт., 2003; М.Д.Машковский, 2012]. Его сильный антагонизм к 5-HT_{2A} -рецепторам приводит к реципрокному повышению дофамина в нигростриарной системе, сближает его с ААП и объясняет относительную редкость возникновения ЭПС и НИДС при терапии им, а сильный антагонизм к 5-HT_{2C} -рецепторам приводит к реципрокному повышению дофамина и норадреналина в префронтальной коре и привносит вклад в его антидепрессивное действие (S.Stahl, 2013). В то же время антагонизм к 5-HT_{2C} -рецепторам, особенно в сочетании с антагонизмом к гистаминовым H_1 - и/или мускариновым холинергическим рецепторам (что у перициазина также присутствует), ассоциируется со склонностью к повышению аппетита и прибавке массы тела, ожирению и МС. Действительно, этот ПЭ у перициазина отмечается статистически достоверно чаще, чем у ряда других ТАП, являющихся «более чистыми», более селективными D_2 -блокаторами, например, по сравнению с перфеназином (М.Д.Машковский, 2012; S.Stahl, 2013).

Как уже отмечалось нами выше, перициазин обладает выраженными H_1 -гистаминоблокирующими ($K_i=16$ nM) [E.Richelson, A.Nelson, 1984] и выраженными М-холиноблокирующими свойствами ($K_i=12,8$ nM) [C.Bolden и соавт., 1992; F.Vumaster и соавт., 2003; М.Д.Машковский, 2012]. Это, с одной стороны, обуславливает его выраженную седатив-

ную и снотворную активность (А.Т.Давыдов и соавт., 2007) и снижает вероятность возникновения ЭПС и акатизии при терапии им (А.Т.Давыдов и соавт., 2007), а с другой – такие его нежелательные ПЭ, как сонливость и седация, прибавка массы тела вплоть до развития ожирения и МС, нарушения углеводного и липидного обмена, повышение аппетита, холинолитические ПЭ, такие как запоры, сухость во рту, задержка мочеиспускания, обострение глаукомы, КН и даже холинолитический делирий (М.Д.Машковский, 2012; S.Stahl, 2013).

В последнее десятилетие придается большое значение в патогенезе психических расстройств (психозов, депрессивных состояний, КН) нарушениям функции относительно недавно открытых 5-HT_{5A} -, 5-HT_6 - и 5-HT_7 -рецепторов. Блокада этих рецепторов считается ныне весьма желательным рецепторным свойством для вновь синтезируемых ААП (в частности, это ставилось целью при создании азапаина и луразидона) и АД (например, вортиоксетина). С блокадой 5-HT_6 - и 5-HT_7 -рецепторов связывают прокогнитивное, просоциальное, антидепрессивное и антинегативное действие ряда ААП, а также их пониженную способность вызывать ЭПС (Ю.В.Быков и соавт., 2016; Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016, а; Ю.В.Быков, Р.А.Беккер, 2017).

Одновременно обнаружилось, что сильными 5-HT_6 - и 5-HT_7 -блокирующими свойствами обладают и некоторые давно известные ТАП, чья некоторая «атипичность», низкая способность вызывать ЭПС и антидепрессивная активность давно подмечены клиницистами. Например, такими свойствами обладает уже упоминавшийся нами хлорпрогиксен (Ю.В.Быков, Р.А.Беккер, 2016). В свете этого весьма интересно отметить, что перициазин также обладает сильными 5-HT_6 ($K_i=57,1$ nM) [W.Kroeze и соавт., 2003] и 5-HT_7 ($K_i=99$ nM) блокирующими свойствами (W.Kroeze и соавт., 2003). Это также может вносить свой вклад в его антидепрессивную активность, а также способность улучшать социальное взаимодействие и контактность больных, уменьшать их неуживчивость в быту и в его меньше по сравнению с хлорпромазином и рядом других ТАП негативное действие на когнитивные функции в эквивалентных по антипсихотическому эффекту дозах (W.Kroeze и соавт., 2003).

Перициазин и тиоридазин также являются умеренными парциальными агонистами 5-HT_{1A} -рецептора (K_i перициазина к этому рецептору около 144 nM). Это может объяснять как их пониженную способность вызывать ЭПС, так и часть их антидепрессивного и анксиолитического действия и сближает их с анксиолитиком буспироном, являющимся селективным парциальным 5-HT_{1A} -агонистом, и с арипипразолом, также обладающим парциальными 5-HT_{1A} -агонистическими свойствами (W.Kroeze и соавт., 2003).

К дискуссии о допустимости медикализации и патологизации личностных расстройств и допустимости и целесообразности их медикаментозного лечения

Профессор В.Д.Менделевич в своей недавней статье совершенно справедливо отмечает неблагоприятную тенденцию последних десятилетий ко все большей и большей медикализации и патологизации РЛ и поднимает вопрос о принципиальной допустимости и целесообразности не только происходящей сейчас медикализации и патологизации их, но и вообще сохранения в современных психиатрических классификациях РЛ как таковых (В.Д.Менделевич, 2017).

У этой точки зрения имеются свои достаточно убедительные аргументы. В частности, если мы считаем, что биологическая основа РЛ до сих пор не выяснена (а это действительно так, причем даже намеков на прояснение

биологических основ многих РЛ пока не просматривается в отличие от ситуации с, например, депрессивными состояниями или шизофренией) и в то же время считаем, что РЛ являются конституциональными, врожденными и очень трудно поддающимися терапии, имманентно резистентными к ней (а это, как хорошо известно практикующим клиницистам, тоже действительно справедливо), а с третьей стороны, отмечаем, что «сам человек с РЛ, как правило, от него не страдает и нередко даже не осознает его как проблему, страдают от его поведения окружающие», то возникает закономерный и логичный вопрос, а что же мы лечим или пытаемся лечить? Насколько это правомерно и обоснованно? И ради чего мы сохраняем в психиатрических классификациях категорию людей, которым психиатрия все равно не может помочь и которые сами от своего нарушения, как правило, не страдают? (В.Д.Менделевич, 2017).

Здесь невольно напрашиваются параллели с исключенной из современных психиатрических классификаций гомосексуальностью, исключение которой из классификаций базировалось именно на том, что специалисты пришли к выводу, что психиатрия здесь ничем не может помочь, а кроме того, состояние гомосексуальности врожденное, само по себе не нуждается ни в каком лечении или коррекции и само по себе не приводит к вторичным расстройствам психики.

Однако при всей справедливости замечаний В.Д.Менделевича по этому поводу мы хотели бы указать на несколько важных моментов. Прежде всего, тенденция к медиализации и патологизации все большего и большего количества состояний психики в последние десятилетия – отнюдь не уникальна для РЛ. Она касается гораздо более широкого круга психических проявлений. В частности, как отмечает историк психиатрии Эдвард Шортер в своей книге «How everyone became depressed», расширение рамок понимания депрессии в психиатрии и смягчение диагностических критериев депрессии в официальных классификациях в последние десятилетия привело к тому, что депрессивные состояния, ранее считавшиеся довольно редкими (менее 1% популяции) и подразумевавшие нечто крайне тяжелое, с классической меланхолической картиной, психозом, ступорозным или субступорозным состоянием, ныне рассматриваются как состояния, затрагивающие хотя бы раз в жизни до 20–30% популяции и чаще всего протекающие на амбулаторном уровне. Это привело к резкому увеличению выписывания и потребления АД. Аналогично, расширение рамок диагностики БАП привело к зарождению концепции биполярного спектра (H.Akiskal выделяет не два, как в официальной классификации DSM, а семь подтипов) и к тому, что значительная часть больных, ранее считавшихся униполярными, ныне считаются биполярными, и к увеличению выписывания им нормотимиков (НТ) и ААП. Сюда же можно отнести расширение рамок трактовки синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и смягчение его диагностических критериев, приводящее к тому, что в западных странах распространенность синдрома дефицита внимания с гиперактивностью достигает до 20–30% детей (E.Shorter, 2013).

У этой медиализации и патологизации все более широкого круга психических проявлений наряду с очевидными негативными последствиями, например риском «записать в больные» и начать лечить в принципе здорового человека, в лечении на самом деле не нуждающегося, есть и положительные последствия. В частности, Э.Шортер отмечает, что совершенно логично, что по мере расширения наших терапевтических возможностей, увеличения арсенала доступных нам лекарств и методов, улучшения их переносимости психиатрия обращает свое внимание на все более легкие случаи расстройств психики, при которых



Неулептил®

перидазин

НОРМАЛИЗУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПОВЕДЕНИЕ* 1,2

Показан при нарушениях поведения, уменьшает:

- Агрессивность • Возбудимость • Расторможенность¹

Имеет выраженный седативный эффект:

- Не сопровождается возникновением вялости и заторможенности¹

Благодаря умеренному антидофаминергическому эффекту обладает умеренно выраженными проявлениями экстрапирамидных расстройств¹



Капсулы 10 мг №50

Раствор 4%
30 мл

Раствор 4%
125 мл

* В качестве дополнительного препарата для краткосрочного лечения. Неулептил® в растворе для приема внутрь при применении у детей старше 3-х лет: Тяжелые поведенческие расстройства с ажитацией и возбудимостью.

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Неулептил® в капсулах от 27.04.2017 г. (П N014803/01.)

² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Неулептил® в растворе для приема внутрь от 21.11.2017 г. (П N014705/01.)

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411
www.sanofi-aventis.ru

Официальный партнер ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
Адрес: 115201, Москва, Каширское ш. 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-11512. Факс: (495) 231-1509
www.sotex.ru



ранее, в условиях доступности только старых, плохо переносимых лекарств и методов терапии, лечение могло бы выглядеть неоправданным с точки зрения соотношения «риск/польза», а также постулата о том, что лечение не должно быть хуже самой болезни и что не следует списывать это произошедшее ныне расширение диагностических рамок многих расстройств лишь на «злокозненное лобби фармацевтических фирм» или «желание психиатров распространить свое влияние максимально широко», как это делают антипсихиатры (E.Shorter, 2013).

Более того, Э.Шортер также указывает, что эта историческая тенденция последних десятилетий ко все большей медикализации и патологизации состояний, ранее считавшихся нормальными, вовсе не является уникальной только для психиатрии и, соответственно, не может быть объяснена «фармацевтическим лобби» или «злой волей психиатров». Например, в эту логику укладывается неоднократный пересмотр норм содержания в крови тиреотропного гормона и расширение рамок диагностики гипотиреоза в эндокринологии или недавний пересмотр верхней границы нормы артериального давления, позволяющий поставить начальные стадии гипертонической болезни большому числу людей. Это, несомненно, будет иметь положительное значение в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (E.Shorter, 2013).

С другой стороны, старая максима о том, что будто бы «пациенты с РЛ от своего состояния, как правило, не страдают, страдают от их поведения окружающие» – в настоящее время подвергается обоснованному сомнению и пересмотру. Исследования показывают, что многие больные с РЛ не только прекрасно осознают свое отличие от окружающих, но и испытывают большие моральные и психологические страдания. Так, например, больные с пограничным РЛ (ПРЛ) часто страдают от внутренней пустоты, постоянной потребности эту пустоту заполнять (зависимость от других людей, самоповреждения, алкоголя или психоактивных веществ, собственной импульсивности и несдержанности, чрезмерной ранимости и личностной сензитивности, склонности рассматривать малейшее неодобрение или упрек как отторжение и неприятие себя как человека в целом, неустойчивости и размытости собственных личностных границ и своей самооценки, деперсонализации). И эти больные, как и больные со многими другими РЛ, часто обращаются за помощью сами, не под давлением окружающих и не вследствие возникновения проблем во взаимодействии с ними (S.Stahl, 2013). Более того, в отношении конкретно именно ПРЛ некоторые специалисты склонны считать, что это расстройство, несмотря на свое название и формальное отнесение в существующих диагностических классификациях к РЛ, на самом деле, возможно, относится к биполярному спектру и представляет собой особую форму БАП (S.Stahl, 2013).

А поскольку больной с РЛ страдает и обращается за помощью к врачу, то, бесспорно, долг последнего заключается в том, чтобы как-то диагностировать и классифицировать его состояние (а значит, сохранение РЛ в диагностических классификациях не только допустимо и правомерно, но и необходимо) и по мере возможности ему помочь, облегчить страдания. И здесь встает в полный рост другая поднятая В.Д.Менделевичем проблема – проблема допустимости и обоснованности именно медикаментозного лечения РЛ и, в частности, проблема допустимости и обоснованности их лечения с помощью именно АП (В.Д.Менделевич, 2017).

Профессор Менделевич совершенно справедливо указывает на то, что основным методом лечения РЛ является – должна являться – психотерапия и именно психотерапия называется методом 1-й линии терапии, методом выбора, при РЛ во всех современных западных руководствах

(В.Д.Менделевич, 2017). Не менее справедливо Менделевич указывает и на слабость доказательной базы для применения каких бы то ни было лекарств (в том числе и АП) при РЛ и на то, что лекарства и методы лечения, не имеющие строгой доказательной базы, в современной психиатрии, основанной на следовании принципам доказательной медицины, не должны применяться, не должны иметь места, а также на то, что лекарства при РЛ в любом случае оказывают лишь временный, вспомогательный и симптоматический эффект, смягчая или уменьшая отдельные их проявления, такие как агрессивность, но не затрагивая саму основу РЛ и тем более не излечивая его (В.Д.Менделевич, 2017). Известна и максима о том, что «характер, личность таблетками не лечится», воспроизведенная, в частности, и в нашей собственной книге (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Безусловно, в идеальном мире психотерапия должна являться методом 1-й линии терапии при РЛ. Однако мы, к сожалению, живем в реальном мире. А в этом несовершенном мире психотерапия доступна далеко не всем больным с РЛ, например, в силу географической недоступности, или в силу чрезмерной занятости, загруженности квалифицированных специалистов, или в силу чрезмерной дороговизны психотерапии в сравнении с медикаментозным лечением и ограниченности финансовых ресурсов больного. Кроме того, значительная часть больных с РЛ не поддаются психотерапии либо принципиально отвергают ее, не верят в ее эффективность или не находят на нее времени. Между тем помощь больному необходима «здесь и сейчас» (S.Stahl, 2013).

С учетом всего сказанного, понимая и учитывая принципиальную ограниченность медикаментозного подхода к лечению РЛ, симптоматический и временный характер лекарственного облегчения, достигаемого при этом подходе, слабость и в ряде случаев неубедительность доказательной базы для применения лекарств при РЛ – применение лекарств при РЛ в вспомогательных целях, именно для временного облегчения отдельных симптомов РЛ, а также для облегчения психотерапии и создания для нее благоприятного фона или в случаях недоступности больному психотерапии либо отказа от нее – мы вслед за Стивеном Шталем и другими видными современными психофармакологами считаем обоснованным (S.Stahl, 2013). И ниже в соответствующем разделе мы представим доказательную базу, обосновывающую именно такой подход к психофармакотерапии при РЛ применительно к перидиазину.

Доказательная база для применения перидиазина Психиатрия

Расстройства шизофренического спектра

Как и любой АП, перидиазин создавался и испытывался прежде всего для лечения психозов, в частности расстройств шизофренического спектра (РШС). Однако он оказался достаточно слабым АП: согласно данным свежего (2014 г.) Кохрановского обзора перидиазин имеет несколько меньшую вероятность (отношение шансов – ОШ 1,24) вызвать клиническое улучшение (прежде всего по линии продуктивной симптоматики) при РШС по сравнению с традиционно применяемыми ныне для этой цели высокопотентными ТАП, такими как галоперидол, перфеназин или хлорпромазин (H.Matar и соавт., 2014).

Вместе с тем авторы упомянутого Кохрановского обзора отметили также, что перидиазин имеет существенно меньшую, чем высокопотентные ТАП или хлорпромазин, вероятность вызвать выраженные ЭПС (ОШ 0,59), а также имеет более высокую комплаентность по сравнению с хлорпромазином или высокопотентными ТАП, меньший риск преждевременного прекращения лечения или по сравнению с этими АП (ОШ 0,46), что, вероятно, связано как раз с более низким риском и меньшей выраженностью ЭПС

при терапии препаратом (Н.Матар и соавт., 2014). Авторы также отмечают, что хотя в целом перициазин вызывает статистически больше ПЭ, чем высокопотентные ТАП (например, перфеназин), но профиль его побочного действия отличается – в нем преобладают седативные и М-холиноблокирующие ПЭ, а также ортостатическая гипотензия, и этот профиль ПЭ может быть более приемлемым для больных, высокочувствительных к ЭПС (Н.Матар и соавт., 2014). В целом перициазин имеет свою нишу в лечении РШС, особенно относительно мягких форм РШС, не нуждающихся в применении мощных АП, и у больных, чрезмерно чувствительных к ЭПС.

Г.Е.Сухаревой еще в 1955 г. было отмечено, что перициазин наряду с выраженным седативным и достаточным выраженным антипсихотическим действием у больных с РШС способствует стабилизации аффекта, устраняет аффективную неустойчивость, раздражительность, агрессивность, эксплозивность, злобность и другие психопатоподобные нарушения поведения в рамках РШС, уменьшает двигательное беспокойство, внутреннее напряжение, тревожность, облегчает контакт с больными. По ее данным, перициазин эффективен, в частности, при психопатоподобной шизофрении, протекающей с расторможенностью, импульсивностью, агрессивностью, нарушениями влечений, аффективной неустойчивостью. Перициазин не только улучшает поведение больных с РШС, но и устраняет продуктивную симптоматику и в меньшей степени также влияет на негативную симптоматику. Под влиянием перициазина больные с РШС становятся не только более спокойными и упорядоченными, но и более активными и целенаправленными, восстанавливается критическое отношение к болезни, своему неправильному поведению, расстройствам мышления, галлюцинациям и бреду (Г.Е.Сухарева, 1955).

В связи с хорошей переносимостью, низким потенциалом вызывания ЭПС многие авторы относят перициазин к числу препаратов выбора при лечении шизотипического расстройства (ШТР) у разных возрастных групп – состояния, которое раньше называли вялотекущей, малопргредиентной, неврозоподобной или психопатоподобной шизофренией и для которого характерна плохая переносимость мощных АП и в то же время низкий терапевтический эффект от них (более низкий, чем при более клинически явных или острых вариантах РШС) [Г.Я.Авруцкий и соавт., 1975; В.Я.Гиндикин, В.А.Гурьева, 1999].

Хорошая переносимость и низкий потенциал вызывания ЭПС также позволяют широко применять перициазин при различных РШС в детской и подростковой практике, в частности при гебоидной шизофрении (В.В.Ковалев, 1979), ШТР, в частности, истероидных, эпилептоидных, эмоционально неустойчивых вариантах течения психопатоподобной формы ШТР («вялотекущей шизофрении») [А.Е.Личко, 1985]. При этом А.Е.Личко отмечает, что при ШТР у подростков эффективны достаточно малые дозы перициазина – от 5 до 20 мг/сут (от 5 до 20 капель 4% раствора) в 2–3 приема в сутки – и что в связи с выраженным седативным действием перициазина лучше назначать большую часть его дозы во второй половине дня и на ночь (А.Е.Личко, 1985).

Высокая эффективность перициазина при психопатоподобных, в частности гебоидных и эксплозивных, вариантах течения РШС, отмечалась и более поздними исследователями (В.А.Руженков, Н.А.Щербак, 2007; С.Л.Борисов, Д.В.Дьяченко, 2008). Важно, что перициазин проявляет эффективность в купировании гебоидных и эксплозивных, агрессивных психопатоподобных проявлений также у больных, госпитализированных в стационар в недобровольном порядке, а также у совершивших уголовно наказуемые деяния и направленных на принудительное лече-

ние (эти пациенты по определению представляют собой более тяжелую подгруппу больных с РШС, чем амбулаторные или добровольно госпитализированные) [В.А.Руженков, Н.А.Щербак, 2007; А.С.Дмитриев и соавт., 2014].

О.Ф.Ерышев в 2013 г. показал, что эффективность перициазина в купировании несуицидального саморазрушительного (аутоагрессивного), парасуицидального и псевдосуицидального поведения у больных с РШС сопоставима с таковой у галоперидола и рисперидона, при меньшей, чем у галоперидола, склонности вызывать выраженные ЭПС (О.Ф.Ерышев и соавт., 2013).

Несмотря на то что перициазин традиционно считается относительно слабым АП с умеренно выраженным антипсихотическим действием (и это подтверждается упомянутым нами Кохрановским обзором 2014 г.), он может успешно применяться в лечении острых аффективно-бредовых и острых галлюцинаторно-бредовых приступов шизофрении, при этом вызывая относительно мало ЭПС (С.А.Овсянников, 2015).

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра

Основой лечения обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и расстройств обсессивно-компульсивного спектра (РОКС) является применение серотонинергических АД (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС, или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСиН, или кломипрамина) [S.Stahl, 2013].

Однако значительная часть больных с ОКР и РОКС не реагируют или в недостаточной мере реагируют на средства 1-й линии терапии. Это вынуждает клиницистов, занимающихся лечением ОКР и РОКС, искать методы потенцирования (аугментации) серотонинергических АД при этих состояниях. Одним из таких методов, имеющих наибольшую доказательную базу при ОКР и РОКС, является добавление к серотонинергическому АД того или иного АП. При этом используются как ТАП, так и ААП. Но качество доказательной базы и, соответственно, вероятность терапевтического успеха при применении того или иного ТАП или ААП в качестве потенцирующего агента к АД при ОКР и РОКС различно для разных препаратов (S.Stahl, 2013).

В обзоре от 2006 г., посвященном изучению эффективности различных ААП и ТАП при тревожных расстройствах (к которым раньше относили и ОКР и РОКС, выделенные ныне в отдельный спектр расстройств) К.Гао и соавт. указывают, что перициазин показал сопоставимую с галоперидолом и перфеназином (этаперазином) эффективность в качестве средства потенцирования АД при ОКР, но при этом вызывает меньше ЭПС и лучше переносится, чем упомянутые два высокопотентных ТАП (К.Гао и соавт., 2006).

Синдром Туретта и другие тикозные расстройства

При синдроме Туретта (СТ) и других тикозных расстройствах эффективны различные АП, как ТАП, так и ААП (S.Stahl, 2013). В частности, есть данные и об эффективности при СТ и других тикозных расстройствах перициазина (F.Mironi, A.Violante, 1968).

Маниакальные, гипоманиакальные и смешанные состояния

Маниакальные, гипоманиакальные и смешанные состояния различного генеза являются традиционной мишенью для применения АП как в монотерапии, так и чаще, в комбинации с НТ, такими как литий, карбамазепин, вальпроаты (S.Stahl, 2013). В том числе еще в 1964 г. показана эффективность при маниакальных, гипоманиакальных и смешанных состояниях перициазина как в монотерапии, так и в комбинации с НТ (G.Mars, A.Necchidellasilva, 1964).

Авторы особенно указывают, что перициазин более эффективен при смешанной, дисфорично-раздражительной, психопатоподобной или гневливой мании, чем при классической «солнечной», эйфоричной мании (G.Mars, A.Necchidellasilva, 1964). Они также отмечают, что перициазин ассоциируется с меньшим количеством ЭПС, чем, например, галоперидол, и в силу этого особенно удобен для применения при маниакальных состояниях в геронтологической практике, на фоне деменций, а также органических или церебрососудистых изменений в любом возрасте, в связи с повышенной чувствительностью этих больных к ЭПС и одновременно с более высокой частотой дисфорично-раздражительных, смешанных и психопатоподобных (гневливых, эксплозивных) вариантов течения маний в пожилом возрасте или на неблагоприятном органическом и церебрососудистом фоне (G.Mars, A.Necchidellasilva, 1964).

Депрессивные состояния

Основой лечения депрессивных состояний, как известно, является применение АД и/или психотерапии (S.Stahl, 2013). Однако значительная часть больных с депрессиями (от 1/3 до 2/3) не реагируют или в недостаточной мере реагируют на средства 1-й линии терапии и признаются страдающими терапевтически резистентной депрессией – ТРД (S.Stahl, 2013; Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Это вынуждает применять в лечении таких больных те или иные методы потенцирования (аугментации) АД. Одним из классических и весьма эффективных методов такого потенцирования является адыювантное применение (добавление к АД) тех или иных АП. При этом в качестве потенцирующих агентов к АД применяются как ААП, так и ТАП, особенно те из них, которые обладают собственной, самостоятельной антидепрессивной активностью, например хлорпротиксен, алимемазин (S.Stahl, 2013; Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Стоит отметить, что, несмотря на появление большого количества новых ААП и на то, что некоторые из них (например, кветиапин, оланзапин, арипипразол) даже имеют утвержденное Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) и прописанное непосредственно в инструкции показание – потенцирование АД при резистентных депрессиях, применение в этом качестве ТАП отнюдь не потеряло актуальности. Так, в частности, профессор Стивен Шталь в своей книге «Essential Psychopharmacology. Case Studies» описал 32-летнюю женщину с многолетней ТРД, получавшей различные АД с потенцированием разными НТ, ААП и другими, но вышедшей в ремиссию именно после добавления к АД амитриптилину перфеназина (этаперазина), а не ААП. При этом у данной женщины депрессия отнюдь не носила психотического характера, и эффективность перфеназина была очевидно не связана с его антипсихотическим действием, а именно с потенцированием им АД. Более того, пациентка удерживалась в ремиссии и хорошо себя чувствовала на монотерапии малыми дозами перфеназина (4–12 мг/сут) [S.Stahl, 2015].

Объясняя этот эффект малых доз перфеназина при депрессиях, С.Шталь указывает, что при малых дозах некоторые ТАП могут сильнее блокировать пресинаптические D₂-рецепторы, чем постсинаптические, и усиливать, а не ослаблять, дофаминергическую нейротрансдукцию. А конкретно фенотиазиновые ТАП, и в частности упомянутый С.Шталем в качестве примера перфеназин (и рассматриваемый в настоящей статье перициазин), в отличие от бутирофенонов, таких как галоперидол, также являются сильными 5-НТ_{2A/C}-антагонистами, и в малых дозах это их действие может преобладать и придавать им антидепрессивные свойства (S.Stahl, 2015). Также С.Шталь указывает,

что в свое время в США наблюдалась тенденция к гипердиагностике шизофрении и что многим больным, у которых в Европе диагностировали бы рекуррентную депрессию, дистимию или БАР, в США в те времена ставили шизофрению. И многие из этих пациентов, как ни странно, хорошо себя чувствовали и находились в длительных ремиссиях на низких дозах таких ТАП, как перфеназин. А когда этим больным пересматривали диагнозы на «более правильные» и переводили на терапию АД или НТ, они парадоксальным образом снова начинали испытывать депрессивные состояния и чувствовали себя хуже, чем на низких дозах ТАП. В этой связи С.Шталь указывает, что антидепрессивный и нормотимический потенциал низких (именно низких) доз некоторых ТАП в наше время в свете агрессивной рекламы АД и новых ААП часто незаслуженно недооценивается или игнорируется (S.Stahl, 2015).

Кроме того, психотические формы депрессий по определению плохо поддаются монотерапии АД и требуют сочетания АД с АП (S.Stahl, 2013).

Согласно статье Г.М.Дюковой и А.М.Вейна (2000 г.) перициазин как АП, обладающий достаточно низким потенциалом вызывания ЭПС, выраженной противотревожной, антиагрессивной (антидисфорической) и седативной активностью, а также, как мы уже упоминали, рядом рецепторных свойств, обеспечивающих ему самостоятельную антидепрессивную активность (в частности, высоким сродством к 5-НТ_{2A/C}, 5-НТ₆, 5-НТ₇-рецепторам), удобен в качестве адыюванта к АД при депрессиях, сочетающихся с выраженной тревожностью, психовегетативными и соматическими симптомами, агрессивностью, раздражительностью, злобностью, дисфорическим аффектом (Г.М.Дюкова, А.М.Вейн, 2000).

В личном опыте одного из соавторов статьи имеется интересный клинический случай пациента с БАР 1997 года рождения (в настоящее время получающего НТ и АД), который при начале заболевания, в 15-летнем возрасте, был расценен специалистами по подростковой психиатрии как пациент с органическим РЛ (ОРЛ) и получил назначение 10 мг перициазина на ночь в монотерапии. При этом, как описывал пациент, перициазин сразу же дал ему «чувство внутреннего успокоения, некоего умиротворения, довольства, благополучия», исчезли не только раздражительность и тревожность, но и тоскливый аффект, подавленность. В надежде, что от увеличения дозы станет еще лучше, пациент даже попробовал самостоятельно увеличить дозу до 30 мг, в результате чего испытал острую дискинезию. Однако от дальнейшего приема перициазина в предписанной врачом дозе 10 мг больной, тем не менее, не отказался. Этот случай, на наш взгляд, демонстрирует, что в противоположность высказанному В.Д.Менделевичем в дискуссии о допустимости медикаментозного лечения личностных расстройств мнению о том, что применение АП и, в частности, перициазина «мучительно для больных» и «решает в большей мере проблемы врача, родственников или общества с поведением больного, чем проблемы самого больного» (В.Д.Менделевич, 2017), применение малых, умеренных доз АП и, к примеру, перициазина может не только не быть мучительным, но даже восприниматься больным с благодарностью и облегчением.

В 2005 г. В.М.Николаев и Е.А.Столяренкова описали эффективность добавления малых доз перициазина к АД у больных с алкогольной зависимостью (АЗ) и посталкогольными или постабстинентными депрессиями. При этом они отмечают, что у больных с АЗ депрессии часто имеют выраженную дисфорическую или тревожную окраску и что у этих больных тоска, подавленное настроение часто сочетается с сильнейшей тревогой или выраженной аффективной напряженностью, злобностью, агрессивностью, раздражительностью, психопатоподоб-

ным или разрушительным поведением, особенно в тех случаях, когда у больных преморбидно имелись соответствующие черты характера. Согласно их описанию собственно депрессивный аффект, особенно в первые недели постабстинентного периода, у больных с АЗ часто перекрывается взбудораженностью, своеобразной внутренней «взвинченностью», постоянной готовностью к аффективным вспышкам, взрывам гнева, неприязни, обиды, раздражения, агрессивными поступками, направленными на лиц из ближайшего окружения больных или медперсонал. В подобных случаях перидиазин эффективно купировал эти проявления, одновременно усиливая эффект АД (В.М. Николаев, Е.А. Столяренкова, 2005).

Ю.Ф. Андропов в статье 2012 г. описал свой опыт успешного применения перидиазина в комплексном лечении тревожных депрессий и субдепрессий у детей старше 7 лет с гастроэнтерологической патологией (Ю.Ф. Андропов, 2012). Здесь стоит особо отметить, что перидиазин, благодаря выраженным противорвотным, М-холинолитическим и спазмолитическим свойствам, способности уменьшать секрецию желудочного сока и его кислотность особенно удобен для применения в гастроэнтерологии (Ю.Ф. Андропов, 2012). Также стоит отметить, что депрессии у детей и подростков чаще сопровождаются раздражительностью, чем у взрослых (настолько, что это отличие специально упомянуто в диагностических критериях Международной классификации болезней 10-го пересмотра и DSM-V для депрессии у детей: для них требуется наличие только трех признаков депрессии, даже если настроение не тоскливое, а раздражительное, в то время как взрослым при тоскливом или подавленном настроении достаточно трех признаков, а при раздражительном – требуется четыре). Между тем перидиазин эффективно купирует раздражительность у детей и подростков (Ю.Ф. Андропов, 2012).

В более поздней статье 2014 г. тот же автор описал успешное применение малых доз перидиазина в дополнение к АД при депрессивных расстройствах на фоне психосоматических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нейровегетативных нарушений, указав при этом на эффективность перидиазина в коррекции истероформных и дисфорических нарушений на фоне депрессии (Ю.Ф. Андропов, 2014).

Согласно статье А.Н. Линева и соавт. 2013 г. перидиазин эффективно воздействует на широкий круг психопатоподобных расстройств как возбудимого (раздражительность, агрессивность, гневливость), так и тормозного (тревожно-избегающее поведение, застенчивость, скованность на людях) при тяжелых депрессивных расстройствах, резистентных к монотерапии АД (т.е. при ТРД) [А.Н. Лиев и соавт., 2013].

Суицидальное и аутоагрессивное поведение

Способность АП уменьшать суицидальные и аутоагрессивные тенденции за счет своеобразного «психофармакологического связывания» («химическая смирительная рубашка») давно и хорошо известна. В этом эффекте играют роль несколько факторов, в частности, смягчение аффективной напряженности, притупление эмоций и аффекта под влиянием АП (тот эффект, который в других условиях рассматривается как неблагоприятный ПЭ, как часть проявления НИДС, общее неспецифическое седативное действие АП, вызываемая ими сонливость, вялость, заторможенность, апатия, а также лекарственный паркинсонизм, делающий затруднительным осуществление суицида с сугубо моторной точки зрения. Все это способствует переводу тревожных и агитированных (наиболее суицидоопасных) депрессий под влиянием АП в вяло-апатические и уменьшению суицидальной опасности больных (S.Stahl, 2015).

Важно отметить, что этот антисуицидальный эффект АП не имеет отношения к наличию или отсутствию у того либо иного АП собственной антидепрессивной активности или к способности того либо иного АП потенцировать АД при депрессиях, носит временный характер и связан исключительно с седацией и моторным связыванием (S.Stahl, 2015).

Так, например, Стивенем Шталем в книге «Essential Psychopharmacology. Case Studies» описана женщина, сама врач, с тяжелой суицидально опасной психотической депрессией, полирезистентной к различным АД и потенцированию их различными методами, включая применение ААП, а также к электросудорожной терапии. Этой больной помогал временно в моменты обострения суицидальных мыслей и тенденций только и исключительно инъекционный внутримышечный галоперидол, причем в высоких, обеспечивающих моторное связывание дозах (20–30 мг/сут) – препарат, в других условиях считающийся весьма депрессогенным. Впоследствии эта женщина вышла в ремиссию после курса транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), причем проводимого по методике с повышенной интенсивностью (2 раза в день и с увеличенной длительностью воздействия и силой поля). Для поддержания ремиссии ее мужу (состоятельному стоматологу) пришлось приобрести домой аппаратуру ТМС и научиться ею пользоваться. Профессор С.Шталь подчеркивает, что без подобного off-label применения высоких доз галоперидола эта женщина просто не имела бы шансов дожить до применения ТМС, так как суицид она совершила бы раньше (S.Stahl, 2015).

В то же время С.Шталь указывает, что АП, вызывая первичную нейролептическую дисфорию, акатизию, нейролептическую депрессию, могут сами послужить причиной суицидального поведения и поэтому их применение для купирования остро суицидального поведения должно быть осторожным, взвешенным и адекватным по дозе и длительности применения и обязательно сопровождаться коррекцией акатизии и ЭПС (S.Stahl, 2015). Также он указывает, что в этой связи наиболее выгодно применение для купирования суицидальных мыслей и суицидального поведения АП, обладающих одновременно высокой неспецифической седативностью и относительно низким потенциалом вызывания ЭПС и акатизии. Иными словами, например, при прочих равных условиях хлорпротиксен или левомепромазин, или даже хлорпромазин предпочтительнее галоперидола при купировании острого суицидального поведения (S.Stahl, 2015).

Перидиазин, как АП, обладающий одновременно и низким потенциалом вызывания ЭПС, и выраженным неспецифическим седативным эффектом, и в то же время переносимый в антипсихотических дозах лучше упоминавшихся хлорпромазина, хлорпротиксена и левомепромазина в силу меньшего гипотензивного действия, весьма удобен для купирования острого суицидального или саморазрушительного поведения в условиях открытого стационара (С.А. Овсянников, Т.В. Лебедева, 2015).

Тревожные, фобические и невротические расстройства

Основой лечения тревожных, фобических и невротических расстройств (генерализованное тревожное расстройство – ГТР, паническое расстройство – ПР, социальное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство) является применение транквилизаторов (анксиолитиков), АД и психотерапии (S.Stahl, 2013).

Однако значительная часть больных с тревожными и невротическими расстройствами (до 30%) не реагируют или в недостаточной мере реагируют на терапию 1-й линии, которой являются АД и анксиолитики. Кроме того, длительное существование тревожных расстройств часто

сопровождается вторичной психопатизацией, появлением дисфории, раздражительности, плохо поддающихся терапии АД и анксиолитиками. Все это обуславливает необходимость поиска и разработки новых, дополнительных или альтернативных способов лечения тревожных и невротических расстройств. Одним из методов преодоления резистентности тревожных расстройств к терапии 1-й линии (АД и анксиолитикам), а также купирования сопутствующих дисфорично-раздражительных проявлений считается применение малых доз различных АП в дополнение к АД или даже в монотерапии (S.Stahl, 2013).

Так, в частности, К.Гао и соавт. в своем обзоре 2006 г., посвященном эффективности и безопасности применения ТАП и ААП при различных тревожных расстройствах и симптомах тревоги в рамках различных других расстройств психики (депрессивных состояний, психозов и др.), указывают, что, согласно данным нескольких рандомизированных контролируемых исследований, малые дозы трифлуоперазина в монотерапии эффективнее плацебо при ГТР и малые дозировки ряда других ТАП, в том числе перициазина, показали в рандомизированных контролируемых исследованиях статистически достоверную эффективность при ГТР и других тревожных расстройствах, сопоставимую с таковой у бензодиазепинов, и значительно превышающую эффективность плацебо (К.Гао и соавт., 2006).

Выраженная седативная активность перициазина, наличие у него сильных М-холинолитических, спазмолитических и α -адреноблокирующих свойств способствуют вегетативной стабилизации при тревожных расстройствах, уменьшению функциональных спазмов ЖКТ, частоты и выраженности панических атак, уменьшению колебаний артериального давления, потливости (гипергидроза) и других вегетативных проявлений тревожности, улучшению сна, уменьшению ипохондризации. Малая вероятность ЭПС при применении небольших доз перициазина наряду с легкостью дозирования препарата в каплях делают его удобным для применения в клинической картине тревожных и невротических расстройств. Так, в частности, А.А.Байбабаев в недавней (2017 г.) статье показал высокую эффективность применения малых доз перициазина в комбинации с анксиолитиками и/или АД при тревожных, ипохондрических, фобических и невротических состояниях, как связанных с воздействием психогенных факторов, так и связанных с соматическим заболеванием (соматогенных и нозогенных) [А.А.Байбабаев, 2017]. Важно отметить, что подобная терапия, при условии использования малых доз перициазина, хорошо переносится и может применяться в том числе у больных, не переносящих или плохо переносящих АД (А.А.Байбабаев, 2017).

Расстройства пищевого поведения

Известно, что расстройства пищевого поведения (РПП), будь то нервная анорексия или нервная булимия, сопровождаются патологической гипербулией (патологическим усилением волевых тенденций), за счет которой больной волевым усилием резко ограничивает потребление пищи, одновременно истязая себя физическими упражнениями, «чистками организма» (вызыванием рвоты, применением слабительных, диуретиков, клизм) либо на постоянной основе, как при нервной анорексии, либо после очередного эпизода переедания, как при нервной булимии (S.Stahl, 2013).

Основой лечения РПП во всем мире служит применение АД в сочетании с психотерапией и специальным пищевым режимом (S.Stahl, 2013). Однако многие больные с РПП резистентны к применению АД и психотерапии, в том числе и из-за наличия упомянутой патологической гипербулии, перевешивающей любые разумные доводы и любые пси-

хотерапевтические усилия. В этом контексте АП, обладающие давно известным свойством «парализовать волю» таких больных, играть роль «химической смирительной рубашки» и облегчать проведение психотерапии и/или навязывание пищевого режима, могут быть очень ценными адьювантными средствами в лечении таких пациентов (S.Stahl, 2013).

Немаловажна в контексте лечения нервной анорексии и способность многих АП повышать аппетит и способствовать прибавке массы тела, а также их выраженное противорвотное действие, препятствующее вызыванию рвоты такими больными или возникновению у них привычных рвот. Кроме того, нервная анорексия и нервная булимия имеют значительное феноменологическое сходство с ОКР, в частности, сопровождаются ОКР-подобной заикленностью на собственном внешнем виде и массе тела, пище и подсчете ее калорийности и т.д. В этом контексте АП, потенцируя антиобсессивное действие АД группы СИОЗС/СИОЗСиН и способствуя уменьшению заикленности на своем теле и его массе, пищевых привычках, также могут быть весьма эффективными адьювантами при РПП (S.Stahl, 2013).

Еще одной важной причиной применять АП при РПП является то, что убежденность больных с нервной анорексией в том, что их масса тела избыточна, а потребляемое ими количество пищи чрезмерно нередко носит практически бредовый характер, не поддаваясь никакой коррекции или переубеждению, несмотря на все доказательства обратного. У этих больных наблюдается дефицит или полное отсутствие критики к своему состоянию, резко негативное, протестное отношение к лечению, вплоть до попыток побега из стационара. В этих случаях также может быть показано добавление к АД и психотерапии того или иного АП (S.Stahl, 2013).

В частности, перициазин как достаточно хорошо переносимый АП с низким потенциалом вызывания ЭПС и в то же время обладающий достаточно выраженным седативным действием, но без вызывания чрезмерной вялости, заторможенности и пассивности, обладающий способностью вызывать благодаря антигистаминному и М-холинолитическому действию повышение аппетита и прибавку массы тела, удобен для применения при нервной анорексии (Е.В.Балакирева, 2013).

Еще в 1994 г. М.В.Коркиной в большом (350 больных) открытом проспективном исследовании показана эффективность адьювантного назначения перициазина к СИОЗС при лечении нервной анорексии и нервной булимии. Важно, что все эти больные страдали нервной анорексией и нервной булимией не процессуального генеза (т.е. не в рамках шизофрении), что их РПП не носило бредового характера, иными словами, эффективность перициазина не была связана с его антипсихотическим действием (М.В.Коркина и соавт., 1994).

В 2004 г. А.Р.Темирова с успехом использовала адьювантное назначение перициазина к СИОЗС в малых дозах (9–12 мг/сут) для коррекции патологической гипербулии, раздражительности, агрессивности и другой психопатологической симптоматики, уменьшения негативизма к лечению у больных с нервной анорексией (А.Р.Темирова, 2004).

В 2005 г. Е.В.Балакирева успешно использовала сильное противорвотное действие перициазина для предотвращения привычных рвот у детей и подростков с нервной анорексией и нервной булимией. При этом оказалось достаточно применение малых, противорвотных, доз перициазина (2 мг утром и 3 мг вечером) [Е.В.Балакирева, 2005].

Этот же автор в 2013 г. показала, что адьювантное назначение перициазина в малых дозах (от 2 до 5 мг/сут) в дополнение к АД может с успехом использоваться для коррекции негативизма к лечению, восстановления критиче-

ского отношения к своей болезни, уменьшения раздражительности, агрессивности и других психопатоподобных проявлений у больных с нервной анорексией. Она же показала, что в несколько более высоких дозах (до 10 мг/сут) перициазин эффективен у больных с нервной булимией (Е.В.Балакирева, 2013).

Расстройства аутистического спектра

Общепризнано, что медикаментозного лечения ядерной симптоматики расстройств аутистического спектра (РАС) на данный момент пока не существует и основным методом лечения РАС является психолого-педагогическая коррекция в той мере, в какой она вообще возможна для конкретного ребенка (S.Stahl, 2013). Тем не менее РАС часто сопровождаются выраженными поведенческими нарушениями, раздражительностью, агрессивностью, тенденциями к самоповреждению или повреждению вещей и предметов, а также стереотипиями и обсессивно-компульсивными проявлениями, выраженной тревожностью. В подобных случаях для симптоматического лечения этих проявлений назначаются АП (S.Stahl, 2013). Однако лишь немногие АП имеют официальное утверждение FDA для коррекции агрессивности и раздражительности при РАС (например, арипипразол, рисперидон). Но значительная часть больных с РАС не реагируют или в недостаточной степени реагируют на применение этих АП, что вынуждает специалистов, занимающихся лечением РАС, off-label применять другие АП в надежде, что они окажутся эффективнее (S.Stahl, 2013).

Е.А.Денисовой и Н.Н.Соколовой показано, что перициазин может быть эффективен в лечении психопатоподобных (раздражительность, агрессивность, тенденции к самоповреждению или повреждению вещей и предметов) и невротоподобных (тревожность, стереотипии, обсессивно-компульсивные проявления) аспектов РАС в случаях, резистентных к рисперидону (Е.А.Денисова, Н.Н.Соколова, 2010).

В 2012 г. Н.И.Куценко также отметил высокую эффективность перициазина в каплях 4% при лечении агрессивности, раздражительности, чрезмерной возбудимости, ажитации и других тяжелых поведенческих нарушений при РАС у детей старше 3 лет (Н.И.Куценко, 2012).

В 2013 г. Н.Н.Соколовой и соавт. показана высокая эффективность применения перициазина в составе комплексной терапии (вместе с психолого-педагогическими и другими мерами) в коррекции раздражительности, агрессивности и других поведенческих нарушений при РАС (Н.Н.Соколова и соавт., 2013).

Дементные состояния

Дементные состояния у пожилых больных часто сопровождаются выраженными поведенческими нарушениями, агрессивностью, раздражительностью, злобностью, подозрительностью, параноидной настроенностью, а иногда и явным психозом с бредом и галлюцинациями. В подобных случаях, несмотря на наличие официального предупреждения FDA о том, что применение АП при деменциях ассоциируется с повышенным риском преждевременной смертности и, в частности, повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, применение АП нередко бывает оправданным (S.Stahl, 2013).

В 2009 г. И.М.Языкова и соавт. с успехом применили перициазин в составе комплексной терапии для коррекции поведенческих нарушений (раздражительность, агрессивность, неуживчивость, подозрительность, параноидная настроенность) у больных с различными деменциями позднего возраста (И.М.Языкова и соавт., 2009).

Следует отметить, что при деменции на фоне болезни Паркинсона или деменции телец Леви, также протекающей

с паркинсоническим синдромом, применение перициазина противопоказано. В этих случаях следует выбирать АП с наименьшим потенциалом вызывания ЭПС, а именно клозапин или кветиапин (S.Stahl, 2013). При деменции на фоне болезни Альцгеймера следует избегать АП с сильным М-холинолитическим действием, таких как перициазин, тиоридазин, и предпочесть АП с минимальным М-холинолитическим эффектом, например рисперидон (S.Stahl, 2013).

В.М.Шкловский и соавт. в 2012 г. показали, что перициазин может быть эффективен при сосудистых и мультиинфарктных деменциях, протекающих с нарушениями поведения, агрессивностью, раздражительностью, злобностью, подозрительностью, расторможенностью влечений (в частности, сексуальной расторможенностью), с явлениями эйфории или дисфории. При этом было достаточным применение малых доз (3–15 мг/сут) [В.М.Шкловский и соавт., 2012].

Расстройства личности (психопатии)

Как мы уже указывали ранее в дискуссии, посвященной возможности и целесообразности сохранения РЛ в современных психиатрических классификациях и возможности и целесообразности их медикаментозного лечения, замечание В.Д.Менделевича о том, что основным методом лечения РЛ является – должна являться – психотерапия и медикаментозное лечение РЛ по существу не разработано, имеет слабую доказательную базу и в любом случае является временным и симптоматическим – совершенно справедливо (В.Д.Менделевич, 2017). Однако там же мы указывали и на то, что не всем больным с РЛ доступна психотерапия по организационным, финансовым и иным причинам и не все больные с РЛ положительно реагируют на психотерапию или способны ее воспринимать в моменты декомпенсации состояния. Между тем помощь больному с РЛ нередко требуется «здесь и сейчас». И вот в этих случаях, понимая принципиальную ограниченность и, если угодно, философскую порочность медикаментозного подхода к терапии РЛ, современные психофармакологи считают возможным и допустимым взвешенное, продуманное и кратковременное применение психофармакотерапии, и в том числе АП, для неспецифического купирования раздражительности, агрессивности, тревожности, дисфории, параноидной настроенности (подозрительности) и некоторых других проявлений РЛ (S.Stahl, 2013).

Касается это и возможности симптоматического применения при РЛ перициазина как относительно мягкого и хорошо переносимого АП с низким потенциалом вызывания ЭПС. Так, еще в 1998 г. О.Кернберг, обобщая существовавшие на тот момент литературные данные, указал, что множество работ демонстрируют успешное применение перициазина (Неулептила) в индивидуально подобранных дозах при агрессивном поведении, раздражительности, злобности и дисфоричности у пациентов с РЛ (О.Кернберг, 1998).

В 2017 г. Д.С.Данилов обобщил результаты своего изучения эффективности перициазина у больных с шизотипическим РЛ, ОРЛ, ПРЛ, иначе называемым эмоционально неустойчивым РЛ, а также у больных с антисоциальным поведением (антисоциальным РЛ, иначе называемым диссоциальным РЛ). Среди пациентов с ПРЛ преобладал импульсивный тип. В исследовании участвовали 63 больных с этими вариантами РЛ, а также с психопатоподобной симптоматикой в рамках ШТР или на фоне органических поражений центральной нервной системы. Лечение этих пациентов перициозином проводилось как в условиях краткосрочного стационарного (6 нед), так и в условиях последующего длительного поддерживающего амбулаторного лечения (до 6 мес наблюдения) [Д.С.Данилов, 2017].

Согласно данным Д.С.Данилова, терапия перидиазином была эффективна почти у всех участвовавших в исследовании пациентов. Быстрее всего в его исследовании улучшалось состояние больных с ОРЛ и различными другими РЛ, медленнее – у пациентов с психопатоподобной симптоматикой на фоне ШТР. Максимальное улучшение психического состояния у больных с ОРЛ и другими РЛ достигалось еще на этапе стационарного лечения. В дальнейшем в ходе поддерживающего амбулаторного лечения состояние больных практически не изменялось. У пациентов с психопатоподобной симптоматикой в рамках ШТР улучшение психического состояния тоже начиналось еще на этапе стационарного лечения и продолжало разворачиваться на этапе длительного поддерживающего амбулаторного лечения при условии продолжения приема большими перидиазина (Д.С.Данилов, 2017).

Важно отметить, что переносимость перидиазина в исследовании Д.С.Данилова у больных с РЛ (которые обычно отличаются довольно низкой комплаентностью приему лекарств и высокой степенью «привередливости» к их ПЭ) была хорошей. Изредка наблюдалось развитие нерезко выраженных ЭПС. Частота развития МС при терапии перидиазином в исследовании Д.С.Данилова была низкой. Автор также отметил, что терапевтический альянс с больными с РЛ лучше поддерживается, а комплаентность терапии оказывается выше, если пациента в дальнейшем продолжает наблюдать тот же врач, который вел его на этапе стационарного лечения (Д.С.Данилов, 2017).

Психосоматические расстройства

В связи с хорошей переносимостью, относительной мягкостью, низким риском вызывания ЭПС перидиазин широко используется в общесоматической медицине для коррекции таких коморбидных психических нарушений, как раздражительность, агрессивность, гневливость, эксплозивность, а также повышенная тревожность. Так, в частности, Е.Елфимова в 2006 г. успешно использовала малые дозы перидиазина для коррекции этих проявлений у больных сахарным диабетом (Е.Елфимова, 2006).

В 2015 г. Г.М.Дюкова с успехом использовала малые дозы перидиазина в дополнение к АД для уменьшения обсессивных, фобических, истероформных, тревожно-депрессивных и сенесто-ипохондрических проявлений у соматических больных с различными функциональными нарушениями (ЖКТ, вегетативной нервной системы, сердечно-сосудистой системы) [Г.М.Дюкова, 2015].

Наркология

Алкогольная зависимость

АЗ часто возникает на фоне предшествующих аффективных и/или тревожных и невротических расстройств. Поэтому применение препаратов, облегчающих аффективные и тревожные нарушения, в частности АД и АП, является показанным и патогенетически оправданным у многих больных с АЗ. Кроме того, сама по себе АЗ, особенно на фоне абстиненции и в раннем постабстинентном периоде, а также у больных с неблагоприятным органическим фоном, черепно-мозговыми травмами (ЧМТ) в анамнезе, часто сопровождается раздражительностью, агрессивностью, злобностью, вспыльчивостью, подозрительностью, параноидной настроенностью. Не менее характерны для АЗ, особенно в абстиненции и раннем постабстинентном периоде, упорная хроническая бессонница, тревожность (Н.Н.Иванец, М.А.Кинкулькина, 2001).

Перидиазин как достаточно мягкий АП с низким потенциалом вызывания ЭПС и в то же время весьма выраженным неспецифическим седативным, противотревожным и умеренным антидепрессивным действием хорошо купирует раздражительность, злобность, агрессивность,

вспыльчивость, внутреннее психическое напряжение, тревожность, подозрительность, бессонницу у больных с АЗ, а в малых дозах также уменьшает депрессивные проявления. Сильное М-холиноблокирующее и α -адреноблокирующее действие перидиазина, в других условиях считающееся нежелательным и приводящим к развитию ПЭ, при алкогольном абстинентном синдроме (ААС) способствует уменьшению «вегетативной бури», коррекции вегетативных и связанных с ними и их интерпретацией больными эмоциональных и поведенческих нарушений (Н.Н.Иванец, М.А.Кинкулькина, 2001).

Весьма удобно для применения в наркологической практике также и то, что перидиазин наряду с формой выпуска в капсулах по 10 мг выпускается и в каплях для приема внутрь (в 1 капле содержится 1 мг перидиазина). Это облегчает применение малых доз препарата, повышает комплаентность больных и позволяет более точно подбирать дозировку, что уменьшает риск возникновения нежелательных ПЭ, таких как ЭПС, ортостатическая гипотензия, тахикардия, М-холиноблокирующие ПЭ типа запоров и задержки мочи (Н.Н.Иванец, М.А.Кинкулькина, 2001).

Перидиазин при АЗ применяют в строго индивидуальных дозах, колеблющихся в зависимости от клинической ситуации, от 2–5 до 50 мг/сут. Некоторым больным с АЗ показан длительный, до нескольких месяцев, прием перидиазина (Н.Н.Иванец, М.А.Кинкулькина, 2001).

В то же время при применении перидиазина, как и любых других АП, у больных с АЗ следует соблюдать осторожность и помнить о риске снижения им судорожного порога и провокации приступов алкогольной эпилепсии. У больных с высокой вероятностью возникновения алкогольного делирия (при тяжелом течении ААС) сильное М-холиноблокирующее действие перидиазина может быть нежелательным и способствовать возникновению делирия, а при уже возникшем делирии может способствовать его усилению или пролонгации. В этих условиях более уместным может быть применение препаратов с меньшим М-холинолитическим эффектом, например галоперидола или рисперидона (Н.Н.Иванец, М.А.Кинкулькина, 2001).

В 2005 г. Н.Г.Найденова успешно использовала перидиазин в каплях в дозах до 10–15 мг/сут (10–15 капель) у подростков с АЗ для купирования возбуждения, агрессивности, раздражительности, упорядочения поведения, уменьшения тревожности и аффективной напряженности. При этом она отметила, что у части подростков применение перидиазина приводит также к снижению или полному купированию патологического влечения к алкоголю (Н.Г.Найденова, 2005).

Как показал В.Б.Альгшулер в своей статье 2006 г., АЗ часто сопровождаются осложнениями в личной и семейной жизни (проблемы в браке, разводы), увольнением или потерей работы либо конфликтами на работе. Все это является психотравмирующими обстоятельствами и приводит к развитию вторичных реактивных психогенных расстройств – тревожных и депрессивных. Особенно чувствительны к воздействию такого рода психогенных стрессоров женщины с АЗ. Эти психогенные стрессовые факторы и развивающиеся вследствие их реактивные тревожные и депрессивные состояния, в свою очередь, способствуют дальнейшему увеличению потребления алкоголя и утяжелению течения АЗ. Для лечения этих психогенных реактивных нарушений на фоне АЗ наряду с АД широко применяются также «малые» или мягкие АП, и в частности перидиазин (Неулептил) [В.Б.Альгшулер, 2006].

Кроме того, согласно той же статье В.Б.Альгшулера, мягкие АП, и в частности перидиазин, также можно успешно использовать при АЗ для коррекции различных психопатоподобных проявлений и нарушений поведения, таких как агрессивность, истеричность, эксплозивность (взрыв-

чатость), эмоциональная неустойчивость, расторможенность влечений, злобность, подозрительность, параноидная настроенность. Он также указывает, что мягкие АП, и в особенности перидиазин, способны в некоторой мере снижать или подавлять патологическое влечение к алкоголю. Однако он рекомендует применять перидиазин и другие малые АП в небольших или умеренных дозах и в течение ограниченного срока (не более 2–3 нед), поскольку применение у больных с АЗ чрезмерно завышенных доз АП или в течение слишком длительного времени приводит к возникновению тягостных для больных проявлений вялости, апатии, субдепрессии (В.Б.Альшулер, 2006).

В 2011 г. Н.М.Шаропова и соавт. с успехом использовали перидиазин в дозах от 10 до 30 мг/сут у больных с АЗ для предотвращения суицидальных, агрессивных и аутоагрессивных действий, а также для уменьшения выраженности истероформных и эксплозивных психопатоподобных изменений личности, наступающих на фоне АЗ (Н.М.Шаропова и соавт., 2011).

В 2015 г. И.И.Гридин и П.П.Шевченко успешно использовали перидиазин в дозах 10–20 мг/сут (вся доза на ночь) для купирования бессонницы, раздражительности, агрессивности, вспыльчивости, повышенной тревожности на фоне ААС и в раннем постабстинентном периоде (И.И.Гридин, П.П.Шевченко, 2015).

Перидиазин в РФ входит в официальные рекомендации по лечению ААС (Н.А.Анисимова, В.А.Куташов, 2016).

Зависимость от психоактивных веществ

Опиоидная зависимость в постабстинентном периоде часто сопровождается депрессивными, тревожными и дисфорическими проявлениями (раздражительностью, агрессивностью), а также длительной, упорной бессонницей. Кроме того, многие больные с опиоидной зависимостью в силу агрессивности, финансовых проблем и тому подобных факторов имеют ЧМТ в анамнезе. Это усугубляет проблему агрессивности и раздражительности, так как к проблеме, порожденной собственно опиоидной зависимостью, добавляется неблагоприятный органический фон (О.В.Резников, 2003).

В силу этого многим больным с опиоидной зависимостью, особенно перенесшим ЧМТ, в постабстинентном периоде показан длительный прием препаратов, снижающих агрессивность, раздражительность, дисфоричность, улучшающих сон и уменьшающих тревожные и депрессивные проявления. Одним из таких препаратов, притом достаточно хорошо переносимым этими больными, является перидиазин (Неулептил) [О.В.Резников, 2003].

А.А.Зданович в 2007 г. с успехом применял перидиазин в малых дозах (от 3 до 10 мг/сут во второй половине дня) для уменьшения агрессивности, раздражительности, дисфории у лиц с опиоидной зависимостью и сопутствующими органическими поражениями центральной нервной системы (А.А.Зданович, 2007).

Выраженное седативное, α -адреноблокирующее и М-холиноблокирующее действие перидиазина, в некоторых контекстах являющееся нежелательным и приводящим к развитию ПЭ, в контексте опиоидной абстиненции, сопровождается сильнейшей «вегетативной бурей» и гиперактивацией одновременно симпатoadренальной и вагоинсулярной частей периферической нервной системы, является весьма желательным и способствует купированию абстинентных проявлений, уменьшению вегетативной бури (вегетостабилизирующее действие), купированию проявлений бессонницы, тревоги, раздражительности, агрессивности. Все это в комплексе способствует уменьшению патологического влечения к опиоидному наркотику на фоне применения перидиазина (Неулептила) в абстинентном и раннем постабстинентном периоде.

Показана эффективность его назначения в первые 2–3 нед абстиненции (Д.И.Кургак, 2007).

Т.Е.Галактионова в 2009 г. с успехом использовала перидиазин (Неулептил) для коррекции агрессивности, раздражительности, дисфории на фоне опиоидной абстиненции. При этом перидиазин комбинировался с внутривенным введением 4–8 мл 20% пираретама, что способствовало дополнительному улучшению эффективности препарата и его переносимости, снижению вероятности возникновения ЭПС на фоне его применения (Т.Е.Галактионова, 2009).

И.Б.Власова в том же 2009 г. показала, что перидиазин (в каплях в дозах до 15 мг/сут) также облегчает контакт с больными химическими зависимостями, уменьшает их подозрительность, недоверчивость, параноидную настроенность, уменьшает суицидальные мысли и способствует снижению суицидальной готовности, вероятности суицидальных попыток (И.Б.Власова, 2009).

В последние годы все большую актуальность приобретает проблема злоупотребления синтетическими каннабиноидами (спайсами). В отличие от природной конопли (анаша, гашиш) эти химические соединения являются высокопотентными полными (а не частичными) агонистами каннабиноидного СВ₁-рецептора и не содержат «противодействующих» психотомиметическому действию δ -9-тетрагидроканнабинола веществ, таких как каннабидиол и каннабигерол. Поэтому злоупотребление синтетическими каннабиноидами часто ассоциируется с тяжелой зависимостью с абстинентной картиной, напоминающей тяжелую опиоидную абстиненцию, с развитием выраженных дисфорических и агрессивных проявлений и иногда даже с судорогами на фоне абстиненции. При этих явлениях высокоэффективен перидиазин в дозах до 30 мг/сут (Л.А.Иванова и соавт., 2017).

Неврология

Хронические болевые синдромы

При хронических болевых синдромах (ХБС) в отличие от острой боли эффективность анальгетиков, как опиоидных, так и неопиоидных (например, нестероидных противовоспалительных препаратов), достаточно низкая (П.Б.Зотов, С.А.Ральченко, 2015). В силу этого при ХБС часто необходимо добавление к основному анальгетику или анальгетикам так называемых адьювантных анальгетиков, или ко-анальгетиков, обладающих способностью потенцировать основной анальгетик и/или оказывать опосредованное анальгетическое действие при помощи дополнительных механизмов, отличающихся от механизмов действия опиоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также снижать эмоциональную реакцию на боль, уменьшать нередко сопутствующую ХБС депрессивную, тревожную и дисфорическую симптоматику, нарушения сна (П.Б.Зотов, С.А.Ральченко, 2015). Среди наиболее часто используемых адьювантных анальгетиков наряду с АД при ХБС часто используются некоторые АП (П.Б.Зотов, С.А.Ральченко, 2015).

Перидиазин в силу своей хорошей переносимости, низкой способности вызывать ЭПС, выраженного седативного и снотворного действия удобен для применения в качестве адьювантного анальгетика при ХБС. При этом обычно достаточно доз 10–20 мг/сут (П.Б.Зотов, С.А.Ральченко, 2015).

Эпилепсия

Перидиазин как АП, относительно мало влияющий на судорожный порог при эпилепсии по сравнению с алифатическими производными фенотиазина (хлорпромазин, левомепромазин), тиоксанта (хлорпрогиксен) и клозапином, удобен, эффективен и безопасен при терапии дис-

форических состояний, возникающих на фоне эпилепсии у детей и подростков и не поддающихся купированию с помощью коррекции доз противоэпилептических средств (Ю.А.Яковлева, 2009).

Постинсультные состояния

Перициазин с успехом применяется для коррекции поведенческих нарушений, дисфории, раздражительности, агрессивности, тревожности у больных с постинсультными состояниями (Н.А.Гонтер, М.Н.Пузин, 2008).

Последствия ЧМТ

В.М.Шкловский и соавт. в 2012 г. с успехом применили перициазин при последствиях ЧМТ, когда на фоне посттравматических КН или посттравматической деменции возникали нарушения поведения, раздражительность, агрессивность, злобность, недоверчивость, расторможенность влечений, эйфория или дисфория. В их исследовании для коррекции этих нарушений оказалось достаточным применение малых доз перициазина (3–12 мг/сут) [В.М.Шкловский и соавт., 2012].

Церебрастенический синдром

Для коррекции явлений раздражительной слабости (сочетание раздражительности, дисфории, агрессивности с астеническими проявлениями, слабостью, утомляемостью) и тревожности у детей старшего возраста и подростков с церебрастеническим синдромом в составе комплексной терапии с успехом используются малые дозы перициазина (Неулептила) [В.Т.Лекомцев, 2009].

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, перициазин (Неулептил) является хотя и достаточно старым (первые публикации, связанные с его терапевтическим применением, относятся к концу 1950-х и началу 1960-х годов), но достаточно интересным по своему клиническому и рецепторному профилю, недооцененным и незаслуженно забытым ТАП. Ряд особенностей его рецепторного профиля обуславливают его некоторую «атипичность», низкую вероятность ЭПС при терапии им. В силу этого ряд авторов называют препарат наряду с такими ТАП, как тиоридазин, хлорпротиксен, пимозид, АП «полуторного поколения», или «полуатипичным» (halfway atypical, или somewhat atypical). Благодаря своим сильным 5-HT_{2A/C}, 5-HT₆ и 5-HT₇-блокирующим свойствам в малых дозах перициазин также проявляет отчетливое антидепрессивное действие и может применяться для потенцирования АД при лечении депрессий, особенно протекающих с психотическими или дисфорично-раздражительными проявлениями.

Как и многие АП, перициазин обладает широким спектром действия и может применяться при психотических расстройствах (в том числе шизофрении, ШТР и других РШС), маниакальных состояниях, СТ и других тикозных расстройствах, для потенцирования АД при ОКР и других РОКС, в малых дозах – для потенцирования АД при тревожных и невротических расстройствах, РПП, для купирования агрессивности при РАС, дементных состояниях. Эффективен он и в наркологии при алкогольной, опиоидной, каннабиноидной зависимости, и в неврологии, в частности как адьювантный анальгетик.

Мы не поддерживаем точку зрения, часто высказываемую до сих пор в современной российской литературе, о какой-либо специфичности или избирательности перициазина по отношению к расстройствам поведения или личностным расстройствам (психопатиям), восходящую к умозрительным построениям Г.Я.Авруцкого, согласно которым разные АП имеют разные мишени терапевтическо-

го воздействия («Неулептил – от нарушений поведения, галоперидол – от галлюцинаций, трифтазин – от бреда, а аминазин – от возбуждения»). Эта точка зрения не разделяется современными западными авторами и противоречит тому, что сегодня известно о механизмах терапевтического действия АП. В равной мере мы не поддерживаем название перициазина «корректором поведения», которое также представляется нам устаревшим и научно некорректным. Мы также не поддерживаем распространённую в российской психиатрической практике и не имеющую современного научного обоснования традицию полинейролепсии.

Вместе с тем, зная о том, что все АП в той или иной степени обладают антиагрессивным действием и учитывая хороший профиль переносимости перициазина, низкую вероятность вызывания им ЭПС, мы считаем применение последнего для неспецифической коррекции агрессивности, раздражительности и других подобных проявлений оправданным. А учитывая, что многим больным с РЛ нужна помощь «здесь и сейчас» в условиях труднодоступности психотерапии, мы считаем медикаментозное лечение РЛ при всем понимании его принципиальной ограниченности во многих случаях и допустимым, и показанным.

Литература/References

1. Авруцкий Г.Я., Вовин Р.Я., Личко А.Е. и др. Биологическая терапия психических расстройств. Л.: Медицина, 1975. / Avrutskii G.Ia., Vovin R.Ia., Lichko A.E. i dr. Biologicheskaja terapija psichicheskikh rasstrojstv. L.: Meditsina, 1975. [in Russian]
2. Альтибулер В.В. Фармакотерапия алкоголизма. Справочник поликлинического врача. 2006; 1: 82–6. / Altshuler V.B. Farmakoterapija alkogolizma. Handbook for Practitioners Doctors. 2006; 1: 82–6. [in Russian]
3. Андронов Ю.Ф. Психосоматические нейровегетативные расстройства при заболеваниях пищеварительной системы. Практика педиатра. 2012; 2: 41–3. / Andropov Ju.F. Psichosomaticheskie neirovegetativnye rasstrojstva pri zabolevaniiakh pishchevaritel'noi sistemy. Praktika pediatri. 2012; 2: 41–3. [in Russian]
4. Анисимова Н.А., Куташов В.А. Современная терапия синдрома отмены алкоголя. Центральные науч. вестн. 2016; 14: 4–5. / Anisimova N.A., Kutashov V.A. Sovremennaja terapija sindroma otmeny alkogolia. Tsentral'nyi nauch. vestn. 2016; 14: 4–5. [in Russian]
5. Байбабаев А.А. О некоторых особенностях клинических проявлений и терапии обсессивно-компульсивных расстройств. Вестн. последипломного образования в сфере здравоохранения. 2017; 1: 14–7. / Baibabaev A.A. O nekotorykh osobennostiakh klinicheskikh proiavl'nenij i terapii obsessivno-kompulsivnykh rasstrojstv. Vestn. poslediplomnogo obrazovaniia v sfere zdравookhraneniia. 2017; 1: 14–7. [in Russian]
6. Балакирева Е.В. Нервная анорексия у детей и подростков (клиника, диагностика, патогенез, терапия). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. / Balakireva E.V. Nervnaia anoreksiia u detei i podrostkov (klinika, diagnostika, patogenez, terapija). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2005. [in Russian]
7. Балакирева Е.В. Лечебная тактика ведения больных с расстройствами пищевого поведения. Совр. терапия в психиатрии и неврологии. 2013; 3–4: 23–6. / Balakireva E.V. Lechebnaia taktika vedeniia bol'nykh s rasstrojstvom pishchevogo povedeniia. Sovr. terapija v psichiatrii i neurologii. 2013; 3–4: 23–6. [in Russian]
8. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Алимемазин: обзор применения. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2016; 18 (6): 10–20. / Bekker R.A., Bykov Ju.V. Alimemazine: a review. Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B.Gannuskin Journal). 2016; 18 (6): 10–20. [in Russian]
9. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эффективность аμισульприда в терапии депрессивных нарушений при шизофрении и других эн-

- догенных психозах. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2016; 18 (3): 19–26. / Bekker RA, Bykov Yu.V. Amisulpride: effectiveness in relieving depressive symptoms in schizophrenia and other psychotic disorders. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016; 18 (3): 19–26. [in Russian]
10. Борисов С.Л., Дьяченко Д.В. Распространенность психических расстройств. Шизофрения. Медицинская наука и образование Урала. 2008; 9 (1): 67–8. / Borisov S.L., D'iachenko D.V. Rasprostranennost' psikhicheskikh rasstroistv. Shizofreniia. *Meditsinskaiia nauka i obrazovanie Urala*. 2008; 9 (1): 67–8. [in Russian]
 11. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Терапевтически резистентные депрессии. Практическое руководство. М.: РИОР: ИНФРА-М, 2013. / Bykov Yu.V., Bekker RA, Reznikov M.K. *Terapevicheski rezistentnye depressii. Prakticheskoe rukovodstvo*. M.: RIOR: INFRA-M, 2013. [in Russian]
 12. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Соянкова Т.С. Зипрасидон: баланс между эффектами, эффективностью и переносимостью. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2016; 18 (4): 52–62. / Bykov Yu.V., Bekker RA, Soiynkova T.S. Ziprasidone: the past, the present and the future of an antipsychotic. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016; 18 (4): 52–62. [in Russian]
 13. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Аripризол – уникальный антипсихотик с широким спектром применения в психиатрии: факты и перспективы. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2017; 19 (4): 30–47. / Bykov Yu.V., Bekker RA. Aripriazol, an unique antipsychotic with wide spectrum of therapeutic utility in psychiatry: facts and future perspectives. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2017; 19 (4): 30–47. [in Russian]
 14. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пророксан в наркологии и психиатрии (часть 1). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2017; 19 (2): 44–51. / Bykov Yu.V., Bekker RA. Progoxane: a drug with broad efficacy in drug addiction medicine and psychiatry (part 1). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2017; 19 (2): 44–51. [in Russian]
 15. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Сульпирид в терапии тревожных расстройств и тревожной симптоматики в рамках иных расстройств (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2016; 18 (5): 29–37. / Bykov Yu.V., Bekker RA. Effectiveness of an atypical antipsychotic sulpiride in the therapy of various anxiety disorders and anxiety symptoms present in other disorders (a review of the literature). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B.Gannusshkin Journal)*. 2016; 18 (5): 29–37. [in Russian]
 16. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Хлорпрофитаксен: обзор применения в психиатрии (1 часть). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2016; 18 (2): 26–32. / Bykov Yu.V., Bekker RA. Chlorprothixene: a systematic review of its practical use in psychiatry (1 part). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016; 18 (2): 26–32. [in Russian]
 17. Власова И.Б. Суицидальное поведение больных наркоманией. *Вопр. наркологии*. 2009; 2: 23–8. / Vlasova I.B. *Suitsidal'noe povedenie bol'nykh narkomaniei. Vopr. narkologii*. 2009; 2: 23–8. [in Russian]
 18. Галактионова Т.Е. Клинические варианты героиновой наркомании в аспекте дифференцированной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. / Galaktionova T.E. *Klinicheskie varianty geroinovoi narkomanii v aspekte differentsirovannoi terapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. M., 2009. [in Russian]
 19. Гиндикин В.Я., Гурьева В.А. Личностная патология. М.: Триада-Х, 1999. / Gindikina V.A., Gur'eva V.A. *Lichnostnaia patologiiia*. M.: Triada-Kh, 1999. [in Russian]
 20. Гридин И.И., Шевченко П.П. Изменение личности при длительном употреблении алкоголя при хроническом алкоголизме. *Международ. студенческий науч. вестн.* 2015; 2–1: 92–3. / Gridin I.I., Shevchenko P.P. *Izmenenie lichnosti pri dlitel'nom upotreblenii alkogolia pri khronicheskom alkogolizme. Mezhdunar. studentcheskii nauch. vestrn.* 2015; 2–1: 92–3. [in Russian]
 21. Губский Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.И., Шаповалов В.В. Лекарственные средства в психофармакологии. Киев – Харьков: Здоров'я – Торсинг, 1997. / Gubskii Yu.I., Shapovalova V.A., Kut'ko I.I., Shapovalov V.V. *Lekarstvennye sredstva v psikhofarmakologii*. Kiev – Khar'kov: Zdorov'ia – Torsing, 1997. [in Russian]
 22. Гюнтер Н.А., Пузин М.Н. Программа психосоциальной реабилитации неврологических больных в лечебных учреждениях ФБАА России. *Клин. неврология*. 2008; 2: 3–7. / Giunter NA, Puzin M.N. *Programma psikhosotsial'noi reabilitatsii neurologicheskikh bol'nykh v lechebnykh uchrezhdeniakh FBAA Rossii. Klin. neurologiia*. 2008; 2: 3–7. [in Russian]
 23. Давыдов А.Т., Крупицкий Е.М., Ремизов М.Л. и др. Особенности клинического использования типичных антипсихотических препаратов в психиатрической и наркологической практике. *Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии*; 2007; 5 (1): 43–56. / Davydov A.T., Krupitskii E.M., Remizov M.L. i dr. *Osobennosti klinicheskogo ispol'zovaniia tipichnykh antipsikhoticheskikh preparatov v psikhiatricheskoi i narkologicheskoi praktike. Obzory po klin. farmakologii i lekarstvennoi terapii*; 2007; 5 (1): 43–56. [in Russian]
 24. Данилов Д.С. «Забывтый» исследователями перициазин и его значение для современной клинической практики. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2015; 1: 31–7. / Danilov D.S. Periciazine «forgotten» by researchers and its significance for modern clinical practice. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2015; 1: 31–7. [in Russian]
 25. Данилов Д.С. К вопросу о медикаментозном лечении расстройств личности (открытое письмо профессору В.Д.Менделевичу). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2017; 19 (1): 57–61. / Danilov D.S. *Talking about drug treatment of personality disorders (open letter to Professor V.D. Mendelievich)*. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2017; 19 (1): 57–61. [in Russian]
 26. Данилов Д.С. Эффективность и переносимость терапии перициазинем больных шизофреническим расстройством, органическим расстройством личности и пациентов с патохарактерологическими нарушениями в рамках расстройств личности. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017; 117 (10): 65–71. / Danilov D.S. *Effektivnost' i perenosimost' terapii peritiazinom bol'nykh shizofrenicheskim rasstroivom, organicheskim rasstroivom lichnosti i patsientov s patokarakterologicheskimi narusheniami v ramkakh rasstroivstv lichnosti. Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017; 117 (10): 65–71. [in Russian]
 27. Денисова Е.А., Соколова Н.Н. Опыт применения психофармакотерапии в комплексной помощи детям с синдромом детского аутизма. *Астраханский мед. журн.* 2010; 5 (2): 103–8. / Denisova EA, Sokolova N.N. *Opyt primeneniia psikhofarmakoterapii v kompleksnoi pomoshchi detiam s sindromom detskogo autizma. Astrakbanskii med. zhurn.* 2010; 5 (2): 103–8. [in Russian]
 28. Дмитриев А.С., Винникова И.Н., Лазько Н.В., Оспанова А.В. Дифференцированная терапия больных шизофренией с психопатоподобным синдромом в период стационарного принудительного лечения. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2014; 16 (4): 14–9. / Dmitriev A.S., Vinnikova I.N., Laz'ko N.V., Ospanova A.V. *Differentsirovannaiia terapiia bol'nykh shizofreniei s psikhopatopodobnym sindromom v period statsionarnogo prinuditel'nogo lecheniia. Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B.Gannusshkin Journal)*. 2014; 16 (4): 14–9. [in Russian]
 29. Дюкова Г.М., Вейн А.М. Вегетативные расстройства и депрессия. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2000; 1: 7–12. / Diukova G.M., Vein A.M. *Vegetativnye rasstroistva i depressiia. Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B.Gannusshkin Journal)*. 2000; 1: 7–12. [in Russian]
 30. Дюкова Г.М. Функциональные расстройства в неврологической практике. *Мед. совет*. 2015; 5: 62–9. / Diukova G.M. *Funktsional'nye rasstroistva v neurologicheskoi praktike. Med. sovet*. 2015; 5: 62–9. [in Russian]
 31. Елфимова Е. Пограничные психические расстройства при сахарном диабете. *Врач*. 2006; 14: 13–5. / Elfimova E. *Pogranichnye psikhicheskie rasstroistva pri sakharnom diabete. Vrach*. 2006; 14: 13–5. [in Russian]

- ные психические расстройства при сахарном диабете. *Vrach*. 2006; 14: 13–5. [in Russian]
32. Ерышев О.Ф., Кравченко И.В. Место производных бензизоксазола в лечении больных шизофренией с несуицидальным аутоагрессивным поведением. *Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева*. 2013; 2: 97–9. / Eryshov O.F., Kravchenko I.V. Mesto proizvodnykh benzizoksazola v lechenii bol'nykh sbizozfreniei s nesuitsidal'nym autoagressivnym povedeniiem. *Obzrenie psikhiiatrii i med. psikhologii im. V.M.Bekhtereva*. 2013; 2: 97–9. [in Russian]
 33. Зданович А.А. Оценка эффективности психотерапии при пограничных нервно-психических расстройствах у лиц с резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2007. / Zdanovich A.A. Otsenka effektivnosti psikhoterapii pri pogranichnykh nervno-psikhicheskikh rasstroistvakh u lits s rezidual'no-organicheskoi nedostatochnost'iu tsentral'noi nervnoi sistemy. *Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Kursk*, 2007. [in Russian]
 34. Зотов П.Б., Ральченко С.А. Лекарственная терапия хронического болевого синдрома при распространенном раке у больных пожилого возраста. *Тюменский мед. журн*. 2015; 17 (2): 55–9. / Zotov P.B., Ral'chenko S.A. Lekarstvennaia terapiia khronicheskogo boleвого sindroma pri rasprostranennom rake u bol'nykh pozbilogo vozrasta. *Tiimenskii med. zburn*. 2015; 17 (2): 55–9. [in Russian]
 35. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А. Лечение алкогольной зависимости. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина*. 2001; 3: 80–3. / Ivanets N.N., Kinkul'kina M.A. Lechenie alkohol'noi zavisimosti. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B.Gannushkin Journal)*. 2001; 3: 80–3. [in Russian]
 36. Иванова Л.А., Терских Т.В., Тарасенко Т.В., Иванова Л.В. Психотические расстройства у лиц, употребляющих синтетические каннабиоиды (спайсы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (114): 14–7. / Ivanova L.A., Terskikh T.V., Tarasenko T.V., Ivanova L.V. Psikhoticheskie rasstroistva u lits, upotrebliaiuschikh sinteticheskie kannabioidy (spaisy). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (114): 14–7. [in Russian]
 37. Кернберг О. Агрессия при расстройствах личности и пerversиях. М.: Класс, 1998. / Kernberg O. *Agressiia pri rasstroistvakh lichnosti i perversiia*. М.: Klass, 1998. [in Russian]
 38. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1979. / Kovalev V.V. *Psikhiiatriia detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlia vrachei*. М.: Meditsina, 1979. [in Russian]
 39. Кorkина М.В., Цивилько М.А., Марилев В.В. и др. Применение неуплетила при лечении больных нервной анорексией и нервной булимией. *Соц. и клин. психиатрия*. 1994; 4 (1): 87–9. / Korkina M.V., Tsvil'ko M.A., Marilov V.V. i dr. *Primenenie neuleptila pri lechenii bol'nykh nervnoi anoreksiei i nervnoi bulimiei*. *Sots. i klin. psikhiiatriia*. 1994; 4 (1): 87–9. [in Russian]
 40. Кургак Д.И. Клиническая динамика, психопатологические особенности и профилактика опиоидной наркомании, осложненной алкоголизмом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2007. / Kurgak D.I. *Klinicheskaiia dinamika, psikhopatologicheskie osobennosti i profilaktika opioidnoi narkomanii, oslozhennoi alkoholizmom*. *Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Kursk*, 2007. [in Russian]
 41. Куценко Н.И. Тактика лечения раннего детского аутизма в центре развития речи. *Тюменский мед. журн*. 2012; 3: 8–10. / Kutsenko N.I. *Taktika lecheniia rannego detskogo autizma v tsentre razvitiia rechi*. *Tiimenskii med. zburn*. 2012; 3: 8–10. [in Russian]
 42. Лекотцев В.Т. Церебрастенический синдром у детей и школьников: медикаментозная и педагогическая коррекция. *Здравоохранение Чувашии*. 2009; 2: 82–91. / Lekotsev V.T. *Tserebrastenicheskii sindrom u detei i shkol'nikov: medikamentoznaia i pedagogicheskaiia korrektsiia*. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2009; 2: 82–91. [in Russian]
 43. Линева А.Н., Кутько И.И., Рачкаускас Г.С. Лечение тяжелой депрессии. Современное состояние проблемы. *Новости медицины и фармации*. 2013; 13 (464): 10–4. / Lineva A.N., Kut'ko I.I., Rachkauskas G.S. *Lechenie tiazheloi depressii. Sovremennoe sostoianie problemy*. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2013; 13 (464): 10–4. [in Russian]
 44. Личко А.Е. *Подростковая психиатрия. Руководство для врачей*. Л.: Медицина, 1979. Изд. 2-е, перераб и доп. Л.: Медицина, 1985. / Lichko A.E. *Podrostkovaia psikhiiatriia. Rukovodstvo dlia vrachei*. Л.: Meditsina, 1979. Изд. 2-е, перераб и доп. Л.: Meditsina, 1985. [in Russian]
 45. Машиковский М.Д. *Лекарственные средства*. 16-е изд., перераб, испр. и доп. М.: Новая волна, 2012. / Mashkovskii M.D. *Lekarstvennye sredstva*. 16-е изд., перераб, испр. и доп. М.: Novaiia volna, 2012. [in Russian]
 46. Менделевич В.Д. Личностные расстройства (психопатии): сохранять ли в психиатрических классификациях и лечить ли антипсихотиками? (Ответ на статью Д.С.Данилова). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина*. 2017; 19 (2): 57–60. / Mendelevich V.D. *Personality disorders (psychopathy): whether to keep psychiatric classifications and whether to use antipsychotics for treatment? (Response to the D.S.Danilov's article)*. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2017; 19 (2): 57–60. [in Russian]
 47. Найденова Н.Г. Терапия зависимостей у подростков. *Вопр. наркологии*. 2005; 4–5: 30–6. / Naidenova N.G. *Terapiia zavisimosti u podrostkov*. *Vopr. narkologii*. 2005; 4–5: 30–6. [in Russian]
 48. Николаев В.М., Столяренко Е.А. Депрессивные расстройства в структуре алкогольного абстинентного синдрома. *Труды международного симпозиума «Надежность и качество»*. 2005; 1: 492–3. / Nikolaev V.M., Stoliarenkova E.A. *Depressivnye rasstroistva v strukture alkohol'nogo abstinentnogo sindroma*. *Tруды mezhdunarodnogo simpoziuma "Nadezhnost' i kachestvo"*. 2005; 1: 492–3. [in Russian]
 49. Овсянников С.А., Лебедева Т.В. Особенности клиники и квантифицированная оценка степени суицидального риска у мужчин в условиях открытого стационара. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина*. 2015; 1: 59–60. / Ovsyannikov S.A., Lebedeva T.V. *Clinical particularity and assessment of suicidal risk degree for patients of psychiatric hospital of open tipe*. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2015; 1: 59–60. [in Russian]
 50. Овсянников С.А. Лечение параноидной шизофрении. В книге: XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы». Тезисы. Ответственный ред. Н.Г.Незванов. 2015; с. 947. / Ovsyannikov S.A. *Lechenie paranoiidnoi sbizofrenii*. V knzhe: XVI S"ezd psikhiiatrov Rossii. *Vserossiiskaia nauchno-prakticheskaiia konferentsiia s mezhdunarodnym uchastiem "Psikhiiatriia na etapakh reform: problemy i perspektivy"*. Tезisy. *Otvetstvennyi red. N.G.Neznanov*. 2015; s. 947 [in Russian]
 51. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Ю.А.Александровского, Н.Г.Незванова. М.: Литтерра, 2014. (Рациональная фармакотерапия). / *Ratsional'naia farmakoterapiia v psikhiiatricheskoi praktike. Rukovodstvo dlia praktikuiuscbikh vrachei*. Pod obsch. red. Yu.A.Aleksandrovskogo, N.G.Neznanova. М.: Litterra, 2014. (Ratsional'naia farmakoterapiia). [in Russian]
 52. Резников О.В. Аффективные расстройства в постабстинентном периоде у больных героиновой наркоманией, перенесших черепно-мозговую травму. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. / Reznikov O.V. *Affektivnye rasstroistva v postabstinentnom periode u bol'nykh heroinovoi narkomaniei, perenessikh cherepno-mozgovuiu travmu*. *Autoref. dis. ... kand. med. nauk*. М., 2003. [in Russian]
 53. Руженков В.А., Щербак Н.А. Клинические характеристики и современные методы лечения больных шизофренией, госпитализированных в психиатрический стационар в недобровольном порядке. *Вестн. новых мед. технологий*. 2007; 14 (4): 129–32. / Ruzhenkov V.A., Shcherbak N.A. *Klinicheskie kharakteristiki i sovremennyy metody lecheniia bol'nykh sbizofreniei, gospiitaliziro-*

- vamtyb v psikihatricheskii statsionar v nedobrovol'nom poriadke. Vestn. naukyb med. tekhnologii. 2007; 14 (4): 129–32. [in Russian]
54. Соколова Н.Н., Денисова Е.А., Самоиленко У.Ю. Организация специализированной помощи детям с расстройствами аутистического спектра в Астраханской области. Астраханский мед. журн. 2013; 8 (2): 107–110. / Sokolova N.N., Denisova E.A., Samoilenko U.Yu. Organizatsiia spetsializirovannoi pomoshchi detiam s rasstroistvami autisticheskogo spektra v Astrakbanskoj oblasti. Astrakbanskii med. zburn. 2013; 8 (2): 107–110. [in Russian]
 55. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. М.: Медгиз, 1955. / Sukhareva G.E. Klinicheskie lektzii po psikihatrii detskogo vozrasta. M.: Medgiz, 1955. [in Russian]
 56. Темирова А.Р. Особенности корреляции психических и неврологических расстройств при нервной анорексии в процессе комплексного лечения. Вестн. Росийского университета дружбы народов. Сер.: Медицина. 2004; 2: 108–113. / Temirova A.R. Osobennosti korreliatsii psikhicheskikh i nevrologicheskikh rasstroistv pri nerвної anoreksii v protsesse kompleksnogo lecheniia. Vestn. Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Ser.: Meditsina. 2004; 2: 108–113. [in Russian]
 57. Шаропова Н.М., Хасанова Г.Б., Холбоев И.Ф. Профилактика противоправных и суицидальных действий больных с синдромом зависимости от алкоголя. Вестн. Авиценны. 2011; 4 (49): 109–113. / Sbaropova N.M., Khasanova G.B., Kholboev I.F. Profilaktika protivopravnykh i suitsidal'nykh deistvii bol'nykh s sindromom zavisimosti ot alkogolia. Vestn. Avitsenny. 2011; 4 (49): 109–113. [in Russian]
 58. Шкловский В.М., Малин Д.И., Кобозев Г.Н. и др. Структура психических расстройств у больных с очаговыми органическими поражениями головного мозга сосудистого и травматического генеза и нарушениями речи и принципы их психофармакотерапии. Соц. и клин. психиатрия. 2012; 22 (2): 21–5. / Shklovskii V.M., Malin D.I., Kobozev G.N. i dr. Struktura psikhicheskikh rasstroistv u bol'nykh s ochagovymi organicheskimi porazheniiami golovnogo mozga sosudistogo i travmaticheskogo geneza i narusheniami rechi i printsipy ikh psikhofarmakoterapii. Sots. i klin. psikihatriia. 2012; 22 (2): 21–5. [in Russian]
 59. Языкова И.М., Сиденкова А.П., Куцанова А.М. Анализ причин госпитализаций пациентов с поздними деменциями в геронтопсихиатрический стационар. Уральский мед. журн. 2009; 6: 110–3. / Iazykova I.M., Sidenkova A.P., Kuschbanova A.M. Analiz prichin gospitalizatsii patsientov s pozdnimi dementsiiami v gerontopsikihatricheskii statsionar. Ural'skii med. zburn. 2009; 6: 110–3. [in Russian]
 60. Яковлева Ю.А. Принципы терапии дисфорических состояний у детей и подростков, страдающих эпилепсией, в зависимости от степени тяжести. Соц. и клин. психиатрия. 2009; 19 (1): 19–23. / Iakovleva Yu.A. Printsipy terapii disforicheskikh sostoianii u detei i podrostkov, stradaiusbchikh epilepsiei, v zavisimosti ot stepeni tiazhesti. Sots. i klin. psikihatriia. 2009; 19 (1): 19–23. [in Russian]
 61. Billard W, Ruperto V, Crosby G et al. Characterization of the binding of 3H-SCH 23390, a selective D-1 receptor antagonist ligand, in rat striatum. Life Sci 1984; 35 (18): 1885–93.
 62. Bolden C, Cusack B, Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260 (2): 576–80.
 63. Burt DR, Creese I, Snyder SH. Properties of [3H]haloperidol and [3H]dopamine binding associated with dopamine receptors in calf brain membranes. Mol Pharmacol 1976; 12 (5): 800–12.
 64. Bymaster FP, Felder CC, Tzavara E et al. Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27 (7): 1125–43.
 65. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1996; 8 (2): 223–6.
 66. Gao K, Muzina D, Gajwani P, Calabrese JR. Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review. J Clin Psychiatry 2006; 67 (9): 1327–40.
 67. Hall H, Skillemark M, Jerning E. Effects of remoxipride and some related new substituted salicylamides on rat brain receptors. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1986; 58 (1): 61–70.
 68. Herrick-Davis K, Grinde E, Teitler M. Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors. J Pharmacol Exp Ther 2000; 295 (1): 226–32.
 69. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA et al. H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacology 2003; 28 (3): 519–26.
 70. Leysen JE, Niemegeers CJ, Tollenaere JP, Laduron PM. Serotonergic component of neuroleptic receptors. Nature 1978; 272 (5649): 168–71.
 71. Mars G, Necchidellasilva A. A new neuroleptic in geriatric psychiatry: propericazine. Article in Italian. G Gerontol 1964; 12: 647–54.
 72. Matar HE, Almerie MQ, Makboul S et al. Pericyazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2014; 5: CD007479.
 73. Megens AA, Leysen JE, Awouters FH, Niemegeers CJ. Further validation of in vivo and in vitro pharmacological procedures for assessing the alpha 2/alpha 1-selectivity of test compounds: (1). Alpha-adrenoceptor antagonists. Eur J Pharmacol 1986; 129 (1–2): 49–55.
 74. Mironi F, Violante A. Preliminary notes on the therapeutic action of propericazine in tics. Article in Italian. G Psichiatr Neuropatol 1968; 96 (1): 215–22.
 75. Richelson E, Nelson A. Antagonism by neuroleptics of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. Eur J Pharmacol 1984; 103 (3–4): 197–204.
 76. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS et al. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. J Pharmacol Exp Ther 1994; 268 (3): 1403–10.
 77. Seeman P. Antipsychotic drugs, dopamine receptors, and schizophrenia. Clin Neurosci Res 2001; 1–2: 53–60.
 78. Shorter E. How Everyone Became Depressed: The Rise and Fall of the Nervous Breakdown. Oxford University Press, 2013.
 79. Sokoloff P, Giros B, Martres MP et al. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D₃) as a target for neuroleptics. Nature 1990; 347 (6289): 146–51.
 80. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Case studies. Cambridge university press, 2015. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press, 2013.
 81. Sunabara RK, Guan HC, O'Dowd BF et al. Cloning of the gene for a human dopamine D₅ receptor with higher affinity for dopamine than D₁. Nature 1991; 350 (6319): 614–9.

Сведения об авторах

Бекер Роман Александрович – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве

Быков Юрий Витальевич – ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: yubykov@gmail.com

Дизнейроонтогенетические аспекты двигательных нарушений при диссоциативно-дезинтегративном дизонтогенезе в структуре расстройств аутистического спектра

В.Л.Котляров[✉], Е.О.Полякова, Г.В.Козловская

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34

[✉]profi66@inbox.ru

В данной статье продемонстрирован один из патогенетических механизмов расстройств аутистического спектра (РАС). Предпринята попытка рассмотреть двигательные нарушения в структуре РАС с точки зрения некомуникативного эгоцентрического феномена, который является признаком дизнейроонтогенеза.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, двигательные нарушения, дизнейроонтогенез.

Для цитирования: Котляров В.Л., Полякова Е.О., Козловская Г.В. Дизнейроонтогенетические аспекты двигательных нарушений при диссоциативно-дезинтегративном дизонтогенезе в структуре расстройств аутистического спектра. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (2): 32–35.

Dizneyroontogeneticheskie aspekty of movement disorders in dissociative-disintegrative dizontogeneza in the structure of autism spectrum disorders

V.L.Kotlyarov[✉], E.O.Polyakova, G.V.Kozlovskaya

Mental Health Research Center. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34

[✉]profi66@inbox.ru

This article demonstrated one of the pathogenic mechanisms of autism spectrum disorders (ASD). An attempt was made to consider the motor disturbances in the structure of the ASD in terms of non-communicative egocentric phenomenon, which is a sign dizneyroontogenezis.

Key words: autism spectrum disorders, motor disturbances, dizneyroontogenezis.

For citation: Kotlyarov V.L., Polyakova E.O., Kozlovskaya G.V. Dizneyroontogeneticheskie aspekty of movement disorders in dissociative-disintegrative dizontogeneza in the structure of autism spectrum disorders. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (2): 32–35.

Расстройства аутистического спектра (РАС) продолжают вызывать большой интерес исследователей в связи с высокой распространенностью данного состояния в детской популяции – в среднем 0,62% (Всемирная организация здравоохранения, 2014) [1]. По статистическим данным американских центров, выявляемость РАС выросла с 1 случая на 88 детей в 2008 г. до 1 случая на 45 детей в 2015 г. [2].

Это обосновывает необходимость поиска клинических и параклинических предикторов, которые позволили бы диагностировать данное состояние на ранних этапах развития [3, 4]. Существуют различные теории этиологии этой патологии. Несомненна роль генетической составляющей, на проявление которой могут оказывать воздействие различные факторы окружающей среды [5]. Большинство ученых признает гетерогенность аутизма, но несмотря на большие достижения в изучении нейрогенетики, нейроморфологии, нейрофизиологии, нейрохимии аутизма полной ясности в понимании этиологии и патогенеза РАС до настоящего времени нет [6].

С этой точки зрения, на наш взгляд, интересной представляется концепция дизонтогенеза, рассматриваемая в работах отечественных ученых [3, 7–9]. В этих работах сформулированы основные положения, касающиеся различных типов дизонтогенеза (задержанный, искаженный) и развития психопатологической симптоматики при РАС и шизофренического спектра.

Новый подход к пониманию дизонтогенеза при РАС и тяжелых двигательных нарушениях в рамках неврологических заболеваний, в том числе при детском церебральном параличе, был принят И.А.Скворцовым и В.М.Башиной [10]. Именно опираясь на положения данной кон-

цепции, будет рассмотрен генез двигательных нарушений в структуре РАС.

Двигательные стереотипии, согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра и Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам IV издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV), являются наиболее часто встречаемым феноменом при РАС как в рамках эволютивно-процессуального (синдром Каннера), так и эндогенно-процессуального (инфантильный психоз, атипичный детский аутизм, атипичный психоз) аутизма.

Согласно данным современных исследований в этой области [11], при психотических формах аутизма двигательные стереотипии протопатического уровня проходят сквозным симптомом в манифестном периоде болезни и при отсутствии лечения могут останавливать психическое развитие ребенка. Двигательные стереотипии примитивного (протопатического) уровня, выявляемые на ранних этапах доманифестного аутистического дизонтогенеза (диссоциативный, дезинтегративный), могут служить отрицательным в прогностическом плане клиническим маркером, свидетельствующим о возможности тяжелого угнетения когнитивных функций [12].

К признакам функционального дизнейроонтогенеза относятся [10, 13, 14]:

- нарушение общей схемы, темпов и синхронности развития функций;
- нарушение нормативной последовательности наступления и смены критических периодов;
- отсутствие своевременной редукции устаревших автоматизмов, препятствующих полноценному становлению

новых, что приводит к функциональной мозаике с одновременной манифестацией персистентных нередуцированных стереотипов, выработанных на предшествующих стадиях развития, и новых автоматизмов, нередко недоразвитых и деформированных;

- растормаживание феномена диссолюции с «привычным соскальзыванием» на ранние поведенческие реакции без существенных внешних воздействий.

Важно отметить, что феномен диссолюции (dissolution – разрушение) как прогрессирующее расстройство психической деятельности, происходящее в последовательности обратной ее возникновению в процессе онтогенеза и филогенеза и приводящее, в конечном счете, к выпадению филогенетически более высоко расположенных отделов мозга, рассматривался В.М.Башиной в качестве ключевого механизма аутистических расстройств [13].

Автор подчеркивала, что уже в течение первых месяцев жизни у детей с аутизмом (аутистическим дизонтогенезом) можно было обнаружить переход отдельных психических функций более высокого уровня на более ранний, т.е. низкий уровень. В частности, это касалось некоторых двигательных реакций, при которых у младенцев отмечалась тенденция к принятию эмбриональной позы с приведением к груди рук, согнутых в локтевых суставах, и сжатиями в кулаки пальцами рук, приведением к животу ног, согнутых в коленных суставах, отталкиванию не ступнями ног от опоры, а кончиками пальцев.

Таким образом, речь шла о дезинтегративных процессах (которые касались перцептивно-моторной, речевой, соматогенетативной и других сфер), приводящих к высвобождению более ранних автоматизмов, сформированных на предшествующих фазах онтогенеза, которые могли носить как примитивный, протопатический характер, так и более сложный (в старшем возрасте) поведенческий акт. Устойчивая замена высших психических функций более ранними, архаическими функциями, способствуют проявлению функциональной активности подкорковых структур (кататоническая симптоматика).

Кроме этого, двигательные стереотипии, манеризмы у детей на первом году жизни могут проявляться в виде примитивных атетозоподобных движений в пальцах рук, ног, раскачиваний. Типичным является и более позднее становление актов сидения, ходьбы с не вполне распрямленными туловищем (ходьба на четвереньках с полусогнутыми ногами), позднее становление других моторных актов (карабкание, лазание, ползание). Характерен особый вид формирующегося «расщепленного» кистевого захвата – удерживание объектов большим и указательным пальцами при одновременном сжимании последних трех пальцев в кулак или волнообразными в них движениями [13, 15]. В целом, клиническая картина двигательных нарушений при РАС велика и многообразна.

Следует сказать, что двигательные стереотипии наряду с другими примитивными, протопатическими автоматизмами, которые наблюдаются в разных психических сферах (перцептивная, интеллектуально-речевая, эмоциональная, игровая), рассматриваются также как некомуникативные эгоцентрические феномены, не направленные на взаимодействие с внешней средой, а функционирующие скорее в рамках «отторжения», «отталкивания» от внешних сигналов [10, 14].

На основании клинических наблюдений, И.А.Скворцовым был рассмотрен новый подход к пониманию РАС, который, в частности, опирается на концепцию командных нейронных систем, афферентно-зависимых обучающих нейронных систем мозга, а также экспансии функциональных систем ребенка на внешнюю среду.

Согласно этому подходу, аутистический синдром у детей патогенетически может быть связан с нарушением важней-

шего этапа функционального нейроонтогенеза – перехода от генетически обусловленных и относительно независимых от внешней среды поведенческих автоматизмов, обеспечиваемых на пренатальных стадиях развития (например, командными системами нейронов), к постнатальным реакциям, зависимым от афферентных систем и направленным на адаптацию организма к средовым условиям.

По сути, при нормальном онтогенезе ребенок сразу после рождения «захватывает», «оккупирует» внешнюю среду, распространяя на нее свои функциональные системы (экспансия функциональных систем на среду), тем самым усложняя психическую деятельность. При аутизме этого не происходит или происходит не полностью.

Двигательные стереотипии, с этой точки зрения, не направлены на взаимодействие с внешней средой, на адаптацию к ней и поэтому являются «ложными», псевдозащитными, псевдооборонительными. Другими словами, у детей с аутизмом в силу дизнейроонтогенетических причин не происходит полноценного перехода (например, генетический импринтинговый переход) от неосознанных безафферентных поведенческих автоматизмов к сложным целенаправленным поведенческим реакциям, согласованным с условиями внешней среды с целью адаптации к ней.

Можно предположить, что появление на ранних этапах развития (в первые несколько месяцев жизни) двигательных стереотипий протопатического уровня наряду с другими эгоцентрическими автоматизмами, возможно, свидетельствует об аутистическом дизнейроонтогенезе и в дальнейшем может способствовать развитию эволютивно-процессуального аутизма.

Однако углубление дезинтегративных процессов за счет феномена диссолюции, регресс к филогенетически более древним поведенческим актам, а также присоединение процессуальной симптоматики, по всей видимости, может свидетельствовать о прогрессивности процесса и риску развития аутизма эндогенно-процессуального характера.

Клиническая иллюстрация. Мальчик в возрасте 1 года и 4 мес осмотрен детским психиатром по просьбе педиатра, которая предположила у ребенка наличие аутистических черт.

Сведения о наследственности: матери ребенка 30 лет. Не работает, по характеру тревожная, испытывает чувство вины, что не может уделять достаточное время сыну (недавно родила дочь, которой на момент осмотра было 9 дней). Активно пытается сотрудничать с врачом, прислушивается к его рекомендациям.

Отцу ребенка 35 лет. С семьей не живет, однако сыном интересуется, помогает материально. Имеет собственный бизнес, по характеру импульсивный. Семья проживает в отдельном доме в Москве, бытовые условия хорошие. В доме несколько нянь, которые находятся с ребенком большую часть времени. Наблюдение за ребенком проводилось в течение нескольких дней в домашней обстановке и на игровой площадке.

Ребенок от 1-й беременности, желанной, протекавшей на стабильном эмоциональном фоне, первых плановых родов, протекавших без особенностей. Вес при рождении 2800 г, рост – 52 см. Закричал не сразу (аспирация околоплодной жидкостью), после проведения реанимационных мероприятий. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

К груди приложен сразу, выписан на 5-е сутки. В течение первых месяцев был достаточно «удобным» ребенком. Реакция на дискомфорт (голод, мокрые пеленки) была слабой. Ночью иногда просыпался, особенно на фоне неблагоприятной метеорологической ситуации. Засыпал и успокаивался на руках. Реагировал плачем на громкие звуки. Но эмоционально откликался на улыбку, выделял маму, грудь сосал активно, не срыгивал. Комплекс оживления с 3 мес, гуление неактивное, лепет с 8 мес, потом он пропал.

В настоящий момент ребенок использует отдельные звуки, напоминающие лепетную речь. Моторное развитие по возрасту. Пошел в 11 мес, на всю стопу. С этого же возраста стал бегать, с 12 мес пытался карабкаться на мебель, любил горки, мог долгое время бегать по ступенькам на улице. Периодически вставал на четвереньки. С 9 мес появились взмахи кистями рук, которые в основном возникали на фоне позитивной эмоциональной волны.

Стал проявлять интерес к игрушкам с 1 года (кубики, пирамидки, вкладыши), однако больше отдавал предпочтение не игровым предметам (зубочистки, коробочки), любил включать и выключать свет. К детям интереса не проявлял. Чужих не боялся. Спокойно отпускал мать. Навыки опрятности и самообслуживания на момент осмотра находились в стадии формирования.

Психический статус. Мальчик в возрасте 1 года 4 мес выглядит соответственно возрасту. Опрятно одет. Спокойно принял врача. В процессе общения мальчик большую часть времени играл в свою игру: переключал кубики, собирал по просьбе няни лего. На имя практически не реагировал, понимание обращенной речи было неоднозначным, в отдельных ситуациях исполнял простейшие просьбы (например, «дай кубик маме»). Спонтанный визуальный контакт с врачом и с членами семьи неустойчивый, однако сопровождался коммуникативными сигналами – мальчик улыбался, когда с ним пытались активно взаимодействовать. Тактильного контакта не сторонился.

Подражательная игра хорошо развита, ребенок повторял за терапевтом простейшие действия: пытался дуть на мыльные пузыри, укладывал мягкую игрушку спать, кормил ее. При этом быстро истощался, переключался на другой вид деятельности, пытался выбегать из комнаты, карабкался на диван. Внимание в течение всего периода наблюдения было рассеянным. Моторная сфера находится в стадии формирования. Мальчик плохо координирован, часто падал, выставляя руки вперед. Шаг практически не использовал. В основном бегал, вскидывая руки вверх. Периодически возникали взмахи кистями рук.

В процессе наблюдения иногда вставал на четвереньки. Но неплохо манипулировал мелкими предметами, использовал пинцетный захват.

На детской игровой площадке большую часть времени находился в движении, пытался убежать, однако реагировал на голос няни. Мог долго бегать по уличным ступенькам (вверх-вниз), часто падал. Интерес к детям не проявлял.

Таким образом, данная клиническая иллюстрация показывает наличие у ребенка 1 года 4 мес признаков аутистического дизонтогенеза, которые представлены различными протопатическими, эгоцентрическими феноменами в перцептивно-моторной, эмоциональной, социально-коммуникативной и соматовегетативной сферах. В частности, уже на первом году у мальчика отмечались явления метеозависимости в виде нарушений сна, явления сенсорной гиперсенситивности в виде непереносимости громких звуков, отсутствие реакции на дискомфорт (диссоциативный дизонтогенез).

Ребенок не реагировал на чужих (феномен «отвержения», «игнорирования» внешних раздражителей). В 9 мес появились взмахи кистями рук, ползание на четвереньках и чуть позже карабкание, лазание на мебель, бег вперед-назад (в 1 год). В данном случае речь идет о протопатических, эгоцентрических двигательных автоматизмах.

Кроме того, отмечалось автономное игровое поведение, формальность и «анонимность» взаимодействия с близким окружением, интерес к неигровым предметам, что, по видимому, также свидетельствует об «отвержении» и «игнорировании» внешней среды. В то же время мальчик откликался на имя, частично понимал обращенную речь,

эмоционально реагировал на активные предложения терапевта и няни.

Возможно, в данном случае речь идет об аутистическом дезинтегративном дизонтогенезе, но без отчетливой (на данном этапе наблюдения) прогрессивной динамики (отсутствие нарастания дезинтегративности, феномена диссоциации с регрессом на филогенетически более ранние поведенческие акты, явления позитивной процессуальности) и формирования у мальчика шизоидных черт в рамках шизоидной (аутистической) психопатии или непрогрессивного конституционального состояния, близкого к шизоидной психопатии.

Однако такой ребенок нуждается в клиническом наблюдении психиатром, учитывая возможность обострения заболевания в кризисные периоды развития.

Выводы

1. Появление на ранних этапах развития примитивных двигательных стереотипий может являться признаком аутистического дизонтогенеза и свидетельствовать о генетически детерминированном нарушении трансформации командных нейронных систем, функционирующих безотносительно внешней среды, в афферентно-зависимые нейронные системы (зеркальные нейроны), обеспечивающие адаптацию ребенка к внешней среде. Клинико-психопатологически это соответствует доминантному диссоциативно-дезинтегративному дизонтогенезу в рамках эволютивно-процессуального или эндогенно-процессуального аутизма.
2. Феномен диссоциации, являющейся патогенетической сущностью дезинтегративного (шизофренического и аутистического) дизонтогенеза, может свидетельствовать о нарастании тяжести дезинтегративных процессов (прогрессивный дизонтогенез) и способствовать высвобождению архаических, недифференцированных двигательных стереотипий, которые соответствуют клинической картине кататонических расстройств при психотических формах аутизма.
3. Длительное персистенция некомуникативных двигательных стереотипий мешает формированию не только более сложных моторных актов, но также является препятствием к усложнению психической деятельности в целом и, по-видимому, может явиться причиной формирования когнитивного дефицита.

Резюмируя сказанное, можно отметить, что понимание тонких механизмов развития аутизма поможет не только прогнозировать течение данного расстройства, но и сформировать эффективный комплексный клинико-терапевтический проект, позволяющий предупредить развитие возможных осложнений.

Литература/References

1. Психиатрия. Научно-практический справочник. Под ред. А.С.Туганова. М.: Мед. информ. агентство, 2016; с. 608. / *Psikhiatriia. Nauchno-prakticheskiĭ spravocchnik. Pod red. A.S.Tuganova. M.: Med. inform. agentstvo, 2016; s. 608. [in Russian]*
2. Zablotsky B et al. Estimated prevalence of autism and other development disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. *National Health Statistics Reports* 2015; 87 (13).
3. Горюнова А.В. Аутизм и расстройства аутистического спектра у детей. *Вопр. психического здоровья детей и подростков*. 2016; 1: 86–9. / *Gorionova A.V. Autizm i rasstroistva autisticheskogo spektra u detei. Vopr. psikhicheskogo zdorov'ia detei i podrostkov*. 2016; 1: 86–9. [in Russian]
4. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В. и др. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2011;

- 111 (8): 51–5. / Kliushnik T.P., Androsova L.V., Simasbkova N.V. i dr. Sostoianie vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta u detei s psikhoticheskim formami rasstroistu avtisticheskogo spektra. *Zburn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2011; 111 (8): 51–5. [in Russian]
5. Sealey LA et al. Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environ Int* 2016; 88: 288–98.
 6. Горюнова А.В. Неврологические предшественники и маркеры предрасположенности к шизофрении (проспективное исследование детей раннего возраста из группы высокого риска по шизофрении). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995. / Goriunova A.V. *Neurologicheskie pedshestvenniki i markery predraspolozhennosti k shizofrenii (prospektivnoe issledovanie detei rannego vozrasta iz gruppy vysokogo riska po shizofrenii)*. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1995. [in Russian]
 7. Вроно М.Ш. О психических дизонтогенезах у детей. *Вестник АМН СССР*. 1979; 10: 67–70. / Vrono M.Sh. *O psikhicheskikh dizontogeniakh u detei*. *Vestnik AMN SSSR*. 1979; 10: 67–70. [in Russian]
 8. Ковалев В.В. Психический дизонтогенез как клинико-патогенетическая проблема психиатрии детского возраста. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1981; 10: 1505–9. / Kovalev V.V. *Psikhicheskii dizontogenez kak kliniko-patogeneticheskaia problema psikiatrii detskogo vozrasta*. *Zburn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 1981; 10: 1505–9. [in Russian]
 9. Симашикова Н.В. Атипичный аутизм в детском возрасте. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006; с. 218. / Simasbkova N.V. *Atipichnyi autizm v detskom vozraste*. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2006; s. 218. [in Russian]
 10. Скворцов И.А., Башина В.М. Нарушение развития коммуникативных функций у детей при заболеваниях аутистического спектра. Тула: Имидж Принт, 2013; с. 320. / Skvortsov I.A., Bashina V.M. *Narusbenie razvitiia kommunikativnykh funktsii u detei pri zabolevaniiah avtisticheskogo spektra*. Tula: Imidzh Print, 2013; s. 320. [in Russian]
 11. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство. Под ред. Н.В.Симашиковой. М.: Авторская академия, 2013; с. 264. / *Rasstroistva avtisticheskogo spektra u detei*. *Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo*. Pod red. N.V.Simasbkovoi. M.: Avtorskaia akademiia, 2013; s. 264. [in Russian]
 12. Полякова Е.О., Котляров В.Л. Двигательные стереотипии в структуре расстройств аутистического спектра процессуального генеза. Клиническое наблюдение. *Психическое здоровье*. 2016; 6: 22–6. / Poliakova E.O., Kotliarov V.L. *Dvigatel'nye stereotipii v strukture rasstroistu avtisticheskogo spektra protsessual'nogo geneza. Klinicheskoe nabludenie*. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2016; 6: 22–6. [in Russian]
 13. Башина В.М. Диагностика детского аутизма в хронобиологическом аспекте. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 4: 16–24. / Bashina V.M. *Diagnostika detskogo autizma v khronobiologicheskom aspekte*. *Zburn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 4: 16–24. [in Russian]
 14. Скворцов И.А. Развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения). Учеб. пособ. М.: Тривола, 2000; с. 208. / Skvortsov I.A. *Razvitie nervnoi sistemy u detei (neiroontogenez i ego narusheniia)*. *Ucheb. posob.* M.: Trivola, 2000; s. 208. [in Russian]
 15. Башина В.М. Ранняя детская шизофрения (статика и динамика). М.: Медицина, 1980; с. 248. / Bashina V.M. *Ranniia detskaia sbizofreniia (statika i dinamika)*. M.: Meditsina, 1980; s. 248. [in Russian]

Сведения об авторах

Котляров Владислав Львович – науч. сотр. группы раннего возраста отд. детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. E-mail: profi66@inbox.ru

Полякова Екатерина Олеговна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. группы раннего возраста отд. детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. E-mail: ekaterina.polyakova.1974@bk.ru

Козловская Галина Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. группы раннего возраста отд. детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. E-mail: kozgalina17@mail.ru

Ламотриджин в лечении эпилепсии и расстройств биполярного спектра: две основные терапевтические мишени

Р.А.Беккер¹, Ю.В.Быков²

¹Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева;

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

✉yubykov@gmail.com

Ламотриджин – это современный противоэпилептический препарат II поколения, обладающий меньшим количеством побочных эффектов и лучшей переносимостью по сравнению с препаратами I поколения, такими как карбамазепин и вальпроат. К важным преимуществам ламотриджина перед этими препаратами относится отсутствие долгосрочных негативных последствий его применения, в частности нейтральность по отношению к массе тела пациента, отсутствие органической токсичности (например, гепато- и гематотоксичности), негативного влияния на когнитивные функции. Ламотриджин также эффективен и безопасен в лечении эпилепсии у беременных и женщин детородного возраста, детей и подростков, лиц пожилого и старческого возраста.

В психиатрии ламотриджин эффективен в профилактике фаз обоого знака (как депрессивных и смешанных, так и, в меньшей мере, маниакальных и гипоманиакальных) при биполярном аффективном расстройстве (БАР), циклотимии и других расстройствах биполярного спектра, а также в лечении острой биполярной депрессии. Ламотриджин также эффективен при быстроциклическом течении БАР и отягощенных различными коморбидностями (алкоголизмом, тревожными расстройствами, расстройствами обсессивно-компульсивного спектра, синдромом деперсонализации-дереализации) формах БАР.

Ключевые слова: ламотриджин, Сейзар, эпилепсия, биполярное аффективное расстройство, расстройства биполярного спектра, биполярная депрессия, циклотимия, быстроциклическое течение, коморбидность, алкоголизм, тревожные расстройства, расстройства обсессивно-компульсивного спектра, синдром деперсонализации-дереализации.

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Ламотриджин в лечении эпилепсии и расстройств биполярного спектра: две основные терапевтические мишени. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (2): 36–50.

Lamotrigine in the treatment of epilepsy and bipolar spectrum disorders: two main therapeutic indications

R.A.Bekker¹, Yu.V.Bykov²

¹David Ben Gurion University in Negev. 8410501, Israel, Be'er Sheva;

²Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310

✉yubykov@gmail.com

Lamotrigine is a modern second-generation antiepileptic drug with fewer side effects and better tolerability than first-generation drugs, such as carbamazepine and valproate. Important advantages of lamotrigine over older drugs include the absence of long-term adverse effects of its use, in particular its neutrality with respect to the body weight of the patient, its lack of organ toxicity (eg, hepatotoxicity and hematotoxicity), the absence of negative effects on cognitive function. Lamotrigine is also safe and effective in the treatment of epilepsy in pregnant women and in women of childbearing age, in children and adolescents, in the elderly.

In psychiatry lamotrigine is effective in preventing affective episodes of both polarity (mainly depressive and mixed, and, to a lesser extent, manic and hypomanic) in bipolar affective disorder (BP), cyclothymia and other bipolar spectrum disorders, as well as in the treatment of acute bipolar depression. Lamotrigine is also effective in the rapid cycling BP and in BP with various comorbidities (alcoholism, anxiety disorders, obsessive-compulsive spectrum disorders, depersonalization-derealization syndrome).

Key words: lamotrigine, Seizar, epilepsy, bipolar affective disorder, bipolar spectrum disorders, bipolar depression, cyclothymia, rapid cycling bipolar, comorbidity, alcoholism, anxiety disorders, obsessive-compulsive spectrum disorders, depersonalization-derealization syndrome.

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Lamotrigine in the treatment of epilepsy and bipolar spectrum disorders: two main therapeutic indications. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (2): 36–50.

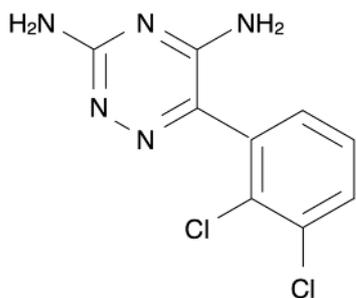
Введение

Ламотриджин – это противоэпилептический препарат (ПЭП) II поколения, обладающий лучшим профилем переносимости и безопасности и меньшими побочными эффектами (ПЭ) по сравнению с препаратами I поколения (фенobarбиталом, фенитоином, примидоном, карбамазепином, вальпроатом). Он успешно используется в неврологии для лечения эпилепсии уже более двух десятилетий. Вначале препарат применялся только в качестве адъювантного (дополнительного) средства или средства 2-й линии при лечении фокальных и парциальных форм эпилепсии, резистентных к терапии другими препаратами, имевшими на момент начала его применения большую доказательную базу. Однако по мере накопления доказа-

тельной базы по его эффективности он стал использоваться все шире, как в комбинациях с другими ПЭП, так и в монотерапии, при разных формах эпилепсии. На сегодняшний день препарат широко используется в лечении фокальных, парциальных и генерализованных форм эпилепсии как у взрослых, так и у детей и подростков, а также у больных пожилого и старческого возраста, как в сочетании с другими ПЭП, так и в монотерапии (A.Cohen и соавт., 1987; J.Pellock, 1997).

Благодаря своему хорошему профилю безопасности, в частности отсутствию тератогенного действия, а также эмбрио- и фетотоксичности, ламотриджин также считается препаратом 1-й линии для лечения различных форм эпилепсии у женщин детородного возраста и беременных

Химическая структура ламотриджина.



(EURAP Study Group, 2006). Кроме того, ламотриджин также официально утвержден Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) для поддерживающего профилактического лечения биполярного аффективного расстройства (БАР) I и II типов, а также для профилактического лечения при быстроразвивающемся течении БАР I и II типов. Важно подчеркнуть, что ламотриджин утвержден FDA в этом качестве для профилактики как депрессивных, так и маниакальных, гипоманиакальных и смешанных аффективных эпизодов.

Применение ламотриджина в психиатрии по off-label показаниям (т.е. по показаниям, официально не утвержденным FDA) включает в себя его применение при лечении острой биполярной депрессии и острых смешанных эпизодов с преобладанием депрессивной симптоматики, униполярной терапевтически резистентной депрессии, в качестве адъювантного средства при терапевтически резистентном обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) и других расстройствах обсессивно-компульсивного спектра (РОКС), синдроме деперсонализации-дереализации (ДП/ДР), длительном расстройстве восприятия после употребления галлюциногенов (так называемом НРРД), в качестве адъюванта к антипсихотикам (АП) при шизоаффективном расстройстве и шизофрении, в качестве средства уменьшения агрессивности и импульсивности при пограничном расстройстве личности (ПРЛ), а также при некоторых тревожных расстройствах, в частности при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) [N.Betchel, A.Saadabadi, 2018]. Применение ламотриджина по off-label показаниям в неврологии включает в себя его использование для профилактики приступов мигрени, кластерных головных болей, а также при лечении нейропатических болей, невралгии тройничного нерва, периферических нейропатий и радикулопатий, фибромиалгии [N.Betchel, A.Saadabadi, 2018].

На сегодняшний день ламотриджин является наиболее часто назначаемым в мире ПЭП как среди ПЭП II поколения, так и в целом. В Великобритании, по данным 2007 г., на ламотриджин приходилось 65% всех новых рецептов на ПЭП (R.Ackers и соавт., 2007). Широко применяется ламотриджин также в детской и подростковой практике. Так, в Нидерландах, по данным 2008 г., на ламотриджин приходилось 12% всех выписываемых детям и подросткам рецептов на ПЭП (N.Van de Vrie-Noekstra и соавт., 2008).

Химически ламотриджин представляет собой производное фенилтриамина – 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин (см. рисунок). Впервые он был синтезирован еще в начале 1980-х годов. Уже с середины 1990-х годов, по мере накопления доказательной базы по его эффективности и безопасности, ламотриджин превратился из адъювантного препарата или препарата 2-й линии для лечения эпилепсии, резистентной к более старым препаратам, имевшим на тот момент большую доказательную



Сейзар

ламотриджин



Показания к применению*

Эпилепсия**Взрослые и дети (старше 12 лет)**

Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии или монотерапии.

Дети от 3 до 12 лет

Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии. После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противосудорожные препараты (ПЭП) могут быть отменены и прием ламотриджина продолжен в монотерапии.

Монотерапия типичных абсансов.

Биполярные аффективные расстройства**Взрослые (18 лет и старше)**

Для предупреждения нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у больных с биполярным аффективным расстройством. Не показан для лечения острого маниакального или депрессивного эпизода.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Сейзар



АЛКАЛОИД
СКОПЈЕ

Здоровье превыше всего!

базу, в основной ПЭП как для монотерапии, так и для комбинированной терапии различных форм эпилепсии: первичной генерализованной, фокальной и парциальной как у взрослых, так и у детей и подростков, а также у лиц пожилого и старческого возраста (K.Goa, и соавт., 1993; E.Mullens, 1998; V.Biton и соавт., 2005; F.Vajda и соавт., 2013).

В Ирландии ламотриджин получил официальное одобрение для применения при лечении эпилепсии у взрослых в 1990 г., а в Великобритании – в 1991 г. В США FDA выдало разрешение на применение ламотриджина для лечения эпилепсии у взрослых в 1994 г. (R.Weisler и соавт., 2008). В 1998 г. официальные показания FDA к применению ламотриджина были расширены: он получил одобрение для применения в качестве адьювантного лечения при синдроме Леннокса–Гастро (R.Weisler и соавт., 2008).

В 2003 г. ламотриджин получил одобрение FDA для применения в качестве профилактического поддерживающего лечения БАР I и II типа, профилактики как депрессивных, так и маниакальных, гипоманиакальных и смешанных эпизодов (S.Jacob, A.Nair, 2016). В том же 2003 г. ламотриджин также получил одобрение FDA для применения в качестве адьювантной терапии при фокальных и парциальных эпилептических припадках у детей и использования в качестве дополнительной терапии для частичных припадков у детей в возрасте до 2 лет (S.Kayani, D.Sirsi, 2012).

Позднее, по мере накопления данных об отсутствии у ламотриджина значимой тератогенности, эмбрио- и фетотоксичности, ламотриджин был специально рекомендован для применения у женщин детородного возраста с эпилепсией или БАР, а также для беременных с эпилепсией или БАР (M.Goldenberg, 2010).

Совсем недавно ламотриджин завоевал широкую популярность в качестве нормотимика – НТ (стабилизатора настроения), выступающего в качестве эффективной и нередко лучше переносимой альтернативы вальпроатам, литию и карбамазепину при профилактическом лечении БАР I и II типа, циклотимии и других расстройств биполярного спектра (РБС). Особенно эффективно профилактическое применение ламотриджина у тех больных с БАР, чья болезнь характеризуется преобладанием депрессий (F.Vajda и соавт., 2013).

Фармакокинетика и фармакодинамика

Ламотриджин характеризуется линейной фармакокинетикой. Он быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь (общая биодоступность при пероральном приеме составляет 98%, пиковая концентрация – C_{max} в плазме крови достигается через 1–3 ч после приема) [A.Alabi и соавт., 2016]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) ламотриджина при применении его в монотерапии (в отсутствие приема препаратов, являющихся индукторами его глюкуронизации) достаточно большой (от 24 до 30 ч), что позволяет принимать его один раз в сутки и повышает удобство терапии и комплаентность (M.Splinter, 2005). У детей $T_{1/2}$ ламотриджина значительно короче и подвержен большим межиндивидуальным колебаниям. У детей в возрасте от 10 мес до 5 лет $T_{1/2}$ ламотриджина колеблется от 7 до 20 ч, а в возрасте от 5 до 11 лет – от 7 до 66 ч (S.Kayani, D.Sirsi, 2012).

Связывание ламотриджина с белками плазмы крови умеренное (около 55%). Объем распределения (V_d) равен 0,9–1,2 л/кг у здоровых добровольцев и 1,28–1,36 л/кг у пациентов с эпилепсией и/или при наличии сопутствующей терапии (A.Alabi и соавт., 2016). Ламотриджин подвергается глюкуронизации в печени при помощи фермента глюкуронилтрансферазы (UGT). В результате образуется неактивный метаболит ламотриджина 2N-глюкуронид, который затем выводится в основном через почки с мочой. Ла-

мотриджин не индуцирует свой собственный метаболизм (не повышает активность глюкуронилтрансферазы). Поэтому при длительном приеме его концентрация остается такой же, как и в начале приема, и коррекции дозы не требуется. Это выгодно отличает ламотриджин от таких препаратов, как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, которые при длительном приеме индуцируют свой собственный метаболизм, что вынуждает повышать их дозировку или увеличивать кратность приема в сутки.

На скорость глюкуронизации ламотриджина в печени существенно влияет прием ряда других лекарств, в частности других ПЭП. Так, при одновременном применении ламотриджина с индукторами микросомальных ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и др.) метаболизм ламотриджина ускоряется, концентрация его в крови снижается (что требует повышения его дозы). $T_{1/2}$ ламотриджина на фоне приема этих препаратов может укорачиваться до 8–20 ч (что вынуждает принимать его на фоне этих препаратов дважды в сутки) [S.Jacob, A.Nair, 2016]. Напротив, совместное применение ламотриджина с вальпроатами, угнетающими активность микросомальных ферментов печени и тормозящими метаболизм ламотриджина, приводит к повышению концентрации ламотриджина в плазме крови в среднем в 2 раза (что требует соответствующего снижения его дозы) и увеличению его $T_{1/2}$ до 60 ч (S.Jacob, A.Nair, 2016).

Клиренс ламотриджина выше у детей и пожилых людей по сравнению со взрослыми (E.Pecussa, 2006). В III триместре беременности концентрация ламотриджина в плазме крови повышается в среднем на 90% по сравнению с исходным уровнем до беременности, что может привести к необходимости коррекции дозы (P.Pennell и соавт., 2008). В связи с тем, что ламотриджин подвергается глюкуронизации, а не окислительному метаболизму с участием ферментов системы смешанных оксида цитохрома P450 и не является ни индуктором, ни ингибитором этой системы, он не влияет на уровень естественных или экзогенных половых гормонов и не снижает эффективности комбинированных оральных контрацептивов (КОК). В свою очередь, КОК меньше влияют на его метаболизм, чем полагали ранее (P.Phelps, 2018). Это обуславливает его преимущества в лечении эпилепсии у женщин детородного возраста, многие из которых прибегают к гормональной контрацепции (Г.Н.Авакян, 2007; P.Phelps, 2018).

Ламотриджин выводится в основном с мочой в виде неактивного ламотриджина 2N-глюкуронида (S.Kayani, D.Sirsi, 2012).

Взаимодействие с другими препаратами

Межлекарственные взаимодействия ламотриджина, как и ряда других новых ПЭП, в среднем менее выражены по сравнению с теми, которые были характерны для более старых ПЭП (фенобарбитала, примидона, фенитоина, карбамазепина, вальпроатов). Тем не менее между ламотриджином и некоторыми другими препаратами, в том числе упомянутыми более старыми ПЭП, могут отмечаться значительные межлекарственные взаимодействия, связанные с индуцирующим или наоборот ингибирующим (угнетающим) воздействием этих препаратов на печеночный микросомальный фермент глюкуронилтрансферазу (UGT), принимающую участие в глюкуронизации ламотриджина и других препаратов (F.Ng и соавт., 2007).

Так, в частности, при сочетании ламотриджина с такими индукторами его глюкуронизации, как фенобарбитал, фенитоин, примидон, карбамазепин, окскарбазепин, рифампицин, ритонавир/лопинавир, атазанавир/ритонавир, его клиренс значительно увеличивается, концентрация в крови снижается, а $T_{1/2}$ укорачивается (U.Ebert и соавт., 2000;

Н.Nachad и соавт., 2002; E.Percussa, 2006). Мощным индуктором глюкуронизации ламотриджина является также такой ПЭП, как метосуксимид (метоксимид) – при его совместном применении с ламотриджином концентрация последнего в плазме крови снижается в среднем на 70% (Т.Мау и соавт., 1999).

Напротив, вальпроат является ингибитором глюкуронилтрансферазы и вследствие этого тормозит метаболизм ламотриджина, повышая его концентрацию в плазме крови в среднем в 2 раза и удлиняя его $T_{1/2}$ в среднем до 60 ч (Н.Nachad и соавт., 2002). Некоторыми авторами зарегистрировано также значительное снижение концентрации ламотриджина при одновременном приеме его с КОК (А.Sabers и соавт., 2001; J.Sidhu и соавт., 2006; J.Christensen и соавт., 2007). Однако более поздние исследования показали отсутствие клинически значимого взаимодействия между ламотриджином и КОК (Г.Н.Авакян, 2007; P.Phelps, 2018).

Описаны также случаи провокации развития серотонинового синдрома при сочетании ламотриджина с селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) сертралином, вероятно, связанные с непрямым потенцирующим воздействием ламотриджина на серотонинергическую систему мозга (К.Kaufman, R.Gerner, 1998).

Режим дозирования

Ламотриджин на Западе доступен в разных формах выпуска: в виде обычных таблеток, жевательных и рассасывающихся (орально диспергируемых) таблеток, а также в пролонгированной форме выпуска в таблетках, покрытых оболочкой. В обычных таблетках он выпускается в дозировках 25, 50, 100, 150 и 200 мг. В виде жевательных и рассасывающихся (орально диспергируемых) он доступен в дозировках 2, 5 и 25 мг (в основном для применения в детской практике). В виде таблеток пролонгированного действия – в дозировках 25, 50, 100 и 200 мг (N.Betchel, A.Saadabadi, 2018). Не все из этих форм выпуска и дозировок в настоящее время доступны в России.

Режим дозирования ламотриджина зависит от показаний к его применению, возраста и массы тела пациента и наличия или отсутствия в схеме лечения других препаратов, ускоряющих или, наоборот, замедляющих метаболизм (глюкуронизацию) ламотриджина.

При применении ламотриджина желательнее проверять его концентрацию в плазме крови и корректировать дозу в соответствии с ней, так как метаболизм ламотриджина подвержен значительным межличностным вариациям. Терапевтическим диапазоном концентраций ламотриджина принято считать диапазон от 2,5–5 до 15 мг/л. Концентрации в этом диапазоне наиболее часто наблюдаются у пациентов, получающих терапевтические дозы препарата (E.Percussa, 2000; S.Johannessen, T.Tomson, 2006). При концентрации ламотриджина ниже 5 мг/л возрастает риск неэффективности терапии, а при концентрации выше 15 мг/л возрастает риск неврологических ПЭ и дерматологической токсичности (M.Sondergaard Khinchi и соавт., 2008).

Режим дозирования ламотриджина различен для разных показаний к его применению и от того, использовался ли он в монотерапии или в комбинации с другими препаратами (M.Goldenberg, 2010; N.Betchel, A.Saadabadi, 2018).

При эпилепсии и других судорожных синдромах (официальная инструкция, 2016):

1. Начальная доза ламотриджина при его применении в монотерапии (не в комбинации с карбамазепином или окскарбазепином, фенитоином, примидоном, фенобарбиталом, рифампицином, ритонавиром/лопинавиром, атазанавиром/ритонавиром или, наоборот, вальпроевой кислотой) должна составлять 25 мг ежедневно. Такую до-

зу следует поддерживать в течение первых 2 нед лечения. Затем с 3-й недели дозу следует увеличить до 50 мг/сут и также поддерживать ее в течение 2 нед. С 5-й недели дозировку ламотриджина следует увеличивать до достижения запланированной целевой дозы или получения оптимального терапевтического эффекта максимально на 50–100 мг каждые 1–2 нед. Обычная поддерживающая доза ламотриджина в монотерапии при эпилепсии составляет 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения оптимального терапевтического эффекта требуются дозы ламотриджина вплоть до 500 мг/сут.

2. При одновременном использовании ламотриджина с вальпроатом, который тормозит его метаболизм и повышает концентрацию в плазме крови в среднем в 2 раза начальная и конечная дозы ламотриджина должны быть снижены в 2 раза, а наращивание производится в 2 раза медленнее. А именно: начальная доза ламотриджина должна составлять 25 мг через день или 12,5 мг ежедневно. Такую дозу следует поддерживать на протяжении первых 2 нед. С 3-й недели дозу ламотриджина следует увеличить до 25 мг в день также на протяжении 2 нед. С 5-й недели дозу ламотриджина следует увеличивать максимально на 25–50 мг каждые 1–2 нед до достижения запланированной целевой дозы или получения оптимального терапевтического эффекта. Обычные поддерживающие дозировки ламотриджина на фоне вальпроата составляют от 100 до 200 мг/сут в 1 или 2 приема. Некоторым больным даже при одновременном приеме вальпроатов могут потребоваться дозы вплоть до 400 мг/сут.

3. При одновременном приеме ламотриджина с такими индукторами его глюкуронизации, как карбамазепин и окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, ритонавир/лопинавир, атазанавир/ритонавир, без одновременного приема вальпроатов начальная и конечная дозы ламотриджина могут быть в 2 раза выше, а скорость его наращивания может быть увеличена в 2 раза. Лечение ламотриджином в этих обстоятельствах можно начинать с дозы 50 мг/сут в 2 приема в течение первых 2 нед. С 3-й недели дозу ламотриджина можно увеличить до 100 мг/сут в 2 приема. С 5-й недели дозу ламотриджина можно увеличивать максимально на 100 мг каждые 1–2 нед до достижения запланированной целевой дозы или получения оптимального терапевтического эффекта. Обычные терапевтические дозы ламотриджина на фоне одновременного приема индукторов его глюкуронизации составляют от 200 до 400 мг/сут. Некоторым больным для достижения оптимального терапевтического эффекта при одновременном приеме индукторов глюкуронизации ламотриджина могут потребоваться дозы вплоть до 700 мг/сут.

При поддерживающей терапии БАР I и II типа рекомендованные целевые дозы ламотриджина в монотерапии составляют от 100–200 до 400 мг/сут. Некоторым больным может потребоваться вплоть до 700 мг/сут. При определении начальной и конечной дозы и режима наращивания дозировки следует ориентироваться на приведенный график наращивания и учитывать одновременно принимаемые препараты, могущие являться индукторами его метаболизма (карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин) или, напротив, ингибиторами его метаболизма (вальпроат) [M.Goldenberg, 2010].

Не следует превышать рекомендованные начальные и конечные дозы или проводить наращивание быстрее, чем это рекомендуется официальной инструкцией к препарату, из-за риска возникновения у пациентов кожного зуда и сыпи и повышения риска развития синдрома Лайелла или синдрома Стивенса–Джонсона (M.Goldenberg, 2010).

Как официальная инструкция к препарату, так и авторы ряда статей не рекомендуют пытаться возобновлять терапию ламотриджином у пациентов, у которых ранее пришлось прекратить ее из-за возникновения кожного зуда или сыпи, если только потенциальные выгоды явно не перевешивают возможные риски, и не рекомендуют пытаться возобновлять терапию ламотриджином у пациентов, у которых в анамнезе возник синдром Лайелла или синдром Стивенса–Джонсона при применении ламотриджина (M.Goldenberg, 2010).

Однако последние исследования показывают, что с учетом уникальных терапевтических преимуществ ламотриджина осторожное возобновление лечения им с меньших доз и с более медленным по сравнению с предписанным инструкцией наращиванием доз может быть безопасным и оправданным у больных, у которых ранее лечение пришлось прекратить из-за возникновения кожного зуда или сыпи. Более того, по последним данным, осторожное возобновление терапии ламотриджином начиная с 2,5–5 мг/сут с постепенным наращиванием дозы препарата со скоростью не быстрее 5 мг каждые 2 нед может быть безопасным и оправданным даже у больных, у которых в прошлом при попытке применения ламотриджина по стандартному протоколу развивался синдром Стивенса–Джонсона или синдром Лайелла (P.Phelps, 2018).

По данным литературы, у пациенток, начинающих или прекращающих прием эстрогенсодержащих КОК, может потребоваться коррекция поддерживающих доз ламотриджина (M.Goldenberg, 2010). Однако последние исследования указывают на то, что взаимодействие ламотриджина с КОК гораздо менее значимо, чем было принято считать ранее, и что коррекция дозы ламотриджина при начале и окончании приема КОК может не потребоваться (P.Phelps, 2018).

Побочные эффекты

Ламотриджин в целом хорошо переносится и имеет сравнительно мало ПЭ. В среднем он вызывает меньше ПЭ и лучше переносится, чем ПЭП I поколения, такие как фенитоин, фенобарбитал, примидон и карбамазепин (Г.Н.Авакян, 2007). Наиболее серьезным ПЭ ламотриджина является возникновение кожного зуда и/или сыпи, а также лимфаденопатии. Этот ПЭ наблюдается с частотой приблизительно 10–12% и обычно развивается в первые 12–16 нед терапии (после 16 нед риск возникновения сыпи снижается до статистически незначимого) [A.Sabers, L.Gram, 2000]. Приблизительно у 0,1% взрослых больных и 1% детей, пролеченных ламотриджином, сыпь принимает тяжелый и угрожающий характер и может привести к развитию синдрома Лайелла (токсического эпидермального некролиза) или синдрома Стивенса–Джонсона (D.Goldsmith и соавт., 2003; S.Varghese и соавт., 2006; M.Mockenhaupt, 2011).

Важно отметить, что кожная сыпь и зуд, возникающие при терапии ламотриджином, дозозависимы и, как правило, носят не аллергический, а дерматотоксический характер. Наличие аллергического анамнеза и даже синдрома Стивенса–Джонсона или синдрома Лайелла в анамнезе при применении других препаратов, в том числе других ПЭП, не позволяет предсказать возможное развитие кожного зуда и/или сыпи или синдрома Лайелла, синдрома Стивенса–Джонсона при терапии ламотриджином, не повышает их вероятность и не является противопоказанием к его применению (P.Phelps, 2018). Особенно часто кожный зуд и сыпь возникают при чрезмерно быстром наращивании дозы ламотриджина или чрезмерно высокой его начальной дозе. Поэтому предупредить или снизить риск возникновения кожного зуда и сыпи можно путем уменьшения начальной дозы и скорости титрования дозы препарата (M.Yerby, 2000).

Следует различать так называемую доброкачественную кожную сыпь или зуд, могущие возникнуть в начале терапии ламотриджином, особенно при чрезмерно высокой начальной дозе или быстром наращивании дозы, и кожную сыпь, потенциально угрожающую перерасти в синдром Стивенса–Джонсона или синдром Лайелла. При возникновении доброкачественной кожной сыпи или зуда обычно рекомендуется отмена или по крайней мере резкое снижение дозы ламотриджина (не менее чем на 1–2 ступени вниз по схеме), назначение антигистаминных средств, глюкокортикоидных мазей и, после некоторого периода ожидания, возможно более осторожное и плавное возобновление терапии им с меньшей дозы и с более медленным наращиванием (P.Phelps, 2018).

К угрожающим признакам, обозначающим высокую опасность развития синдрома Стивенса–Джонсона или синдрома Лайелла у данного больного, относится сильный кожный зуд, выраженная эритема (покраснение сыпи), быстрое ее распространение по телу или появление волдырей, вовлечение наряду с кожей слизистых оболочек, а также одновременное или почти одновременное с сыпью появление лимфаденопатии, субфебрильной или фебрильной температуры, общего недомогания или усталости, возникновение или усиление психических нарушений (тревоги, бессонницы, возбуждения, помрачения сознания) [P.Phelps, 2018]. В подобных случаях необходимы немедленная полная отмена ламотриджина, назначение наряду с антигистаминными средствами и глюкокортикоидными мазями также высоких доз системных глюкокортикоидов, а также иммуноглобулин внутривенно, циклоспорин или такролимус, инфузионная и дезинтоксикационная терапия, тщательное стационарное наблюдение, при присоединении вторичной инфекции – борьба с ней (P.Phelps, 2018). Тем не менее даже у больных, перенесших этот синдром, порой оказывается и возможным и показанным осторожное возобновление приема ламотриджина с 2,5–5 мг с последующим наращиванием со скоростью 5 мг каждые 2 нед (P.Phelps, 2018).

Помимо кожной сыпи, зуда и лимфаденопатии у 8–20% пациентов, особенно в начале терапии или при быстром наращивании доз, могут наблюдаться неврологические ПЭ (диплопия, атаксия, головокружение), а также такие ПЭ, как сонливость или бессонница, возбуждение, тревога, тошнота, астеня, головные боли (A.Sabers, L.Gram, 2000; S.Kayani, D.Sirsi, 2012). Среди других более редких ПЭ, зафиксированных в 12 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у пациентов с БАР, отмечены сухость во рту (6,3%), диарея (6,2%) и тремор (3,9%) [A.Alabi и соавт., 2016].

Изредка отмечаются парадоксальное ухудшение течения БАР, парадоксальная депрессия или провокация маниакальных, гипоманиакальных или смешанных состояний или быстрой цикличности ламотриджином (эффект, подобный эффекту применения при БАР антидепрессантов – АД) [P.Phelps, 2018]. Это не всегда является основанием для отмены ламотриджина и может служить скорее основанием для добавления АД при возникновении парадоксальной депрессии, или для добавления второго НТ с антиманиакальным действием (лития, вальпроата либо карбамазепина), или атипичного АП (ААП) при провокации ламотриджином маниакального, гипоманиакального, смешанного или быстроциклического состояния (P.Phelps, 2018).

Эпилепсия

Механизм противосудорожного действия

Первоначально предполагалось, что механизм противосудорожного действия ламотриджина связан с его антагонизмом по отношению к фолату (такой же и даже более

выраженный антагонизм по отношению к фолату имеется у вальпроатов, с чем и связывают развитие дефектов нервной трубки у плода при их применении во время беременности), поскольку фолат является проконвульсантом. Более того, ламотриджин даже синтезировался изначально в качестве потенциального антагониста фолатов, но менее токсичного, чем вальпроат (F.Vajda и соавт., 2013). Однако позже было показано, что противосудорожное действие ламотриджина связано не с его антагонизмом к фолатам, а с ингибированием потенциалзависимых натриевых каналов и возникающим вследствие этого угнетением высвобождения возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) и моноаминов (M.Leach и соавт., 1986; M.Brodie, 1992; T.Ketter и соавт., 2003; C.Hahn и соавт., 2004; V.Biton, 2006; С.Г.Бурчинский, 2010).

Важно то, что угнетающее действие ламотриджина на потенциалзависимые натриевые каналы и выделение возбуждающих аминокислот и моноаминов проявляется только в перевозбужденных или генерирующих спонтанную эпилептогенную активность нейронах. При нормальном функционировании нейронов этот эффект не возникает (B.Meldrium, 1996; J.Langosch, 1999). Это обуславливает меньшее потенциальное негативное влияние ламотриджина на когнитивные функции и психическую деятельность больных эпилепсией (или даже полное отсутствие такого негативного влияния) по сравнению с ПЭП I поколения, такими как фенобарбитал, карбамазепин, примидон, фенитоин, вальпроат, относительно неизбирательно угнетающими активность нейронов, вне зависимости от исходной степени их возбуждения (B.Meldrium, 1996; J.Langosch, 1999).

Важно, что в результате этого воздействия ламотриджина снижается патологическая гиперактивность глутаматергических нейронов гиппокампа в зоне CA1, т.е. в той области, которая в значительной степени ответственна за регуляцию эмоциональной сферы, а также когнитивных функций и корково-подкорковых взаимоотношений (R.Martin, 1999; R.Hirschfeld, 2003). Это приводит к тому, что ламотриджин не только профилактирует возникновение приступов у больных с эпилепсией, но и способствует улучшению их настроения и когнитивного функционирования, купированию нередко коморбидных с эпилепсией депрессивных, тревожных и дисфорических проявлений (R.Martin, 1999; R.Hirschfeld, 2003).

Кроме того, ламотриджин оказывает косвенное ингибирующее воздействие на вольтажзависимые кальциевые каналы (A.Stefani и соавт., 1996). Исследования также показывают, что ламотриджин оказывает свое противосудорожное действие благодаря угнетению выделения возбуждающих аминокислот, что приводит к снижению активности постсинаптических NMDA- (глутаматных) и AMPA- (каинатных и пропионовых) рецепторов (C.Lee и соавт., 2008; S.Stahl, 2013).

Ламотриджин оказывает разнонаправленное влияние на метаболизм глюкозы и мозговой кровотока в различных регионах центральной нервной системы (преимущественно в паралимбической области, таламусе и различных областях коры больших полушарий). Косвенным механизмом благодаря снижению выделения глутамата и аспартата ламотриджин повышает содержание в центральной нервной системе их физиологического антагониста – основного тормозного медиатора, γ -аминомасляной кислоты, также обладающей противосудорожными свойствами (T.Kimbrell, 1998; T.Ketter и соавт., 2003; C.Hahn и соавт., 2004; S.Stahl, 2013).

Важно, что ламотриджин избирательно подавляет патологическую гиперактивность нейронов, не влияя на их нормальное физиологическое функционирование. Это имеет важные последствия не только для стабилизации

деятельности нейронов и предотвращения эпилептических приступов, но и для благоприятного по сравнению с более старыми и менее избирательными ПЭП профиля когнитивной и поведенческой токсичности ламотриджина (C.Hahn и соавт., 2004; S.Stahl, 2013). Дополнительный недавно описанный механизм действия ламотриджина включает в себя предотвращение гиперполяризации мембран нейронов за счет угнетения тока внутренней гиперполяризации (Ih) [N.Poolos и соавт., 2002; C.Zona и соавт., 2002].

Доказательная база эффективности ламотриджина при различных формах эпилепсии

Впервые о положительном эффекте ламотриджина при эпилепсии сообщил С.Бинни еще в 1986 г. (С.Binnie и соавт., 1986). В этом открытом исследовании 16 пациентов с эпилепсией принимали ламотриджин в дозе 120 или 240 мг. У большинства участников было зарегистрировано снижение частоты и длительности судорожных приступов начиная с первых суток лечения.

На сегодняшний день ламотриджин имеет убедительно доказанную эффективность в качестве ПЭП (как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии) при первично-генерализованных тонико-клонических, простых и сложных парциальных, вторично генерализованных приступах, абсансах и атипичных абсансах, миоклонических приступах, а также при синдроме Леннокса–Гастро у пациентов в возрасте от 2 лет и старше (D.Coulter, 1997; C.Zheng и соавт., 2010; M.Goldenberg, 2010; S.Kayani, D.Sirsi, 2012; S.Yasumoto и соавт., 2016). Не менее важно, что ламотриджин также эффективен при ассоциированных с эпилепсией психических нарушениях: эпилептической депрессии, эпилептической дисфории, эпилептических психозах, психомоторных и соматовегетативных эквивалентах приступов (S.Stahl, 2013).

Кроме того, ламотриджин эффективен у взрослых (старше 16 лет) с парциальными приступами в качестве альтернативной (и нередко лучше переносимой) монотерапии или в качестве адъювантного средства при неэффективности или недостаточной эффективности монотерапии такими более старыми ПЭП, как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон или вальпроевая кислота (M.Goldenberg, 2010). Ламотриджин также эффективен при лечении частично или полностью резистентных к другим ПЭП форм эпилепсии (A.Celebi и соавт., 2008). Ламотриджин может использоваться в качестве ПЭП 1-й линии терапии при детской абсанс-эпилепсии (G.Holmes и соавт., 2008).

Ламотриджин эффективен и при атипичных абсансах, атипичных судорожных приступах, тонических приступах без клонической фазы, атонических приступах (приступах внезапного падения) [H.Ebrahimi, F.Ebrahimi, 2012]. Некоторая эффективность документирована для ламотриджина и при миоклонической форме эпилепсии. Вместе с тем в некоторых случаях ламотриджин ухудшает течение ювенильной миоклонической формы эпилепсии и миоклонической эпилепсии у детей младшего возраста (H.Ebrahimi, F.Ebrahimi, 2012). Благодаря своему нейротропному, антиглутаматергическому действию ламотриджин эффективно тормозит нарастание когнитивных нарушений (эпилептической деменции) и специфических эпилептоидных изменений личности при эпилепсии (S.Stahl, 2013).

Одиннадцать двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ показали, что ламотриджин эффективен и хорошо переносится при добавлении к текущей противосудорожной терапии (J.Leach, M.Brodie, 1995). Другими РКИ показано, что ламотриджин также является безопасным и эффективным как при переходе на монотерапию

им с другого ПЭП (FGilliam и соавт., 1998), так и в качестве начальной монотерапии (M.Brodie и соавт., 1995; T.Steiner и соавт., 1999).

Одним из важных преимуществ ламотриджина при лечении эпилепсии является то, что он вызывает намного меньше когнитивных нарушений, проявлений поведенческой токсичности или выраженного седативного эффекта по сравнению с другими ПЭП и обладает выраженными нейропротективными свойствами, способностью тормозить прогрессирование когнитивных нарушений, связанных с эпилепсией (S.Stahl, 2013). Кроме того, как в экспериментах на животных, так и в РКИ показано, что применение ламотриджина при эпилепсии снижает смертность и увеличивает продолжительность и качество жизни (S.Greenhill, R.Jones, 2010) вне зависимости от режима лечения (монотерапия или комбинированное лечение) [H.Allain и соавт., 2007]. Важными преимуществами ламотриджина перед многими другими ПЭП при лечении эпилепсии является также его нейтральность в отношении массы тела больного (не увеличивает, как вальпроаты, но и не снижает, как топирамат и зонисамид), отсутствие у него органной токсичности (в частности, свойственной вальпроатам и карбамазепину гепато- и гематотоксичности) [S.Stahl, 2013].

Ниже мы рассмотрим особенности применения, а также эффективность и безопасность использования ламотриджина в особых подгруппах больных: у женщин детородного возраста и беременных, детей и подростков, лиц пожилого и старческого возраста.

Эпилепсия у женщин и беременных

Во множестве работ показано, что ламотриджин обладает массой преимуществ перед большинством других ПЭП при применении у женщин детородного возраста и беременных. В частности, он не обладает тератогенностью, эмбрио- и фетотоксичностью в отличие от вальпроатов и карбамазепина (не вызывает дефектов развития нервной трубки, как вальпроаты и карбамазепин, не повышает риск развития у ребенка аутизма, как вальпроаты, не вызывает выкидышей на ранних стадиях, как вальпроаты, так как не является сильным антагонистом фолатов) [Г.Н.Авакян и соавт., 2003; S.Stahl, 2013]. В связи с этим ламотриджин, в отличие от карбамазепина и вальпроатов, не противопоказан при беременности, в том числе и в I триместре, в период активного органогенеза [Г.Н.Авакян и соавт., 2003; S.Stahl, 2013]. Отсутствие у ламотриджина тератогенного действия подтверждается тем, что, по данным исследований, риск пороков развития плода при приеме ламотриджина в монотерапии в I триместре беременности невысок и не превышает среднепопуляционного риска – 2–3% (P.Tennis и соавт., 2002). Не отмечено также ассоциации приема ламотриджина в I триместре беременности с развитием каких-либо определенных аномалий развития плода (P.Tennis и соавт., 2002).

Кроме того, для применения ламотриджина у женщин важно также и то, что препарат в отличие от вальпроатов не приводит к повышению массы тела и риска развития синдрома поликистозных яичников (T.Betts и соавт., 2003), а в отличие от карбамазепина не индуцирует печеночный метаболизм КОК, не снижает их эффективности. Метаболизм ламотриджина не имеет гендерной специфичности, и препарат высокоэффективен в лечении эпилепсии у женщин в частности и в особенности во время беременности (Г.Н.Авакян и соавт., 2003).

Для лечения женщин с эпилепсией, находящихся в менопаузе, важно то, что ламотриджин в отличие от ряда других ПЭП (в частности, фенитоина) не снижает абсорбцию и не увеличивает катаболизм витамина D, не оказывает влияния на какие-либо другие параметры метаболизма

костной ткани, не повышает риск развития остеопороза (Г.Н.Авакян и соавт., 2003; S.Stahl, 2013).

В связи с высокой безопасностью ламотриджина для плода, отсутствием у него тератогенного, эмбрио- и фетотоксического действия ряд авторов считают, что препарат должен применяться у женщин детородного возраста (у которых возможна случайная беременность) и беременных женщин чаще, чем любые другие ПЭП (A.Sabers, L.Gram, 2000). В отличие от вальпроатов и карбамазепина ламотриджин не оказывает существенного влияния на гормональный и липидный профили, в частности на уровни половых гормонов и триглицеридов, у женщин, в том числе у беременных (A.Sabers и соавт., 2001). Вместе с тем эстрогены способны снижать уровень ламотриджина в крови, что может привести к необходимости повышения дозы препарата у женщин, принимающих эстрогенсодержащие КОК (A.Sabers и соавт., 2001). Однако последние данные говорят о том, что взаимодействие ламотриджина и эстрогенсодержащих КОК, по всей вероятности, гораздо менее клинически значимо, чем считалось ранее (P.Phelps, 2018).

Эпилепсия у детей и подростков

Метаанализ, в который вошли 9 РКИ с участием 1016 детей и подростков, показал, что ламотриджин в монотерапии в этой возрастной группе обеспечивает значительно лучшее подавление эпилептических припадков (гораздо меньший процент больных, у которых припадки сохранились) по сравнению с карбамазепином. При этом у пациентов, получавших монотерапию ламотриджином, отмечалась значительно более низкая частота возникновения ПЭ, чем у пациентов, получавших монотерапию карбамазепином (Y.Liu и соавт., 2016). Авторы данного метаанализа сделали вывод, что ламотриджин является идеальным альтернативным ПЭП для детей и подростков, которые не реагируют или в недостаточной мере реагируют на традиционные ПЭП либо которые плохо переносят, либо вообще не переносят традиционные ПЭП (испытывают выраженные ПЭ при их приеме) [Y.Liu и соавт., 2016].

В одном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ 1999 г. сравнивали эффективность ламотриджина и плацебо при добавлении к стандартной ПЭП терапии у детей и подростков с парциальными припадками. В этом исследовании приняли участие 199 детей и подростков в возрасте от 2 до 16 лет (M.Duchowny и соавт., 1999). Целевая доза ламотриджина гибко варьировала в зависимости от того, к какому ПЭП добавлялся ламотриджин (вальпроаты, фенобарбитал, карбамазепин и др.). Почти в 1/2 (50%) случаев было отмечено снижение частоты припадков более чем на 50% при добавлении ламотриджина по сравнению с добавлением плацебо (M.Duchowny и соавт., 1999).

В одном российском открытом исследовании 2003 г. приняли участие 123 пациента в возрасте от 4 мес до 17 лет. Положительный эффект лечения, определявшийся как уменьшение частоты припадков не менее чем на 50%, достигался в среднем у 78,5% пациентов с разными формами эпилепсии. У 20,6% от общего числа пациентов была достигнута полная ремиссия (полное подавление припадков). При разных формах эпилепсии эффективность ламотриджина была различной и колебалась от 50% при синдроме Уэста до практически 100% при идиопатической генуинной эпилепсии. Частота ПЭ в данном исследовании составила около 14%. Это соответствует аналогичным показателям для других новейших ПЭП и значительно лучше, чем при применении ПЭП I поколения (Д.А.Харламов и соавт., 2003).

В другом более свежем российском открытом исследовании 2013 г. приняли участие 25 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с идиопатическими фокальными (n=10) и ге-

нерализованными ($n=15$) формами эпилепсии. Пациенты получали ламотриджин либо в качестве монотерапии ($n=5$), либо в составе комбинированной противоэпилептической терапии ($n=20$). Полная ремиссия (полное подавление припадков) было достигнуто у 18 (72%) из 25 пациентов, а значительное улучшение (снижение частоты припадков не менее чем на 50%) – у 5 (20%) из 25. У 1 (4%) пациента эффект от лечения отсутствовал, и еще у одного (также 4% от общего числа случаев) было отмечено ухудшение состояния. Данное исследование подтвердило высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими ПЭП в лечении идиопатических фокальных и генерализованных форм эпилепсии у детей и подростков (К.Ю.Мухин и соавт., 2013).

Эпилепсия у лиц пожилого и старческого возраста

У больных пожилого и старческого возраста могут наблюдаться все типы эпилептических приступов. В международных рекомендациях по лечению пациентов пожилого и старческого возраста с парциальными припадками в качестве наиболее рекомендуемых препаратов указываются габапентин, ламотриджин, карбамазепин (С.Р.Нурмухаметова, Р.В.Магжанов, 2013; P.Phelps, 2018).

Ламотриджин в связи с его хорошей переносимостью и малым количеством ПЭ, отсутствием органной токсичности (в частности, гепато- и гематотоксичности), влияния на массу тела и липидный профиль крови, способности повышать кардиометаболический риск (что бывает при применении вальпроатов), влияния на активность тромбоцитов и свертываемость крови (которое есть у вальпроатов), активность ферментов системы цитохрома P450 и метаболизм других лекарств (а пожилые больные нередко принимают много лекарств для лечения сопутствующих заболеваний) должен являться препаратом первого выбора при лечении эпилепсии у больных пожилого и старческого возраста (С.Р.Нурмухаметова, Р.В.Магжанов, 2013; S.Stahl, 2013). В случае необходимости применения ламотриджина у пожилых больных не в монотерапии, а в комбинации с другими ПЭП вследствие недостаточной эффективности монотерапии данным препаратом следует рассматривать именно ламотриджин в качестве базового препарата комбинации (С.Р.Нурмухаметова, Р.В.Магжанов, 2013; S.Stahl, 2013).

Для применения ламотриджина при эпилепсии у больных пожилого и старческого возраста в качестве предпочтительного препарата важно также то, что ламотриджин, несмотря на то что является мощным ПЭП, не обладает когнитивными ПЭ (а это важно с учетом возрастного когнитивного снижения) и что он обладает линейной и предсказуемой фармакокинетикой, а метаболизм его заключается в глюкуронизации, а не в окислении. Между тем скорость глюкуронизации в отличие от скорости микросомального окисления мало изменяется с возрастом (J.Poza, 2007). Не менее важно отсутствие у ламотриджина свойственного фенитоину и некоторым другим ПЭП негативного влияния на обмен витамина D, фосфора и кальция и минеральную плотность костей, отсутствие у него склонности повышать риск развития возрастного остеопороза и переломов костей (S.Stahl, 2013).

Резистентная эпилепсия

Ламотриджин эффективен при эпилепсии, частично или полностью резистентной к другим ПЭП. Так, в одном крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ 1993 г. изучали эффективность ламотриджина по сравнению с плацебо в качестве адъювантной терапии у пациентов с парциальными припадками, в недостаточной степени реагирующими на другие

ПЭП. Пациенты получали 150 или 300 мг/сут ламотриджина в зависимости от их сопутствующих ПЭП (с учетом индукции или, наоборот, торможения глюкуронизации ламотриджина). Доза препарата подбиралась таким образом, чтобы достигалась целевая концентрация 1–3 мг/л ламотриджина в крови. При этом у большинства пациентов было отмечено значительное ($p<0,001$) снижение общего количества приступов на фоне терапии ламотриджином по сравнению с плацебо (G.Schapel и соавт., 1993).

В другом, более позднем, двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ 1998 г. изучали эффективность ламотриджина по сравнению с плацебо в качестве адъювантного лечения при резистентных формах генерализованной эпилепсии у детей и подростков. В этом РКИ приняли участие 30 детей и подростков. У большинства пациентов наблюдалось статистически значимое снижение частоты припадков при добавлении к исходному ПЭП ламотриджина по сравнению с добавлением плацебо. Важно, что снижение частоты припадков при добавлении ламотриджина по сравнению с плацебо наблюдалось в том числе и у детей и подростков с синдромом Леннокса–Гастро – одной из самых тяжелых и плохо поддающихся лечению форм детской и подростковой эпилепсии (A.Eriksson и соавт., 1998).

В еще одном исследовании 2000 г. изучали эффективность ламотриджина в качестве адъювантной терапии или альтернативной монотерапии у пациентов с эпилепсией, резистентных к лечению карбамазепином или вальпроатом. В этом исследовании приняли участие 126 пациентов. Из них у 50% при добавлении ламотриджина в качестве адъювантного ПЭП и у 53% при переводе на ламотриджин как альтернативный ПЭП был достигнут положительный терапевтический эффект (уменьшение частоты припадков не менее чем на 50% по сравнению с исходной частотой, до начала исследования) [S.Jozwiak, A.Terczynski, 2000].

В небольшом двойном слепом РКИ 2001 г. приняли участие 12 пациентов в возрасте от 4 лет до 21 года с резистентными к другим ПЭП формами генерализованной эпилепсии. Ламотриджин назначался в дозах от 1 до 8 мг/кг. Это привело к купированию судорог у 1/2 пациентов (A.Eriksson и соавт., 2001).

Расстройства биполярного спектра

Механизм терапевтического эффекта при РБС

Ламотриджин имеет уникальную особенность, отличающую его от всех других известных НТ. Он обладает способностью в большей мере профилактировать возникновение депрессивных, чем маниакальных или гипоманиакальных фаз, в то время как все другие НТ имеют более или менее выраженный перекоп в сторону более эффективно подавления маниакальных и гипоманиакальных фаз (наиболее «гармоничным» и «антидепрессивным» среди них является литий, но даже он имеет отклонение в сторону лучшего подавления маний и гипоманий, чем депрессий) [S.Stahl, 2013].

Возможно, эта особенность ламотриджина, отличающая его от других НТ, связана с его стабилизирующим воздействием на активность глутаматергических нейронов области СА1 гиппокампа, что приводит к нормализации работы кортико-лимбической сети, которая нарушена при биполярной депрессии (J.Reid и соавт., 2013). Исследования также выявили наличие у ламотриджина ряда вторичных фармакологических эффектов, в известной мере объясняющих его сильную антидепрессивную активность и преимущественную эффективность при депрессивной фазе БАР. В частности, показано наличие у ламотриджина способности неселективно ингибировать обратный захват моноаминов (в том числе серотонина, норадренали-

на и дофамина), а также слабого ингибирующего действия на активность моноаминоксидаз А и В, что в сумме приводит к повышению концентраций всех трех моноаминов в синаптической щели и усилению моноаминергической нейротрансмиссии (А.К.Сариев, 1987; E.Southam, 1998; M.Sagud и соавт., 2008; Е.Н.Якушева и соавт., 2015).

Благодаря своему антиглутаматергическому действию ламотриджин также защищает нейроны от эксайтотоксического действия глутамата и избыточного входящего тока ионов кальция, т.е. оказывает нейропротективное действие. Возможно, что его терапевтический эффект при БАР связан в том числе и с этим, так как при БАР наблюдается повышенная глутаматергическая активность, окислительный и свободнорадикальный стресс и эксайтотоксическая гибель нейронов от апоптоза (А.К.Сариев и соавт., 1999; S.Stahl, 2013). Кроме того, ламотриджин повышает экспрессию BDNF и его концентрацию в ликворе, плазме крови и ткани мозга, что потенциально приводит к нейротрофическим эффектам, угнетению апоптоза и стимулированию нейрогенеза, предотвращению атрофии гиппокампа и лимбики при БАР (S.Stahl, 2013). Возможно, что ламотриджин имеет и другие, пока неизвестные механизмы действия, которые объясняют его эффективность при БАР (П.А.Баранов и соавт., 2010).

Доказательная база по эффективности ламотриджина при РБС

Ламотриджин является одним из самых широко используемых НТ при лечении БАР, особенно при преобладании депрессивных или смешанно-депрессивных фаз (R.Weisler и соавт., 2008). Как в США, так и в Евросоюзе ламотриджин официально одобрен для профилактики аффективных фаз обоюбого знака (депрессивных, маниакальных и гипоманиакальных и смешанных) у пациентов с БАР I и II типа и особенно рекомендуется при течении болезни с преобладанием депрессивных или смешанно-депрессивных фаз (G.Goodwin и соавт., 2004). Важно подчеркнуть, что ламотриджин высокоэффективен при быстроточическом течении БАР (течении с частой сменой фаз), т.е. как раз при той клинической форме, которая особенно трудно поддается лечению и при которой результаты применения лития или карбамазепина часто оказываются разочаровывающими, а использование АД или типичных АП способно усугубить быструю цикличность настроения (K.Fountoulakis, E.Vieta, 2008; A.Sumegi, 2008; S.Stahl, 2013).

При сравнительном изучении эффективности и безопасности ламотриджина по сравнению с другими ПЭП, в том числе и нового поколения, при лечении БАР было показано, что ламотриджин обладает целым рядом преимуществ. В частности, доказательная база для его применения при БАР гораздо более убедительна, чем для топирамата, леветирацетама, зонисамида, габапентина или прегабалина (S.Stahl, 2013). Его эффективность в подавлении депрессивных фаз выше, чем у вальпроатов или карбамазепина (M.Brodie, 1995; S.Stahl, 2013). Он не оказывает нежелательного влияния на массу тела (не повышает, как вальпроаты или литий, но и не снижает, как топирамат и зонисамид), неблагоприятного влияния на когнитивные функции, свойственного многим другим НТ, особенно топирамату, не обладает выраженным седативным эффектом и поведенческой токсичностью, не имеет органной токсичности (в частности, гепато- и гематотоксичности, свойственной карбамазепину и вальпроату, кардио-, тирео- и нефротоксичности, свойственной литию) [M.Brodie, 1995; S.Stahl, 2013]. Ламотриджин также не оказывает негативного влияния на состояние волос и ногтей, не вызывает появления угрей, не ухудшает течения псориаза, что нередко имеет место при применении вальпроатов или лития (S.Stahl, 2013).

Ламотриджин также эффективен в профилактике аффективных фаз не только при БАР I, но и при БАР II (которое часто характеризуется именно преобладанием депрессий или смешанных фаз), а также при так называемом атипичном БАР или РБС (например, при депрессиях, которые внешне выглядят как «униполярные», но имеют определенные признаки, вызывающие подозрение на возможную биполярность, например, «атипичный» характер вегетативных признаков, начало в молодом возрасте, сезонный характер, возникновение реакции активации, тревоги, раздражительности или бессонницы при попытке применения монотерапии АД, семейный анамнез БАР и т.п.) [S.Stahl, 2013]. Также ламотриджин эффективен при циклотимии и быстроточическом течении БАР, а также при кратковременных, но часто рецидивирующих, внешне «как бы униполярных» депрессиях (U.Malt, T.Fladvad, 2001; S.Stahl, 2013).

Благодаря хорошей переносимости и малому количеству проблематичных ПЭ, а также высокой эффективности в подавлении депрессий, которые субъективно доставляют больным больше страданий, чем гипоманиакальные состояния, пациенты с БАР имеют в среднем более высокую комплаентность длительному приему ламотриджина и реже бросают его, чем другие НТ (S.Stahl, 2013).

Острая биполярная депрессия

Данные множества исследований свидетельствуют о том, что ламотриджин, по-видимому, обладает более выраженным острым антидепрессивным действием, чем карбамазепин или вальпроат и, возможно, даже более выраженным, чем литий (U.Malt, T.Fladvad, 2001; S.Stahl, 2013). В то же время его острый антиманиакальный эффект (который не следует путать с профилактическим нормотимическим) слаб и неубедителен или вовсе отсутствует (U.Malt, T.Fladvad, 2001; S.Stahl, 2013).

Ранее принято было считать, что острый антидепрессивный эффект ламотриджина при биполярных депрессиях наступает медленнее, чем при применении АД, в том числе и из-за необходимости его медленного наращивания ввиду риска кожного зуда или сыпи. Однако последние данные исследований показывают, что при правильном применении антидепрессивный эффект ламотриджина наступает не намного медленнее, чем при применении АД, и что больные с биполярной депрессией, имея возможность выбора, нередко сами предпочитают ламотриджин по сравнению с АД, поскольку он обычно лучше переносится, не вызывает в отличие от СИОЗС и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина сексуальных дисфункций, не дает в отличие от миртазапина прибавки массы тела и т.д. (P.Phelps, 2018). Кроме того, применение ламотриджина в отличие от применения АД не ассоциируется с риском инверсии фазы в манию или гипоманию, развития смешанного состояния или быстрого цикла и риском долгосрочного ухудшения течения БАР, имеет более высокую вероятность с самого начала оказать «правильный» эффект, т.е. вывести больного в ремиссию, минуя промежуточные этапы «болтанки» фаз или инверсии фазы (P.Phelps, 2018).

В тех же случаях, когда из-за тяжести депрессивного состояния или суицидального риска у больного с БАР нет возможности и времени дожидаться наступления антидепрессивного эффекта от ламотриджина, правильнее рассматривать не отказ от применения ламотриджина в пользу применения АД, а применение, параллельно с ламотриджином, более быстродействующих препаратов, таких как литий, ААП (кветиапин или оланзапин), инфузии кетамин или применение электросудорожной терапии (P.Phelps, 2018).

Доказательная база по эффективности ламотриджина в монотерапии при острой биполярной депрессии в рамках БАР I, II, атипичного БАР и РБС весьма убедительна и подтверждена множеством двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ (J.Calabrese и соавт., 1999; M.Frye и соавт., 2003; S.Stahl, 2013; P.Phelps, 2018). Еще в предрегистрационном периоде эффективность ламотриджина в монотерапии при острой биполярной депрессии изучалась в 5 РКИ продолжительностью от 7 до 10 нед (J.Calabrese и соавт., 2008). Метаанализ этих РКИ показал, что положительный эффект от лечения ламотриджином при острой биполярной депрессии наблюдался у статистически достоверно большего числа пациентов, чем при применении плацебо (J.Calabrese и соавт., 2008).

В одном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном РКИ 2000 г. монотерапию ламотриджином при острой биполярной депрессии сравнивали не только с плацебо, но и с монотерапией габапентином. В этом исследовании принял участие 31 пациент с острой биполярной депрессией. При этом ламотриджин показал статистически достоверно лучшую антидепрессивную эффективность не только по сравнению с плацебо, но и по сравнению с габапентином (M.Frye и соавт., 2000). Позже, в 2002 г., эти данные были реплицированы в другом двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном РКИ с большей выборкой (n=45). При этом частота положительного ответа на монотерапию составила 53% для ламотриджина, 28% – габапентина и 22% – плацебо (p=0,01) [G.Obroseca и соавт., 2002].

Имеются также данные об успешном применении адъювантной терапии ламотриджином при резистентной к стандартному лечению (НТ+АД) биполярной депрессии (A.Nierenberg и соавт., 2006). Пациенты (n=66) с большим депрессивным эпизодом в рамках БАР, не давшие положительного ответа на комбинацию АД и НТ, были рандомизированы к получению в течение 16 нед адъювантно к прежней терапии либо ламотриджина, либо инозитола, либо рисперидона. При этом частота положительного ответа на лечение была самой высокой для добавления ламотриджина (23,8% по сравнению с 17,4% для добавления инозитола и всего 4,6% для добавления рисперидона) [A.Nierenberg и соавт., 2006]. Это указывает на потенциальное превосходство добавления ламотриджина перед данными двумя вариантами преодоления резистентности при биполярной депрессии (добавлением инозитола либо рисперидона) [A.Nierenberg и соавт., 2006].

В еще одном небольшом РКИ 2003 г. изучалось дополнительное назначение ламотриджина при резистентной к комбинации СИОЗС с другим НТ биполярной депрессии (L.Barbosa и соавт., 2003). В этом исследовании приняли участие 23 пациента с резистентной биполярной депрессией. Все они были рандомизированы к приему либо ламотриджина (100 мг/сут, n=13), либо плацебо (n=10) в дополнение к 20 мг/сут флуоксетина и ранее принимаемому второму НТ, в течение 6 нед. При этом в группе ламотриджина было достигнуто статистически достоверное значительное улучшение показателей депрессии по шкале HAM-D по сравнению с группой плацебо (L.Barbosa и соавт., 2003).

В одном небольшом открытом исследовании изучалась эффективность монотерапии ламотриджином по сравнению с монотерапией литием в профилактике фаз обоютого знака при быстроциклическом течении БАР (при котором обычно отмечается преобладание депрессий и которое является весьма трудным для терапии состоянием) [J.Walden и соавт., 2000]. В этом исследовании приняли участие 14 пациентов. Они лечились либо ламотриджином, либо литием в течение 12 мес. По истечении этого периода было обнаружено, что в группе ламотриджина 86% пациен-

тов более не отвечают критериям диагностики быстроциклической формы БАР (т.е. перенесли менее 4 эпизодов любого знака за год, что указывает на замедление цикла). В том числе 43% пациента, леченных ламотриджином, вообще не имели ни одного аффективного эпизода за год. В группе лития лишь у 43% пациентов отмечалось замедление цикла, а полного подавления быстрых фаз не было отмечено ни у одного больного (J.Walden и соавт., 2000).

Как указывает известный психофармаколог С.Шталь, особенно удачными получаются результаты лечения резистентных форм биполярных депрессий при сочетании ламотриджина именно с литием. Возможно, это связано с тем, что оба эти НТ имеют наиболее выраженный среди всех НТ «острый» антидепрессивный эффект, или с тем, что при этом взаимно потенцируется их влияние на глутаматергическую систему и секрецию BDNF. Менее удачна, но также результативна комбинация ламотриджина с вальпроатом (возможно, вследствие фармакокинетического взаимодействия, повышения концентрации ламотриджина в крови или взаимного потенцирования действия на секрецию BDNF) и еще менее удачна комбинация с карбамазепином (S.Stahl, 2013).

Острые маниакальные, гипоманиакальные и смешанные состояния

Острая антимааниакальная эффективность ламотриджина (которую не следует путать с профилактической нормотимической в отношении маний и гипоманий), в противоположность острой антидепрессивной, слаба, неубедительна и строго не доказана. Монотерапия ламотриджином изучалась у пациентов с острыми маниакальными и гипоманиакальными состояниями в 5 РКИ. Ни в одном из них ламотриджин не превосходил по эффективности плацебо (C.Bowden, V.Singh, 2012). В обзоре Лакшми Ятама 2004 г. описаны 3 других РКИ ламотриджина при острых маниакальных и гипоманиакальных состояниях, также не показавшие отличий от плацебо (L.Yatham, 2004). Одним из упомянутых в этом обзоре РКИ было 8-недельное исследование с участием 16 пациентов с маниакальными и гипоманиакальными состояниями, резистентными к применению лития. В этом РКИ было установлено, что ламотриджин при острой мании или гипомании не более полезен, чем плацебо. В двух других процитированных Лакшми Ятамом исследованиях также не было установлено какого-либо превосходства ламотриджина над плацебо при лечении острых маниакальных или гипоманиакальных состояний. Одно из этих исследований проводилось в течение 3 нед и сравнивало ламотриджин (50 мг/сут, n=84) с литием, доза которого титровалась до достижения уровня в плазме крови от 0,8 до 1,3 ммоль/л (n=36), и плацебо (n=95). Во втором исследовании, проводившемся на протяжении 6 нед, ламотриджин (200 мг/сут, n=74) сравнивали с литием (n=78) и плацебо (n=77) в качестве адъювантов к АП при острых маниакальных и гипоманиакальных состояниях.

В то же время, хотя формальных исследований полезности ламотриджина именно при смешанных состояниях не проводилось, клинический опыт свидетельствует, что добавление ламотриджина в качестве второго НТ к НТ с антимааниакальным действием (литию или вальпроатам) или к ААП часто оказывается полезным при смешанных состояниях и способствует более быстрой редукции их «депрессивной стороны» (S.Stahl, 2013).

Профилактическая терапия РБС

Эффективность ламотриджина в качестве средства профилактики аффективных фаз обоютого знака (прежде всего депрессивных, но также маниакальных, гипоманиакальных и смешанных) при БАР I и II типа, атипичном БАР,

циклотимии и других РБС строго доказана множеством исследований и неоднократно подтверждалась выводами множества метаанализов (S.Beunon и соавт., 2009; E.Vieta и соавт., 2011). В то же время монотерапия ламотриджином при БАР и РБС имеет преимущества перед монотерапией большинством других НТ и ААП при длительном применении с точки зрения переносимости, безопасности, органо- и метаболической токсичности (D.Goldsmith и соавт., 2004).

В недавних исследованиях также были продемонстрированы долгосрочная эффективность и безопасность ламотриджина в лечении и профилактике резистентных форм биполярной депрессии в рамках БАР II и более высокие показатели достижения ремиссии и восстановления социального функционирования при сочетании АД с ламотриджином по сравнению с терапией АД в сочетании с другим НТ (A.Nierenberg и соавт., 2006; V.Sharma и соавт., 2008). Важно, что ламотриджин в отличие от АД при биполярной депрессии не подвержен феномену тахифилаксии (потери эффективности при длительном приеме), не ухудшает долгосрочное течение БАР, не провоцирует инверсию фазы в манию или гипоманию, развитие быстрого цикла или смешанного состояния (S.Stahl, 2013). Так, в частности, при долгосрочном наблюдении действия ламотриджина при биполярной депрессии ремиссия поддерживалась в течение всего срока наблюдения – до 1 года (M.Frye и соавт., 2003). Кроме того, описана высокая эффективность ламотриджина в профилактике фаз обоого знака при БАР, резистентном к монотерапии, в сочетании с препаратами лития или вальпроатами для дополнительной профилактики развития маниакальных и гипоманиакальных фаз (в отношении которых эффективность ламотриджина в монотерапии часто недостаточна, в то время как эффективность вальпроатов или лития часто оказывается недостаточной в отношении депрессий) [M.Kotler, M.Matar, 1998; C.Bowden, 2003; S.Stahl, 2013].

В двух 18-месячных двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ 2003 г. сравнивали поддерживающую монотерапию литием и ламотриджином при БАР I. В одном исследовании 463 пациента с БАР I, находящихся в настоящее время в большом депрессивном эпизоде или недавно его перенесшие, были предварительно стабилизированы на ламотриджине в открытом режиме в течение 8–16 нед. Затем все эти больные были подвергнуты двойной слепой рандомизации к приему либо ламотриджина (n=221), либо лития (n=121), либо плацебо (n=121) в режиме монотерапии на срок до 18 мес. При этом ламотриджин и литий статистически достоверно не отличались друг от друга по эффективности подавления фаз обоого знака, и оба были статистически достоверно эффективнее плацебо (J.Calabrese и соавт., 2003).

В другом исследовании с меньшей выборкой (175 пациентов, все также с БАР I типа) использовалась похожая схема. В нем участвовали, наоборот, пациенты с недавними или текущими маниакальными или гипоманиакальными эпизодами. Все они были после предварительной стабилизации психического состояния подвергнуты рандомизации к получению либо ламотриджина, либо лития, либо плацебо. При этом было показано статистически достоверное преимущество как ламотриджина, так и лития перед плацебо по времени до возникновения очередного аффективного эпизода любого знака, вызвавшего необходимость медицинского вмешательства (C.Bowden и соавт., 2003). При этом также было показано, что ламотриджин статистически достоверно более эффективен в профилактике эпизодов депрессии и субдепрессии, в то время как литий статистически достоверно более эффективен в профилактике эпизодов мании и гипомании (C.Bowden и соавт., 2003).

Осложненные различными коморбидностями формы РБС

В клинической практике достаточно редко встречается ситуация, когда у больного с БАР, циклотимией или другим РБС имеется только оно в чистом виде. По современным данным, до 70% больных с РБС имеют хотя бы одно коморбидное психическое, наркологическое или неврологическое расстройство, и до 25–30% больных с РБС имеют два и более коморбидных психических, наркологических или неврологических расстройства (S.Stahl, 2013; P.Phelps, 2018).

Среди наиболее часто встречающихся коморбидных психических и наркологических расстройств при РБС такие заболевания, как алкоголизм и другие наркомании, различные тревожные расстройства, в частности ПТСР (не всегда явное, нередко как последствие тщательно скрываемых или даже неосознаваемых детских психических травм), ОКР и другие РОКС, ПРЛ, а также синдром ДП/ДР, нередко впервые возникающий в период биполярной депрессии (S.Stahl, 2013; P.Phelps, 2018). Среди неврологических расстройств повышенную частоту коморбидности с БАР и другими РБС имеют, в частности, мигрень, фибромиалгия (S.Stahl, 2013; P.Phelps, 2018).

Наличие этих коморбидных расстройств не только усложняет клиническую картину БАР или другого РБС и затрудняет диагностику и дифференциальную диагностику, но и усложняет и удорожает лечение, приводит к нередкой резистентности симптоматики как РБС, так и коморбидных заболеваний, необходимости многокомпонентного лечения и учета возможных неблагоприятных взаимодействий компонентов терапии между собой, а также возможного неблагоприятного воздействия важного компонента лечения одного из заболеваний (например, АД, назначенного по поводу коморбидного тревожного расстройства или мигрени) на течение другого заболевания (например, РБС) [S.Stahl, 2013; P.Phelps, 2018]. Отсюда понятно стремление практикующих врачей по возможности минимизировать применение различных препаратов в подобных случаях, осложненных РБС, за счет выбора такого основного препарата для лечения РБС, который бы оказывал попутное воздействие и на имеющуюся коморбидную симптоматику, даже если его применение для лечения собственно этой коморбидной симптоматики в изолированной ее форме (в отсутствие РБС) официально не утверждено FDA (S.Stahl, 2013; P.Phelps, 2018).

Как мы уже упоминали в начале данной статьи, ламотриджин давно и успешно применяется off-label при многих из этих заболеваний, в частности при мигрени, фибромиалгии, синдроме ДП/ДР (вместе с СИОЗС, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина или кломипрамином), ПТСР, ПРЛ, в качестве адьюванта к серотонинергическим АД при резистентных формах ОКР и РОКС, резистентных тревожных расстройствах и др. Это дает основания предпочтительно применять именно ламотриджин и при осложненных данными заболеваниями формах БАР и РБС. И действительно, ламотриджин эффективен, в частности при синдроме ДП/ДР, возникшем на фоне биполярной депрессии (M.Sierra, 2009; S.Stahl, 2013). При сочетании БАР или РБС с ОКР или РОКС или с тревожным расстройством (особенно с ПТСР) ламотриджин способствует уменьшению выраженности и снижению частоты не только аффективных эпизодов (прежде всего депрессий), но и тревоги и навязчивостей, т.е. симптоматики обоих заболеваний (S.Stahl, 2013; P.Phelps, 2018). При сочетании БАР или РБС с мигренью или фибромиалгией ламотриджин наряду с редукцией аффективных нарушений способствует урежению и уменьшению интенсивности приступов мигрени, снижению выраженности болевого фибромиалгического синдрома (S.Stahl, 2013; P.Phelps, 2018).

Например, при сочетании БАР или РБС и алкоголизма ламотриджин не только стабилизирует настроение и уменьшает частоту и тяжесть аффективных фаз, но и уменьшает потребление алкоголя и способствует редукции патологического влечения к нему (S.Stahl, 2013; P.Phelps, 2018).

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, ламотриджин является высокоэффективным и безопасным средством лечения различных форм эпилепсии как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими ПЭП. Важным преимуществом монотерапии ламотриджином перед монотерапией многими другими ПЭП при лечении эпилепсии является его очень хорошая переносимость и отсутствие у него каких-либо долгосрочных негативных ПЭ, в частности нейтральность по отношению к массе тела больного (он ее не повышает, как, например, вальпроат, но и не снижает, как, например, топирамат или зонисамид), отсутствие негативного влияния на когнитивные функции, память и обучаемость, органной токсичности (в частности, свойственной вальпроату и карбамазепину гемато- и гепатотоксичности), склонности провоцировать развитие синдрома поликистозных яичников, которая свойственна вальпроату, и др.

Важным преимуществом ламотриджина перед другими ПЭП при лечении эпилепсии являются также его линейная фармакокинетика, отсутствие тератогенности, эмбрио- и фетотоксичности. Это позволяет особенно рекомендовать его в лечении эпилепсии у беременных женщин и в целом у женщин детородного возраста. Ламотриджин также эффективен и безопасен в лечении различных форм эпилепсии у детей и подростков, лиц пожилого и старческого возраста.

Кроме того, ламотриджин эффективен и безопасен в профилактике аффективных фаз обоого знака (особенно депрессивных и смешанных, в меньшей степени – маниакальных и гипоманиакальных) при БАР и шизоаффективном расстройстве, циклотимии и других РБС, в лечении острой биполярной депрессии, а также при быстроциклическом течении БАР. В терапии острых маниакальных и гипоманиакальных фаз ламотриджин не показал статистически достоверного отличия от плацебо, однако при смешанных состояниях он способствует более быстрой и полной редукции их «депрессивной стороны».

Важно подчеркнуть, что ламотриджин является единственным НТ, статистически достоверно с большей эффективностью подавляющим депрессивные фазы, чем маниакальные и гипоманиакальные. Все остальные НТ имеют более или менее выраженную тенденцию к лучшему подавлению маниакальных и гипоманиакальных фаз, чем депрессивных. Это делает ламотриджин особенно показанным при БАР с преобладанием депрессивных фаз (нередкая клиническая ситуация при БАР II типа, атипичном БАР и при так называемых РБС).

Особым показанием к применению именно ламотриджина при БАР и других РБС являются также случаи так называемого отягченного коморбидностями БАР или РБС, в частности, клинические ситуации, когда на фоне биполярной депрессии развивается синдром ДП/ДР, а также случаи сочетания БАР или РБС с выраженной тревогой или тревожными расстройствами, ОКР или РОКС, алкоголизмом, ПРЛ, мигренью, фибромиалгией.

Литература/References

1. Авакян Г. Ламотриджин в лечении эпилепсии у женщин. *Врач.* 2007; 5: 44–7. / Avakian G. Lamotridzbin v lechenii epilepsii u zhbenshchin. *Vrach.* 2007; 5: 44–7. [in Russian]

2. Авакян Г.Н., Юдельсон Я.Б., Маслова Н.Н., Гусев Е.И. Патогенез и лечение эпилепсии. / *Журн. невропатологии и психиатрии.* 2003; 9: 9–15. / Avakyan G.N., Iudel'son Ya.B., Maslova N.N., Gusev E.I. Patogenez i lechenie epilepsii. / *Zbuzn. neuropatologii i psikiatrii.* 2003; 9: 9–15. [in Russian]
3. Баранов П.А., Апполонова С.А. и др. Влияние мексидола на соотношение 6-бета-гидрокортизол/свободный кортизол. Возможная индукция СYP 3A4. *Эксперимент. и клин. фармакология.* 2010; 73 (11): 39–40. / Baranov P.A., Appolonova S.A. i dr. Vliianie meksidola na sootnoshenie 6-beta-gidrokortizol/svobodnyi kortizol. Vozmozhnaia induktsiia СYP 3A4. *Eksperiment. i klin. farmakologiya.* 2010; 73 (11): 39–40. [in Russian]
4. Бурчинский С.Г. Антиконвульсанты в фармакотерапии биполярных расстройств. *Международ. неврологический журн.* 2010; 6: 110–5. / Burchinskii S.G. Antikonvulsanty v farmakoterapii bipoliarnykh rasstroistu. *Mezhdunar. neurologicheskii zburn.* 2010; 6: 110–5. [in Russian]
5. Бурчинский С.Г. Антиконвульсанты нового поколения и стандарты монотерапии эпилепсии. *Международ. неврологический журн.* 2007; 6 (16). / Burchinskii S.G. Antikonvulsanty novogo pokoleniia i standarty monoterapii epilepsii. *Mezhdunar. neurologicheskii zburn.* 2007; 6 (16). [in Russian]
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. Эффективность и переносимость Ламитора (Ламотриджин) в лечении идиопатических фокальных и генерализованных форм эпилепсии в монотерапии и политерапии детей и подростков. *Рус. журн. детской неврологии.* 2013; VIII (1): 3–12. / Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Mironov M.B. Effektivnost' i perenosimost' Lamitora (Lamotridzbin) v lechenii idiopaticeskikh fokal'nykh i generalizovannykh form epilepsii v monoterapii i politerapii detei i podrostkov. *Рус. zburn. deitskoi neurologii.* 2013; VIII (1): 3–12. [in Russian]
7. Ламиктал. Официальная инструкция к препарату. Опубликовано в справочнике Видаль (https://www.vidal.ru/drugs/lamictal_18625). / Lamiktal. Ofitsial'naiia instrukttsiia k preparatu. Opublikovano v spravocbnike Vidal' (https://www.vidal.ru/drugs/lamictal_18625). [in Russian]
8. Нурмухаметова С.Р., Магжанов Р.В. Опыт применения ламотриджина при лечении эпилепсии у пожилых. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2013; 5 (1): 48–50. / Nurmukhametova S.R., Magzhanov R.V. Opyt primeneniia lamotridzbin pri lechenii epilepsii u pozbilykh. *Epilepsiia i paroksizmal'nye sostoiianiia.* 2013; 5 (1): 48–50. [in Russian]
9. Сариев А.К., Жердев В.П., Литвин А.А. и др. Кинетика выведения мексидола и его глюкуроноконъюгата с мочой больных. *Эксперим. и клин. фармакология.* 1999; 62 (5): 42–6. / Sariev A.K., Zherdev V.P., Litvin A.A. i dr. Kinetika vyvedeniia meksidola i ego gliukuronokon'ugata s mochoi bol'nykh. *Eksperim. i klin. farmakologiya.* 1999; 62 (5): 42–6. [in Russian]
10. Сариев А.К. Фармакокинетика производных 3-оксипиридина в эксперименте. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. / Sariev A.K. Farmakokinetika proizvodnykh 3-oksipiridina v eksperimente. Dis. ... kand. med. nauk. M., 1987. [in Russian]
11. Харламов Д.А., Зенков Л.Р., Саратулова А.А. и др. Ламотриджин в лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей. *Неврологический журн.* 2003; 8 (4): 30. / Kharlamov D.A., Zenkov L.R., Sarapulova A.A. i dr. Lamotridzbin v lechenii farmakorezistentnoi epilepsii u detei. *Neurologicheskii zburn.* 2003; 8 (4): 30. [in Russian]
12. Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Черных И.В. Оценка принадлежности мексидола к субстратам, ингибиторам или индукторам гликопротеина-P. *Эксперим. и клин. фармакология.* 2015; 78 (5): 19–23. / Yakusheva E.N., Shchul'kin A.V., Chernykh I.V. Otsenka prinadlezhnosti meksidola k substratam, inhibitoram ili induktoram glikoproteina-R. *Eksperim. i klin. farmakologiya.* 2015; 78 (5): 19–23. [in Russian]
13. Ackers R, Murray ML, Besag F et al. Prioritizing children's medicines for research: a pharmacoepidemiological study of antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 689–97.
14. Alabi A, Todd A, Husband A, Reilly J. Safety profile of lamotrigine in overdose. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6 (6): 369–81.

15. Allain H, SchЯck S, Nachit-Ouinekb F et al. Improvement in quality of life after initiation of lamotrigine therapy in patients with epilepsy in a naturalistic treatment setting. *Seizure* 2007; 16 (2): 173–84.
16. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 403–7.
17. Betchel NT, Saadabadi A. *Lamotrigine*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018.
18. Betts T, Yarrow H, Dutton N et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken on anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 323–9.
19. Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N et al. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 574–91.
20. Binnie CD, van Emde Boas W, Kasteleijn-Nolste-Trenite DG et al. Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 248–54.
21. Biton V, Sackellaes JC, Vuong A et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005; 65: 1737–43.
22. Biton V. Pharmacokinetics, toxicology and safety of lamotrigine in epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006; 2 (6): 1009–18.
23. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 392–400.
24. Bowden CL, Singh V. Lamotrigine (Lamictal IR) for the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (17): 2565–71.
25. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (4): 392–400.
26. Bowden CL. Acute and maintenance treatment with mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 269–75.
27. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995; 345: 476–9.
28. Brodie MJ. Lamotrigine. *Lancet* 1992; 339: 1397–400.
29. Calabrese JR et al. A double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiat* 1999; 60: 79–88.
30. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013–24.
31. Calabrese JR, Huffman RF, White RL et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Dis* 2008; 10: 323–33.
32. Celebi A, Yalınzozlu D, Turanlı G et al. Lamotrigine in children with refractory epilepsy. *Turk J Pediatr* 2008; 5054: 26–31.
33. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48 (3): 484–9.
34. Cohen AF, Land GS, Breimer DD et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 535–41.
35. Coulter DA. Antiepileptic drug cellular mechanisms of action: where does lamotrigine fit in? *J Child Neurol* 1997; 12 (Suppl. 1): S2–S9.
36. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. *Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group*. *Neurology* 1999; 53 (8): 1724–31.
37. Ebert U, Thong NQ, Oertel R et al. Effects of rifampicin and cimetidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lamotrigine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 299–304.
38. Ebrabimi HA, Ebrabimi F. The effect of lamotrigine on epilepsy. *Iran J Neurol* 2012; 11 (4): 162–3.
39. Eriksson AS, Knutsson E, NergMrdb A. The effect of lamotrigine on epileptiform discharges in young patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (2): 230–6.
40. Eriksson AS, NergMrdb A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998; 39 (5): 495–501.
41. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66: 354–60.
42. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 999–1029.
43. Frye M et al. Previous episode burden and response to treatment in bipolar I disorder. *Am Psychiat Ass Ann Meet* 2003; p. 165.
44. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607–14.
45. Gamble C, Williamson PR, Chadwick DW, Marson AG. A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. *Neurology* 2006; 66 (9): 1310–7.
46. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD001031.
47. Gilliam F, Vazquez B, Sackellaes J et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1018–25.
48. Goa K, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 152–76.
49. Goldenberg M. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P T* 2010; 35 (7): 392–415.
50. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2004; 18 (1): 63–7.
51. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003; 63 (19): 2029–50.
52. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (3): 432–41.
53. Greenbill SD, Jones RS. Diverse antiepileptic drugs increase the ratio of background synaptic inhibition to excitation and decrease neuronal excitability in neurones of the rat entorhinal cortex in vitro. *Neuroscience* 2010; 167 (2): 456–74.
54. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 91–103.
55. Hahn CG, Gyulai L, Baldassano CF et al. The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 791–804.
56. Hirschfeld R et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiat* 2003; 64: 53–9.
57. Holmes GL, Frank LM, Sheth RD et al. Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. *Epilepsy Res* 2008; 82 (2–3): 124–32.
58. Jacob S, Nair AB. An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. *Drugs R D* 2016; 16 (4): 303–16.
59. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (11): 1061–75.
60. Jozwiak S, Terczynski A. Open study evaluating lamotrigine efficacy and safety in add-on treatment and consecutive monotherapy in patients with carbamazepine- or valproate-resistant epilepsy. *Seizure* 2000; 9 (7): 486–92.
61. Kaufman KR, Gerner R. Lamotrigine toxicity secondary to sertraline. *Seizure* 1998; 7: 163–5.

62. Kayani S, Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012; 4: 51–63.
63. Ketter TA, Manji HK, Post RM. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (5): 484–95.
64. Kimbrell T. Neuroimaging of response to lamotrigine and gabapentin. *Am Psychiatr Ass Meet* 1998; p. 149–50.
65. Kotler M, Matar M. Lamotrigine in the treatment of resistant bipolar disorder. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 65–7.
66. Kuzniecky R et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine and gabapentin in healthy adults. *Neurology* 2002; 58: 368–72.
67. Langosch JM. Influence of lamotrigine on synaptic transmission, neuronal excitability and LTP in guinea pig hippocampal slices. *Eur Neuropharmacol* 1999; 9 (Suppl. 5): S244.
68. Leach JP, Brodie MJ. Lamotrigine: clinical use in antiepileptic drugs. 4th ed. Raven Press, NY, 1995.
69. Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia* 1986; 27: 490–7.
70. Lee CY, Fu WM, Chen CC et al. Lamotrigine inhibits postsynaptic AMPA receptor and glutamate release in the dentate gyrus. *Epilepsia* 2008; 49: 888–97.
71. Liu YT, Zhang LL, Huang L, Zeng LN. Lamotrigine monotherapy in children with epilepsy: a systematic review. Article in Chinese. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2016; 18 (7): 582–8.
72. Maidment ID. Lamotrigine – an effective mood stabilizer? *Ann Pharmacother* 1999; 33: 864–7.
73. Malt UF, Fladvad T. Lamotrigine in the treatment of mental disorders. Article in Norwegian. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121 (12): 1473–7.
74. Martin R. Cognitive effects of topiramate, gabapentin and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321–7.
75. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit* 1999; 21 (2): 175–81.
76. Meldrum B. Update on the mechanisms of action of antiepileptic drugs. *J Epilepsia* 1996; 37: 4.
77. Mockenbaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7 (6): 803–13; quiz 814–5.
78. Mullens EL. Clinical experience with lamotrigine monotherapy in adults with newly diagnosed epilepsy. *Clin Drug Invest* 1998; 16: 125–33.
79. Ng F, Hallam K, Lucas N, Berk M. The role of lamotrigine in the management of bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3 (4): 463–74.
80. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 210–16.
81. Obrocea G, Dunn R, Frye MA et al. Clinical predictors of response to lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory affective disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 253–60.
82. Pellock JM. Lamotrigine. *J Child Neurol* 1997; 12: S1.
83. Pennell PB, Hovinga CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 227–40.
84. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (4): 351–63.
85. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 246–55.
86. Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet* 2000; 38 (3): 191–204.
87. Phelps P. Lamotrigine Update. Parts 1 and 2. www.psychopharmacologyinstitute.com
88. Poolos NP, Migliore M, Johnston D. Pharmacological upregulation of h-channels reduces the excitability of pyramidal neuron dendrites. *Nat Neurosci* 2002; 5: 767–74.
89. Poza JJ. Management of epilepsy in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3 (6): 723–8.
90. Reid JG, Gitlin MJ, Altschuler LL. Lamotrigine in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (7): 675–84.
91. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P et al. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47: 151–4.
92. Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs* 2000; 60 (1): 23–33.
93. Sagud M, Pivac N, Mustapic M et al. The effect of lamotrigine on platelet serotonin concentration in patients with bipolar depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 197 (4): 683–5.
94. Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56 (5): 448–53.
95. Sharma V, Khan M, Corpse C. Role of lamotrigine in the management of treatment-resistant bipolar II depression: a chart review. *J Affect Dis* 2008; 111 (1): 100–5.
96. Sidhu J, Job S, Singh S et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 191–9.
97. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. Cambridge University Press. 1st Ed. 2009. ISBN 978-0521874984.
98. Sondergaard Kbinchi M, Nielsen KA et al. Lamotrigine therapeutic thresholds. *Seizure* 2008; 17 (5): 391–5.
99. Southam E. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 358: 19–24.
100. Splinter M. Pharmacokinetic properties of new antiepileptic drugs. *J Pharm Practice* 2005; 18: 444–60.
101. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press, 2013.
102. Stefani A, Spadoni F, Siniscalchi A, Bernardi G. Lamotrigine inhibits Ca²⁺ currents in cortical neurons: functional implications. *Eur J Pharmacol* 1996; 307 (1): 113–6.
103. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley IJ et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: A double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999; 40: 601–7.
104. Sunegi A. Mood stabilizers – past, present and future. *Neuropsychopharmacol Hung* 2008; 10: 31–42.
105. Tennis P, John A, Messenheimer R. Preliminary result on frequency of mayor malformation following Lamotrigine monotherapy or polytherapy exposure during pregnancy. *Neurology* 2002, 58 (Suppl. 3).
106. Vajda FJ, Dodd S, Horgan D. Lamotrigine in epilepsy, pregnancy and psychiatry – a drug for all seasons? *J Clin Neurosci* 2013; 20 (1): 13–6.
107. Van de Vrie-Hoekstra NW, De Vries TW, Van den Berg PB et al. Antiepileptic drug utilization in children from 1997–2005 – a study from the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1013–20.
108. Varghese SP, Haith LR, Patton ML et al. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis in three patients treated for bipolar disorder. *Pharmacotherapy* 2006; 26 (5): 699–704.
109. Vieta E, Gunther O, Locklear J et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14 (8): 1029–49.
110. Walden J, Schaerer L, Schloesser S et al. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar Dis* 2000; 2: 336–9.
111. Weisler RH, Calabrese JR, Bowden CL et al. Discovery and development of lamotrigine for bipolar disorder: a story of serendipity, clinical observations, risk taking, and persistence. *J Affect Dis* 2008; 108 (1–2): 1–9.
112. Yasumoto S, Shimizu M, Sato K et al. Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children: a multi-cent-

- ter, uncontrolled, open-label study. *Brain Dev* 2016; 38 (4): 407–13.
113. Yatham LN. Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl. 10): 28–35.
114. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 2000; 55 (5 Suppl. 1): 21–31.
115. Zheng C, Yang K, Liu Q et al. The anticonvulsive drug lamotrigine blocks neuronal $\{\alpha\}4\{\beta\}2$ nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335: 401–8.
116. Zona C, Tancredi V, Longone P et al. Neocortical potassium currents are enhanced by the antiepileptic drug lamotrigine. *Epilepsia* 2002; 43: 685–90.

Сведения об авторах

Беккер Роман Александрович – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве

Быков Юрий Витальевич – ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: yubykov@gmail.com

Данный обзор подготовлен по материалам 25-го Конгресса Европейской психиатрической ассоциации (апрель 2017 г., Флоренция, Италия) участниками проекта «Восточноевропейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании "Сервьё"» специально для психиатрических журналов Зоны 10 ВПА (East European Educational WPA-Servier Academy – «EEE WPA-Servier Academy»)

Анализ потребности в поддерживающей терапии у больных с тяжелыми психическими расстройствами, находящихся в ремиссии

Д.Исмаилова✉

Центр психического здоровья Минздрава Азербайджанской республики. AZ1154, Азербайджан, Баку, Наримановский р-н, ул. И.Хидаятзаде №4

✉ismayilova.d@gmail.com

Настоящая публикация представляет собой обзор материалов 25-го Конгресса Европейской психиатрической ассоциации (1–4 апреля 2017 г., Флоренция, Италия), касающихся целесообразности длительного приема антипсихотических препаратов. Дебаты проводились профессорами S.Priebe и S.Leucht. Первый докладчик, указывая на возможность прекращения приема антипсихотиков в период ремиссии, отметил такие факторы, как риск побочных явлений, уменьшение объема мозга, высокий риск внезапной смерти, а также низкое социальное функционирование в долгосрочной перспективе. Его оппонент, подчеркивая необходимость длительного применения антипсихотиков, назвал такие аргументы, как улучшение исхода болезни и качество жизни, указывая на хроническое течение тяжелых психических расстройств. Он также отметил, что нет существенных доказательств факторов риска при использовании стандартных доз препаратов. Однако точка в дебатах поставлена не была, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: антипсихотические препараты, потребности, шизофрения, ремиссия.

Для цитирования: Исмаилова Д. Анализ потребности в поддерживающей терапии у больных с тяжелыми психическими расстройствами, находящихся в ремиссии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (2): 51–54.

Analysis of the need for maintenance therapy in patients with severe psychiatric disorders in remission

D.Ismailova✉

National Mental Health Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan. AZ1154, Azerbaijan, Baku, Narimanovskii r-n, ul. I.Khidaiatzade №4

✉ismayilova.d@gmail.com

This publication is an overview of the materials presented at the 25th EPA Congress (1–4 April, 2017 Florence, Italy) and related to a necessity of long-term antipsychotic treatment in remission. The debates were conducted by professors Priebe and Leucht. The first speaker pointed out a possibility to discontinue medication in remission focusing on the factors such as side effects, reduction of brain volume, high risk of sudden death and lower social functioning in long term. His opponent argued the necessity of antipsychotic medication emphasized chronicity of severe mental illness, improvement of long term outcomes and little evidence about risk factors associated with standard dosages of antipsychotics. Ultimately the issue remains to be open and further researches are required.

Key words: antipsychotic drugs, needs, schizophrenia, remission.

For citation: Ismailova D. Analysis of the need for maintenance therapy in patients with severe psychiatric disorders in remission. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (2): 51–54.

Введение

В настоящее время получено достаточно много данных о том, что тяжелые симптомы шизофрении, такие как галлюцинации, бред и нарушения поведения, успешно лечатся антипсихотическими препаратами. Современные антипсихотические препараты доказали эффективность и безопасность, позволяющую больным достичь длительной ремиссии и улучшить показатели качества жизни. Тем не менее вопрос о долгосрочном применении антипсихотических препаратов продолжает оставаться актуальным. Многие исследователи считают, что эти препараты не всегда оправдывают ожидания пациентов и их близких, поскольку полное возвращение к благополучной и продуктивной жизни для многих людей, страдающих тяжелым психическим расстройством, остается проблематичным.

Для большинства пациентов постоянный прием лекарств становится тягостным бременем как в материальном, так и в эмоциональном плане, тогда как прекращение

антипсихотического лечения может иметь катастрофические последствия. К сожалению, устранение так называемых позитивных симптомов может быть необходимым, но недостаточным для возвращения пациентов к нормальному функционированию. Даже самые современные антипсихотические препараты демонстрируют низкую эффективность в лечении дефицитарных симптомов, что препятствует продуктивной жизни.

Сегодня одной из важных проблем в клинической практике является целесообразность длительного приема антипсихотиков при устойчивой ремиссии. Именно этот вопрос активно обсуждался в ходе дебатов 25-го Европейского конгресса психиатров. Профессор S.Priebe (Queen Mary, University of London) говорил о том, что врачам стоит начать разговор о возможном прекращении лечения при длительной ремиссии после первого эпизода шизофрении. Он защищал идею возможности прекращения приема нейрорептиков в случае долгосрочного улучшения состояния пациента, учитывая следующие критерии:

- а) индивидуальные предпочтения;
- б) длительность психопатологических симптомов;
- в) наследственные и социальные факторы;
- г) факторы риска, включая суицидальное поведение.

По его мнению, учет этих факторов необходим для принятия верного решения об отмене антипсихотических препаратов.

В качестве доказательства S.Priebe представил результаты крупного когортного исследования M.Narrow и соавт. (2012 г.), которое длилось более 20 лет, в нем сравнивали 2 группы пациентов: участники 1-й принимали поддерживающую терапию антипсихотическими препаратами, а 2-й – прекратили лечение после наступления ремиссии. В течение 20 лет 139 молодых людей, страдающих шизофренией и аффективными расстройствами, 6 раз прошли полное обследование с помощью надежных и достоверных диагностических инструментов для оценки основных симптомов болезни, психосоциального функционирования, социодемографических показателей, определение личностных характеристик, поведенческих тенденций, а также оценки нейрокогнитивных функций. Результаты показали, что при сравнении этих групп по частоте психотических эпизодов и показателям выздоровления у 70% пациентов, которые продолжали прием нейролептиков, наблюдались рецидивы, тогда как во 2-й группе частота рецидивов была значительно меньше. Также группа, в которой участники не принимали антипсихотических препаратов, показала гораздо лучшие результаты по показателям выздоровления в течение первых 10–15 лет. Другим важным результатом исследования было то, что вне зависимости от рекомендации специалиста 30–40% пациентов с тяжелыми психическими расстройствами самостоятельно принимают решение прекратить прием лекарств спустя 4 года лечения [1, 2].

Другое крупное проспективное исследование, проведенное в Нидерландах L.Wunderink и соавт., целью которого было сравнение показателей выздоровления у пациентов, прекративших прием лекарств после 6-месячной ремиссии, с теми, кто продолжал получать лечение, показало, что при наблюдении больных шизофренией в течение 18 мес 22% пациентов окончательно прекращают прием антипсихотиков, 46% продолжают принимать лекарства на протяжении всего периода наблюдения, а остальные 32% принимают нейролептики время от времени. Исследование также выявило, что риск рецидивов в 2 раза выше в группе, которая приостановила лечение (43%), чем в группе, продолжавшей поддерживающую терапию (21%). Разницы в социальном функционировании не было выявлено, однако у 40% больных, прекративших прием поддерживающей терапии, наблюдалось значительное улучшение показателя работоспособности и занятости [6, 16].

В настоящее время при поддержке Национального института психического здоровья (США) был осуществлен проект под названием «Восстановление после первого эпизода шизофрении» (RAISE). Важными звеньями этого проекта являются поддерживающая терапия низкими дозами препаратов, вовлечение семьи в лечебный процесс, включая семейную психоэдукацию, функциональное восстановление и интеграция пациентов в общество, а также другие вмешательства, такие как психосоциальная реабилитация. Таким образом, психофармакотерапия не должна рассматриваться как единственно возможное лечение психических расстройств. Следует отметить важность составления индивидуального плана терапии, учитывающего потребности пациентов и их близких, а также многократно доказанные возможности когнитивно-поведенческой психотерапии в комплексном лечении шизофрении [17].

Очевидно, что многие пациенты должны постоянно находиться на лечении, чтобы избежать рецидивов. В то же

время нельзя отрицать факт того, что часть пациентов могут оставаться в длительной ремиссии и без приема антипсихотиков. В конечном итоге решение о приостановлении приема антипсихотиков следует принимать, взвесив все риски и потенциальную выгоду для пациентов и их семей, т.е. это решение должно приниматься на основе консенсуса с пациентом, его близкими и лечащим врачом.

По данным Европейского исследования первого эпизода при шизофрении (EUFEST) из 325 пациентов, включенных в исследование, 15,7% больных прекратили прием антипсихотических препаратов в ходе анализа. В результате исследования были выявлены клинические и социально-демографические предикторы отмены приема антипсихотических препаратов. Оказалось, что регион, в котором проживает пациент, и клинические факторы ассоциируются с целесообразностью прекращения лечения. Благоприятный прогноз и социальная интеграция пациентов также являются предикторами успешного прекращения терапии. Вместе с тем прекращение ее несет в себе риск ухудшения состояния: так, если в течение всего периода исследования 80,6% пациентов находились в ремиссии, то при повторном обследовании через 12 мес число больных, оставшихся в стабильном состоянии, снизилось до 37,2% [18].

Важным аспектом для решения вопроса о приостановке лечения являются побочные действия нейролептиков, которые зависят как от механизма действия самого препарата, так и от индивидуальных особенностей пациента. В своем докладе S.Priebe сделал акцент на титрации доз антипсихотиков, в частности при уменьшении дозы могут возникнуть эмоциональное возбуждение, гиперактивность, усиление продуктивной симптоматики, а при увеличении следует опасаться увеличения массы тела, повышения содержания сахара в крови, появления экстрапирамидных симптомов. Высокие дозы также увеличивают риск других соматических заболеваний у пациентов с шизофренией.

Еще одна проблема связана с изучением влияния антипсихотических препаратов на мозг человека. Многочисленные исследования выявили корреляцию между влиянием антипсихотиков и сокращением объема определенных отделов мозга. Этот факт указывает на то, что длительный прием антипсихотических препаратов может приводить к потере нейронов головного мозга [7–9].

Другим опасным исходом терапии антипсихотиками является внезапная смерть. Согласно исследованию Murray-Thomas и соавт., где сравнивались причины смерти среди больных, длительное время принимавших антипсихотические препараты, и пациентов, прекративших прием в состоянии ремиссии, относительный риск любой причины смерти (исключая суицид) составлял 1,75. При этом относительный риск внезапной остановки сердца у пациентов, продолжавших прием антипсихотиков, был в 5,76 раза выше, чем у больных, прекративших лечение. Это обстоятельство заставляет по-иному взглянуть на последствия длительного лечения антипсихотическими препаратами.

В заключение своего выступления S.Priebe приходит к выводу о том, что прием антипсихотических препаратов ассоциируется со следующими аспектами:

- 1) вероятностью уменьшения рецидивов в ближайшей перспективе;
- 2) возможностью низкого социального функционирования в длительной перспективе;
- 3) увеличением побочных эффектов;
- 4) риском уменьшения объема мозга;
- 5) опасностью смертельного исхода.

По мнению докладчика, существующие протоколы по лечению шизофрении (NICE, 2014) не учитывают указанные проблемы, поэтому они рассматривают длительный

прием антипсихотиков как желательный, хотя также подчеркивается необходимость дальнейших исследований в этом направлении. Таким образом, следует признать справедливость позиции S.Priebe об отсутствии универсального решения для всех пациентов и необходимости учитывать продолжительность болезни, количество рецидивов, индивидуальные предпочтения пациента, оценку риска и выгоды.

На вопрос аудитории, следует ли прекращать прием антипсихотиков, докладчик ответил: «Хотим мы того или нет, но пациенты в какой-то момент жизни сами решают прекратить прием лекарств». По его мнению, нет существенных доказательств того, что длительный прием антипсихотиков (больше 10 лет) оказывает позитивное влияние на пациента. Он также указал, что с этической точки зрения выносить вердикт о том, что больной обязан принимать препараты на протяжении всей своей жизни, считает неправильным, учитывая недостаточное количество доказательств обратного.

Самым трудными вопросами, которые не нашли ответов во время дебатов, были: «Стоит ли врачу первым начинать разговор об остановке антипсихотических препаратов?» и «Какой совет дать пациентам, которые решают прекратить прием нейролептиков?»

Оппонентом S.Priebe был известный немецкий ученый из Технологического университета Мюнхена профессор S.Leucht. Свое выступление он начал с того, что, согласно данным метаанализа, проведенного на основе 50 серьезных когортных исследований, только 13,5% пациентов, страдавших шизофренией, обнаруживают выздоровление в долгосрочной перспективе [10]. В этой связи длительное лечение для остальных представляется целесообразным.

Говоря о повышенном риске смерти при приеме антипсихотиков, S.Leucht приводит в пример исследование, проведенное шведскими психиатрами, которое имело целью разрушить миф о фатальных последствиях терапии нейролептиками. В этой работе кумулятивное антипсихотическое воздействие было представлено в форме U-образной кривой, где самый высокий риск смерти был обнаружен у пациентов, которые не принимали антипсихотических препаратов (отношение рисков 6,3; 95% доверительный интервал 5,5–7,3). Эти результаты содержат доказательства, что как общая смертность, так и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при шизофрении обусловлены другими факторами, а не антипсихотической терапией, проводимой в адекватных дозах [11]. Докладчик ссылается и на другое 14-летнее когортное исследование, проведенное в Китае, целью которого было сравнить конечные результаты у пациентов с шизофренией, получавших и не получавших поддерживающее лечение. Исследование показало, что в группе пациентов, которые не принимали лечение, показатели смертности были в 2 раза выше. Разница также наблюдалась в наличии устойчивой ремиссии, которая отмечалась у 34,1% пациентов в группе, получавшей лечение, тогда как у больных без терапии ремиссия выявлялась в 16,4% случаев [12].

В своем собственном метааналитическом исследовании S.Leucht рассматривал 65 исследований с общим числом пациентов 6493, в которых сравнивали антипсихотики и плацебо в плане развития рецидивов. Данные метаанализа установили, что больные, принимавшие антипсихотические препараты, за год обнаруживали повторные эпизоды болезни в 27% случаев, тогда как среди пациентов, не принимавших поддерживающую терапию, рецидивы отмечались в 64% случаев [13].

В другой своей работе докладчик сравнивал эффективность 48 лекарственных препаратов, используемых для лечения 20 соматических болезней, с 16 препаратами, применяемыми в лечении психических расстройств. Ме-

таанализ, включавший 94 исследования, показал, что эффективность психотропных препаратов является очень высокой по сравнению со многими лекарственными средствами, используемыми в соматической медицине [14].

Профессор S.Leucht также затронул проблему, касающуюся потери объема мозга при длительном приеме нейролептиков, сказав, что это происходит исключительно в случаях назначения высоких лекарственных доз [8], тогда как при адекватном и рациональном использовании антипсихотических препаратов структура мозга не изменяется. В то же время не стоит назначать слишком низкие дозы антипсихотиков, которые ассоциируются с высокой частотой рецидивов. В исследовании N.Andreasen и соавт. была выявлена положительная корреляция между уровнем потери нейронов и длительностью эпизода, тогда как частота эпизодов не влияет на объем головного мозга [15].

Возвращаясь к результатам работы L.Wanderink, докладчик отметил, что только малая часть пациентов (до 20%) могут с успехом прекратить прием антипсихотических препаратов после первого эпизода болезни [6]. Говоря о проблеме несоблюдения режима приема антипсихотических препаратов при лечении шизофрении, S.Leucht остановился на ее клинических и экономических аспектах, подчеркнув, что многие авторы советуют переводить пациентов с оральных на пролонгированные антипсихотические препараты [3]. Кроме того, риск рецидива связан не только с прекращением или уменьшением дозы препарата, но и с влиянием таких факторов, как длительность периода болезни, наследственность, плохое преморбидное функционирование и пр.

По мнению S.Leucht важно рассматривать следующие положения:

1. Шизофрения – это чаще всего хроническое заболевание, только 13,5% пациентов восстанавливаются.
2. Существует огромное количество доказательств того, что антипсихотические препараты улучшают исход болезни и качество жизни, при этом имеется очень мало доказательств обратного.
3. Наличие связи между высоким приемом препаратов и уменьшением объема мозга остается неясным.
4. Рекомендуется избегать чрезмерно высоких доз антипсихотиков и полифармакотерапии.

В заключение своего выступления S.Leucht сказал, что после 50 лет борьбы за соблюдение пациентами терапевтического режима рекомендация прекратить прием поддерживающей терапии представляется иррациональной. Кроме того, согласно протоколам NICE, через год после целенаправленного непрерывного лечения поддерживающая терапия низкими дозами препарата считается эффективной и должна оставаться предпочтительным вариантом лечения [4]. Клинические исследования, затрагивающие указанные проблемы, успешно продолжаются, и, по мнению докладчика, вносить изменения в клинические протоколы по шизофрении нет необходимости.

Литература/References

1. Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychol Med* 2014; 44 (14): 3007–16. DOI: 0.1017/S0033291714000610
2. Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychol Med* 2012; 42 (10): 2145–55. DOI: 10.1017/S0033291712000220
3. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S et al. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (5): 654–61.

4. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy: Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2013. [Epub ahead of print] PMID: 23824214.
5. Morrison AP, Hutton P, Wardle M et al. Cognitive therapy for people with a schizophrenia spectrum diagnosis not taking antipsychotic medication: an exploratory trial. *Psychol Med* 2012; 42 (5): 1049–56. DOI: 10.1017/S0033291711001899
6. Landolt K, Rössler W, Ajdacic-Gross V et al; EUFEST Study Group. Predictors of discontinuation of antipsychotic medication and subsequent outcomes in the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST).
7. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C et al; HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (4): 361–70.
8. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68 (2): 128–37. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.199
9. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS et al. Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PLoS One* 2014; 9 (7): e101689. DOI: 10.1371/journal.pone.0101689
10. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39 (6): 1296–306. DOI: 10.1093/schbul/sbs130
11. Törnainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; 41 (3): 656–63. DOI: 10.1093/schbul/sbu164
12. Ran MS, Weng X, Chan CL et al. Different outcomes of never-treated and treated patients with schizophrenia: 14-year follow-up study in rural China. *Br J Psychiatry* 2015; 207 (6): 495–500. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.157685
13. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379 (9831): 2063–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60239-6
14. Leucht S, Hierl S, Kissling W et al. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012; 200 (2): 97–106. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.096594
15. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013; 170 (6): 609–15. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12050674
16. Ascher-Svanum H, Peng X, Faries D et al. Treatment patterns and clinical characteristics prior to initiating depot typical antipsychotics for nonadherent schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 46. DOI: 10.1186/1471-244X-9-46
17. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A et al. Beyond clinical remission in first episode psychosis: thoughts on antipsychotic maintenance vs. guided discontinuation in the functional recovery era. *CNS Drugs* 2016; 30 (5): 357–68. DOI: 10.1007/s40263-016-0331-x
18. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W et al; German Study Group on First-Episode Schizophrenia. Relapse prevention in first-episode schizophrenia – maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 (2): 205–18. DOI: 10.4088/JCP.09m05459yel
19. *Schizophr Res* 2016; 172 (1–3): 145–51. DOI: 10.1016/j.schres.2016.01.046

Сведения об авторе

Исмаилова Д.О. – врач-психиатр, Национальный центр психического здоровья, Баку, Азербайджан. E-mail: ismaylova.d@gmail.com

Данный обзор подготовлен по материалам 25-го Конгресса Европейской психиатрической ассоциации (апрель 2017 г., Флоренция) участниками проекта «Восточноевропейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании "Сервье"» специально для психиатрических журналов Зоны 10 ВПА (East European Educational WPA – Servier Academy – «EEE WPA-Servier Academy»).

Депрессивные расстройства как следствие аллостатической нагрузки

В.Ю.Федченко

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии» НАМН Украины. 61068, Украина, Харьков, ул. Академика Павлова, д. 46
vfedchenko83@ukr.net

В статье изложены материалы, посвященные рассмотрению иммунометаболических коррелятов депрессивных расстройств, в частности инсулинорезистентности, с позиции аллостаза, которые были представлены на 25-м Европейском Конгрессе психиатров в г. Флоренция (Италия), 1–4 апреля 2017 г.

Ключевые слова: депрессия, аллостаз, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Федченко В.Ю. Депрессивные расстройства как следствие аллостатической нагрузки. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (1): 55–58.

Depressive disorders as a consequence of the allostatic load

V.Yu.Fedchenko

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Science of Ukraine. 61068, Ukraine, Kharkov, ul. Akademika Pavlova, d. 46
vfedchenko83@ukr.net

The article contains materials devoted to the consideration of immunometabolic correlates of depressive disorders, in particular insulin resistance, from the position of allostasis, which were presented at the 25th European Congress of Psychiatrists in Florence (Italy), 1–4 April 2017.

Key words: depression, allostasis, insulin resistance.

For citation: Fedchenko V.Yu. Depressive disorders as a consequence of the allostatic load. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (1): 55–58.

В статье изложены материалы, посвященные рассмотрению иммунометаболических коррелятов депрессивных расстройств, в частности инсулинорезистентности (ИР), с позиции аллостаза, которые были представлены на 25-м Европейском конгрессе психиатров во Флоренции (Италия) 1–4 апреля 2017 г.

Депрессия является самым распространенным психическим расстройством во всем мире. Бремя депрессивных расстройств выходит за рамки функционирования и качества жизни и распространяется на соматическое здоровье. В своем докладе «Депрессия и ее последствия: аллостатическая нагрузка в качестве связующего звена» в рамках семинара «Аллостаз: инсулин и головной мозг. Последствия для моделирования болезни и терапии в психиатрии» В.Penninx (Нидерланды) было показано, что депрессия впоследствии повышает риск развития, например, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, сахарного диабета (СД) и ожирения. Эти соматические последствия могут быть частично вызваны метаболическими, иммуновоспалительными, вегетативными нарушениями и дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГПНС), которые, как полагают, чаще встречаются у пациентов с депрессией. Доказательства, связывающие депрессию с метаболическим синдромом, указывают на то, что депрессивные расстройства чаще коррелируют с такими его компонентами, как абдоминальное ожирение и дислипидемия [1].

В.Penninx привела доказательства связи между депрессией и началом многих неблагоприятных соматических последствий для организма. В дополнение к снижению качества жизни различные физиологические процессы, связанные со стрессом, вероятно, вносят вклад в неблагопри-

ятные соматические последствия психических расстройств, в частности депрессивных. При этом маловероятно, чтобы инициирующие этот процесс биологические системы были крайне специфическими. На самом деле в патологический процесс вовлекаются множественные дисрегуляции стресс-систем, включая иммунную, ГПНС и вегетативную нервную систему, а также различные общие протекционные или метаболические пути. Концепция аллостатической нагрузки подчеркивает наличие мультисистемной физиологической дисрегуляции.

Гетерогенность депрессии в современной классификации остается предметом обсуждения, несмотря на предыдущие попытки эмпирически разделить депрессивные расстройства. В.Penninx представила результаты исследования депрессии и тревоги в Нидерландах (NESDA), направленного на выявление подтипов депрессии внутри большой когорты пациентов с депрессивными расстройствами [2].

В ходе обследования 818 лиц с диагнозом текущего депрессивного расстройства по DSM-IV (с учетом клинико-психопатологических, демографических и психосоциальных характеристик) были выявлены три подтипа депрессии: тяжелый меланхолический (распространенность – 46,3%), тяжелый атипичный (распространенность – 24,6%) и подтип средней степени тяжести (распространенность – 29,1%). Оба тяжелых подтипа характеризовались более выраженными невротизмом (меланхолический – отношение шансов – ОШ 1,05; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,10, атипичный ОШ 1,07; 95% ДИ 1,03–1,12), нетрудоспособностью (меланхолический ОШ 1,07; 95% ДИ 1,04–1,09, атипичный ОШ 1,06; 95% ДИ 1,04–1,07) и меньшей экстраверсией (меланхолический

Различия между «типичной» и «атипичной» депрессией		
	«Типичная» депрессия	«Атипичная» депрессия
Симптоматика	Снижение аппетита/массы тела, бессонница	Повышенный аппетит/масса тела, гиперсомния
Корреляты	Курение, негативные жизненные события, детская травма	Женский пол, более раннее начало
Течение	Более стойкие тревога и суицидальность	Стойкий плохой метаболический профиль
Патофизиология	Гиперактивность ГГНС-оси (повышенный кортизол)	Иммуновоспалительная метаболическая дисрегуляция (резистентность к лептину)
Генетическая основа	Перекрест с «генами психиатрии» (например, шизофрении)	Перекрест с генами ожирения и метаболической дисрегуляции

ОШ 0,95; 95% ДИ 0,92–0,99, атипичный ОШ 0,95, 95% ДИ 0,92–0,99), чем подтип средней степени тяжести. Сравнение меланхолического подтипа с атипичным показало, что среди респондентов меланхолического подтипа зарегистрировано больше курящих лиц (атипичный ОШ 0,57; 95% ДИ 0,39–0,84) и большее количество детских травм (атипичный ОШ 0,86; 95% ДИ 0,74–1,00), а среди респондентов атипичного типа преобладали женщины (атипичный ОШ 1,52; 95% ДИ 0,99–2,32), более высокий индекс массы тела (атипичный ОШ 1,13; 95% ДИ 1,09–1,17) и чаще наблюдался метаболический синдром (атипичный ОШ 2,17; 95% ДИ 1,38–3,42).

Таким образом, важными отличительными признаками между подтипами оказались как тяжесть депрессивной симптоматики, так и ее характер (меланхолический или атипичный). Наличие более выраженных соматических симптомов и метаболического синдрома при атипичном подтипе предполагает участие в его патогенезе метаболического компонента (см. таблицу).

Следовательно, логичным будет предположение о различии подходов к терапии «типичной» (стандартные антидепрессанты или когнитивная терапия) и «атипичной» (добавление противовоспалительных средств и коррекции образа жизни) депрессии. Таким образом, иммунометаболические нарушения при депрессивных расстройствах требуют специального лечения. Среди доступных методов предложены следующие:

- (дополнительные) противовоспалительные препараты;
- альтернативные вмешательства, например, терапия бегом [по результатам 16-недельного лечения (терапия бегом против антидепрессантов) для изучения изменения настроения, физических и биологических показателей у 200 лиц с депрессией];
- пищевая коррекция [по результатам двух стратегий питания (изменение поведения в зависимости от пищи и добавления пищевых добавок) для улучшения настроения у 1 тыс. граждан Европейского союза с избыточной массой тела].

Примерно полтора десятилетия назад научный сотрудник Стэнфордского университета, доктор медицины N.Rasgon выдвинула смелую для того времени гипотезу: резистентность к инсулину, по ее мнению, является недостающим звеном между расстройствами настроения и деменцией. В последние годы эта гипотеза была подтверждена результатами многочисленных экспериментальных исследований, которые связывают не только СД типа 2, но и депрессию и болезнь Альцгеймера с ИР [3].

N.Sartorius (Швейцария) в рамках доклада «Коморбидность депрессии и диабета» представил результаты многоцентрового международного совместного исследования (International Prevalence and treatment of diabetes and depression study – INTERPRET-DD), в котором изучалась частота депрессивных расстройств у лиц, страдающих СД типа 2. Исследование проводилось в 14 странах – 5 в Азии (Бангладеш, Китай, Индия, Пакистан и Таиланд), 2 в Африке (Кения и Уганда), 2 в Латинской Америке (Аргентина и Мексика) и 5 в Европе (Германия, Польша, Россия, Сербия и Украина). Исследование показало, что депрессивные расстройства и подпороговая депрессия часто наблю-

даются у лиц с СД: у 1/10 из почти 3 тыс. обследованных пациентов зарегистрирована большая депрессия и еще у 15% – подпороговые депрессивные расстройства. Депрессия редко распознавалась врачами, специализирующимися на СД, и даже в немногих случаях правильного диагностирования пациенты не получали адекватной терапии депрессивных расстройств [4].

В своем докладе «3D дилемма 21-го столетия» N.Rasgon (США) представила последствия ИР для центральной нервной системы (ЦНС) и развития депрессивной симптоматики, среди которых можно выделить:

- сокращение транспорта инсулина в головной мозг;
- депривация глюкозы в ЦНС приводит к нарушению функции мозга (депрессии, снижению познавательной способности, негативному влиянию на поведение, что отображается на качестве гликемического контроля);
- высокая распространенность депрессии у пациентов с первичной ИР (общие патофизиологические характеристики, двунаправленные связи между ЦНС и эндокринным гомеостазом);
- недиабетические пациенты с большой депрессией часто имеют ИР даже после ремиссии депрессивной симптоматики (биомаркеры, указывающие на ИР);
- ИР обычно нарастает с возрастом (нормальное и патологическое старение мозга со временем уменьшает способность распознавать специфическое негативное влияние ИР на когнитивные функции) [5–7].

Выводы из имеющихся исследований свидетельствуют о положительных корреляциях между ИР и депрессивной симптоматикой. При этом резистентность к инсулину повышается по мере возрастания тяжести депрессии. Более углубленное понимание этиологии ИР при депрессивных расстройствах могло бы стать новым вектором в их терапии. Учитывая связь ИР с рядом стрессовых факторов, была рассмотрена концепция аллостаза [8–15].

В свое время Г.Селье признал парадокс, что физиологические системы, активируемые стрессом, могут не только защищать и восстанавливать, но и наносить вред организму. Что связывает эти, казалось бы, противоречивые роли? Как стресс влияет на патогенез заболевания, и чем объяснить различия в уязвимости к стрессовым расстройствам у людей с похожим жизненным опытом? Эти и многие другие вопросы по-прежнему бросают вызов исследователям.

Стрессовый опыт включает в себя значимые жизненные события, травмы и злоупотребления, иногда связан с семейной обстановкой, профессиональной средой или окружением. Острый стресс (в понимании «борьба или бегство» или значимые жизненные события) и хронический стресс (совокупная нагрузка от незначительных повседневных стрессов) могут иметь долгосрочные последствия. Последствия хронического стресса могут усугубляться высококалорийной диетой, а также употреблением табака и алкоголя и снижаться при умеренных физических нагрузках.

Под аллостатической нагрузкой В.МсЕвен (США) подразумевает долгосрочный эффект физиологического ответа на стресс. Аллостаз – способность достичь стабильности через изменение – имеет решающее значение для выживания. Путем аллостаза вегетативная нервная, ГГНС, сер-

Рис. 1. Аллостаз и аллостатическая нагрузка.



Рис. 2. Связь между депрессией и заболеваниями обмена веществ.



дечно-сосудистая, метаболическая и иммунная система защищают организм, реагируя на внутренние и внешние стрессы. Аллостатическая нагрузка при этом приводит к преждевременному изнашиванию организма, обусловленному хронической гиперактивностью или недостаточной активностью аллостатических систем.

Восприятие стресса зависит от личного опыта, генетических факторов и моделей поведения. Когда мозг реагирует на стресс, инициируются физиологические и поведенческие реакции, приводящие к аллостазу и адаптации. Со временем аллостатическая нагрузка может накапливаться, а чрезмерное воздействие медиаторов нервной, эндокринной и иммунной стресс-систем может оказывать неблагоприятное воздействие на различные системы органов, приводя к развитию патологических изменений: зависимо (аддиктивного) поведения, тревожных, депрессивных расстройств, а также болезней сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, эндокринной, иммунной системы (рис. 1).

R.McIntyre (Канада) в своем докладе «Метаболические мишени и нарушения головного мозга: концептуальная основа и новые терапевтические цели» продемонстрировал связь между депрессивными расстройствами и заболеваниями обмена веществ путем суммирования недавних открытий относительно потенциальной зависимости между сиртуинами (SIRT) и депрессией, вызванной метаболическими нарушениями [16, 17]. Как известно, депрессия связана с различными процессами в головном мозге, такими как нейровоспаление, синаптическая дисфункция и когнитивный дефицит. Недавние исследования показали, что депрессия формируется при различных метаболических изменениях, приводящих к метаболическому синдрому. Сиртуины представляют собой NAD⁺ (никотинамидадениндинуклеотид)-зависимые гистондеацетилазы класса III, которые регулируют различные биологические механизмы, такие как долголетие, геномная стабильность и воспаление. Модуляция активности сиртуинов была подчеркнута как перспективный подход к регрессу нейродегенеративных процессов.

В последнее время повышенный уровень метаболических факторов, включая кровяное давление, холестерин, С-реактивный белок, приводящий к СД типа 2 или ожирению, рассматривается в качестве высокого риска развития депрессивных симптомов. Повышенный уровень глюкозы и резистентность к инсулину при СД типа 2 усугубляют прогрессирующую дисфункциональность головного мозга. Гипергликемия вызывает нарушение регуляции ГНС и моноаминергической системы. При этом отмечено, что коморбидность ожирения и депрессии – достаточно частое явление в общей популяции. Согласно ранее опубликованным доказательствам сиртуин-1 (SIRT-1) тесно связан с нейропатогенезом, вызванным СД типа 2 и ожирением. Сообщается, что сиртуин-1 играет главную роль в метаболизме глюкозы и активации клеточной сигнализации инсулина. Было продемонстрировано, что регуляция метаболизма глюкозы подавляет развитие возрастных заболеваний, таких как СД типа 2 и сердечно-сосудистые заболевания, и особенно связана с активностью AMPK (5'аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы) и ассоциированным с биосинтетической активностью NAD⁺ сиртуином-1, а также сиртуином-6 (SIRT-6), связанным с регуляцией опосредованной инсулином клеточной сигнализации. В то же время сиртуины улучшают секрецию инсулина и гомеостаз глюкозы посредством увеличения уровней NAD⁺. Кроме того, в нейронах сигнализация сиртуина-1 модулирует активность активируемого пролифераторами пероксисом рецептора γ коактиватора-1 (PGC-1 α) и последующую митохондриальную дисфункцию. Отмечено также, что сиртуин-2 (SIRT-2) является мишенью для диабета. В целом сиртуины связаны с метаболическими заболеваниями, включая СД типа 2 и ожирение, и влияют на нейропатогенез, вызванный этими расстройствами. В совокупности сиртуины участвуют в развитии депрессивных симптомов, вызванных метаболическими заболеваниями (рис. 2). Учитывая нейропротективные эффекты, включая противовоспалительный эффект, регуляцию продукции нейротрансмиттеров и снижение синаптической дисфункции, сиртуины могут стать решающей мишенью для облегчения депрессивной симптоматики путем метаболических изменений.

Таким образом, приведенный обзор позволяет заключить, что депрессивные расстройства сопровождаются множеством дисрегуляций в биологических стресс-системах, метаболическими дисрегуляциями и клеточным старением, что указывает на повышенную аллостатическую нагрузку. В свою очередь, повышенная аллостатическая нагрузка соотносится с процессами в головном мозге, а также со множеством соматических состояний. При этом специфические процессы аллостатической нагрузки могут предоставить возможности для персонализированных стратегий терапии депрессивных расстройств.

Литература/References

1. <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-129/>
2. Femke L et al. Identifying Depressive Subtypes in a Large Cohort Study: Results From the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (12): 1582–9.
3. <http://scopeblogstanford.edu/2016/10/04/insulin-resistance-is-key-step-toward-the-3ds-diabetes-depression-and-dementia/>
4. Lloyd CE, Sartorius N, Cimino LC et al. The INTERPRET-DD study of diabetes and depression: a protocol. *Diabetic Med* 2015; 32: 925–34.
5. Rasgon NL, Kenna HA. Insulin resistance in depressive disorders and Alzheimer's disease: revisiting the missing link hypothesis. *Neurobiol Aging* 2005; 1: 103–7.
6. Rasgon NL, Kenna HA, Williams KE et al. Rosiglitazone add-on in treatment of depressed patients with insulin resistance: a pilot study. *Scientific World J* 2010; 10: 321–8.

7. Rasgon N, Jarvik GP, Jarvik L. Affective disorders and Alzheimer disease: a missing-link hypothesis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 444–5.
8. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New Engl J Med* 1998; 338 (3): 171–9.
9. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dial. Clin Neurosci: Stress* 2006; 8: 367–81.
10. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1186: 190–222.
11. McEwen BS. Stress, sex, and neural adaptation to a changing environment: mechanisms of neuronal remodeling. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1204: E38–59.
12. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and Allostasis-Induced Brain Plasticity. *Annu Rev Med* 2011; 62: 431–45.
13. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology* 2012; 62 (1): 3–12.
14. McEwen BS, Morrison JH. The Brain on Stress: Vulnerability and Plasticity of the Prefrontal Cortex: Over the Life Course. *Neuron* 2013; 79 (1): 16–29.
15. McEwen BS, Gray JD, Nasca C. Recognizing resilience: Learning from the effects of stress on the brain. *Neurobiol Stress* 2015; 1: 1–11.
16. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ et al. Should depressive syndromes be reclassified as “metabolic syndrome type II”? *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19: 257–64.
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814520/>

Сведения об авторе

Федченко Виктория Юрьевна – ст. науч. сотр. ГУ ИНПН НАМН Украины. E-mail: vfedchenko83@ukr.net



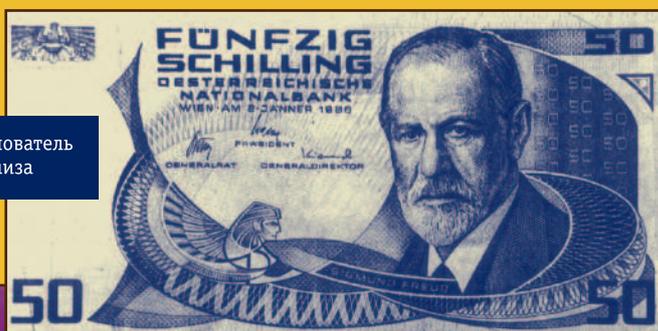
Психиатрия и психотерапия

Журнал имени

П.Б.ГАННУШКИНА

Время – деньги

Зигмунд Фрейд – основатель
теории психоанализа



Огюст Анри Форель – создатель
психологической картины мозга
человека



Benjamin Rush



Бенджамин Раш – автор первых
американских трудов в области
психиатрии

Юлиус Вагнер фон Яурегг –
лауреат Нобелевской премии,
предложивший маляротерапию
как средство лечения
прогрессивного паралича



Всё о психиатрии
на сайте: www.con-med.ru



CONSIQIUM MEDICUM

Личный кабинет

ЖУРНАЛЫ

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

МЕРОПРИЯТИЯ

ЛЕКАРСТВА

МЕДТЕХНИКА

КОМПАНИИ

ВАКАНСИИ

ПАРТНЕРЫ

Эндокринология



Свежие номера



Consilium Medicum №11, 2014

Применение нового противовоспалительного препарата...

Влияние фенспирида на клиничко-иммунологический статус больных саркоидозом

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов...



Справочник поликлинического врача №12, 2014

Клиническая фармакология современного противовирусного препарата

Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций...

Доказательная база применения лизин-прила при...



Гинекология №6, 2014

Качество жизни женщин как критерий эффективности лечения...

Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...

Бесплатные полнотекстовые интернет-версии 27 профессиональных медицинских и фармацевтических журналов и газет

Ваша собственная выборка статей и получение анонсов по интересующей тематике

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

Топ просмотров



11-й Международный симпозиум по эстетической медицине – SAM Symposium

Основные темы симпозиума: профилактика аритмий, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть, неинвазивная электрофизиология, мониторинг в имплантируемых устройствах, технологии навигации и визуализации, электрокардиостимуляция, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, мониторинг в имплантируемых устройствах.

Онлайн-трансляция и архив прошедших медицинских мероприятий

ЛЕКАРСТВА



Белара®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Низкодозированный монофазный комбинированный оральный контрацептив Белара®, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата.



Кардионат®

Кардиология

Компания: STADA CIS

Кардионат® (мельдония дигидрат) - препарат нового поколения, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей, синтетический аналог гамма-бутиробетаина.



Мидиана®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Мидиана® – комбинированный низкодозированный оральный контрацептив. В его состав входят этинилэстрадиол – 30 мкг и дроспиренон – 3 мг.

Информация о лекарственных средствах, результаты клинических исследований, новости фармацевтических компаний

СМ-НАВИГАТОР

Простой	Расширенный	Внешние источники
Инструкция по поиску по внешним источникам		
Поисковый запрос		stroke
Выберите источник		<input checked="" type="radio"/> Cochrane Library <input type="radio"/> PubMed <input type="radio"/> CEBM

Бесплатный поиск в архиве крупнейших медицинских веб-ресурсов (Cochrane Library, PubMed, CEBM) для экономии вашего времени. Вы можете воспользоваться функцией «Поиск по внешним источникам», не уходя с сайта

Быть пользователем сайта **www.con-med.ru** – это значит: быть в курсе всех новейших достижений в области современной медицины; подготовиться к экзамену, аттестации, защите диссертации.

