



журнал имени

П.Б. ГАННУШКИНА

№1 | том 21 | 2019

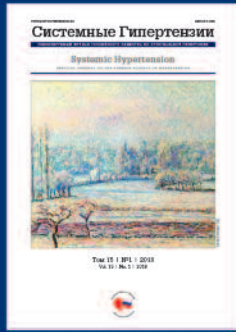
психиатрия и психофармакотерапия

**НАМ
20
ЛЕТ!**





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



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



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



- «Терапевтический Архив»**
- для терапевтов
 - 12 номеров в год
 - тираж 5 000 экз.
 - входит в перечень журналов ВАК, базы Scopus и Web of Science



- «Справочник Поликлинического Врача»**
- для врачей поликлиник
 - 6 номеров в год
 - тираж 45 000 экз.



- «Участковый Терапевт»**
- для терапевтов поликлиник
 - 6 номеров в год
 - тираж 35 000 экз.



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



- Гастроэнтерология / Хирургия / Интенсивная терапия. Consilium Medicum**
- 4 номера в год.
 - Тираж 20 000 экз.



- Болезни органов дыхания – приложения к журналу «Consilium Medicum»**
- 1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



- Дерматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»**
- 4 номера в год.
 - Тираж 15 000 экз.



- Неврология и Ревматология – приложения 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.



- «Сеченовский вестник»**
- 4 номера в год
 - тираж 1 000 экз.
 - входит в перечень журналов ВАК



- «Участковый Педиатр»**
- для педиатров поликлиник
 - 6 номеров в год
 - тираж 15 000 экз.



- «Неврологическая газета»**
- для неврологов
 - 4 номера в год
 - тираж 15 000 экз.



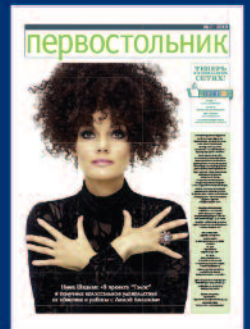
- «Женская Консультация»**
- для акушеров-гинекологов
 - 4 номера в год
 - тираж 15 000 экз.



- Dental Tribune**
Стоматологическая газета (лицензионный проект)
- для стоматологов
 - 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.



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.
А.Б.Смулевич, акад. РАН
А.Б.Шмухлер, д.м.н., проф.

A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci.
Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assos. Member RAS
A.V.Andryushchenko, 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.
A.B.Smulevich, prof. Member RAS
A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.

Международный совет

International council

Председатель – А.Яблensкий (Перт)
С.А.Алтынбеков (Алматы)
Э.Ш.Ашуров (Ташкент)
Т.И.Алако (Бишкек)
Н.В.Измайлов (Баку)
Н.А.Марута (Харьков)

А.Э.Мелик-Пашаян (Ереван)
О.А.Сухаревский (Минск)
Н.И.Ходжаева (Ташкент)
Э.Чокция (Тбилиси)
С.Soldatos (Афины)
D.Moussaoui (Касабланка)

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

ММА «МедиаМедика»/ММА «MediaMedica»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Советник по управлению и развитию

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)
Е-mail: subscribe@con-med.ru

Объединённая редакция/Ob'edinyonnaya redaktsiya

Телефон/факс: +7 (495) 098-03-59
Сайт: www.hpmp.ru
Е-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор

Б.А.Филимонов

Исполнительный директор

Э.А.Батова

Дизайнер

Д.А.Антонова

Издатель: ИП Морозов П.В.
Адрес издателя: 119071, 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 №ФС77-73902.
Общий тираж 30 тыс. экз.
Учредитель: ИП Морозов П.В.
Издание распространяется бесплатно.
Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для публикации, 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. 2019 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.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

В ФОКУСЕ

Ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *BDNF* с нарушением когнитивных функций у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией
Д.Н.Сосин, Д.В.Ивашенко, А.П.Отмахов, М.Г.Янушко, Е.А.Гришина, Д.А.Сычев, М.В.Иванов 4

IN FOCUS

Associations of *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A* and *BDNF* genes' polymorphisms with cognitive impairment in treatment resistant schizophrenia
D.N.Sosin, D.V.Ivashchenko, A.P.Otmakhov, M.G.Yanushko, E.A.Grishina, D.A.Sychev, M.V.Ivanov 4

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Флувоксамин: антидепрессант широкого спектра с рядом особенностей и преимуществ (обзор литературы)
Р.А.Беккер, Ю.В.Быков 11

RESEARCHER – TO THE PRACTICE

Fluvoxamine: a broad spectrum antidepressant with several distinctive niches for its clinical use (a literature review)
R.A.Bekker, Yu.V.Bykov 11

Нейротрофины (Церебролизин) – перспективный путь в разработке болезньюмодифицирующей терапии нервно-психических заболеваний. Обзор (часть 1): аффективные расстройства, наркология, шизофрения
В.Г.Будза, Е.Ю.Антохин, Р.И.Палаева, В.Ф.Друзь 27

Neurotrophins (Cerebrolizin) – a perspective way in development of disease-modifying therapy nervous-mental diseases. Overview (part 1): affective disorders, narcology, schizophrenia
V.G.Budza, E.Yu.Antokhin, R.I.Palaeva, V.F.Druz 27

Место дулоксетина (Дулоксента®) в современной терапии депрессий: оценка эффективности и переносимости
И.В.Олейчик, П.А.Баранов 37

The place of duloxetine (Duloxenta®) in modern therapy of depression: evaluation of efficacy and tolerability
I.V.Oleichik, P.A.Baranov 37

Исследование гендерных особенностей у лиц с алкогольной зависимостью, эмоционально-личностные и когнитивные нарушения и их коррекция
Э.Ш.Ашуров, Д.П.Ким 43

Study of gender characteristics in persons with alcohol dependence, emotional-personal and cognitive impairment and their correction
Z.Sh.Ashurov, D.P.Kim 43

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Есть ли основания для различий между мужской и женской депрессией? Обзор литературы
Ю.Ю.Осадший, М.Н.Крючкова, И.Н.Барыкина, С.М.Баканов 47

POINT OF VIEW

Is there any basis for gender differences in depression? Literature review
Yu.Yu.Osadshiy, M.N.Kryuchkova, I.N.Barykina, S.M.Bakanov 47

ИСТОРИЯ ПСИХИАТРИИ

Стефано Лоренцо Бизио – итальянский профессор у истоков российской научной психиатрии
В.В.Дукорский 61

HISTORY OF PSYCHIATRY

Stefano Lorenzo Bisio – the italian professor at the origins of russian scientific psychiatry
V.V.Dukorsky 61

Ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *BDNF* с нарушением когнитивных функций у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией

Д.Н.Сосин¹, Д.В.Иващенко², А.П.Отмахов³, М.Г.Янушко¹, Е.А.Гришина², Д.А.Сычев², М.В.Иванов¹
¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России. 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3;
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;
³СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П.Кащенко». 188357, Россия, Ленинградская обл., с. Никольское, ул. Меньковская, д. 10
 ✉ sosin.dmitriy@gmail.com

По разным данным, до 1/2 всех пациентов с шизофренией имеют терапевтически резистентный тип течения. Считается, что они обладают сниженными когнитивными навыками по сравнению с пациентами без резистентности к антипсихотической терапии. Когнитивные способности являются признаком с высокой степенью наследуемости, таким образом, изучение генетических механизмов регуляции этих процессов остается достаточно актуальным. В своей работе мы провели сравнительный анализ отличий когнитивных нарушений у пациентов с терапевтической резистентностью и хорошим ответом на антипсихотическую терапию для установления их возможной предиктивной роли в развитии терапевтической резистентности. Всего в исследование были включены 130 пациентов с диагнозом «шизофрения» (F20 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). В работе использованы следующие шкалы: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), CGI-S (Clinical Global Impression Scale), GAF (Global Assessment of Functioning Scale), BAC-S (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). Все пациенты были генотипированы по: *DRD2* (Taq1A), *DRD3* (Ser9Gly), *BDNF* (rs6265) *HTR2A* (T102C).

Больные с терапевтической резистентностью показали худшие результаты при выполнении тестов «Вербальная память» и «Словесная и семантическая беглость» батареи BAC-S. Также пациенты с терапевтически резистентной шизофренией имели более выраженные позитивные и негативные симптомы шизофрении и достоверно более низкий уровень адаптации в социуме и повседневной жизни. Носительство полиморфных вариантов генов *BDNF*, *DRD2*, *HTR2A* ассоциировалось с отклонениями при выполнении когнитивных тестов. Не было показано ассоциации данных полиморфных вариантов с терапевтической резистентностью. Это направление является актуальным и перспективным. Проведение более масштабных исследований с широкими генетическими панелями позволит приблизиться к пониманию проблемы терапевтической резистентности.

Ключевые слова: терапевтически резистентная шизофрения, когнитивные нарушения, антипсихотики, биомаркеры, полиморфные варианты генов.

Для цитирования: Сосин Д.Н., Иващенко Д.В., Отмахов А.П. и др. Ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *BDNF* с нарушением когнитивных функций у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (1): 4–10.

Associations of *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A* and *BDNF* genes' polymorphisms with cognitive impairment in treatment resistant schizophrenia

D.N.Sosin¹, D.V.Ivashchenko², A.P.Otmakhov³, M.G.Yanushko¹, E.A.Grishina², D.A.Sychev², M.V.Ivanov¹
¹V.M.Bekhterev Saint Petersburg Research Institute. 192019, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Bekhtereva, d. 3;
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;
³Kashchenko Mental Hospital №1. 188357, Russian Federation, Leningradskaya obl., s. Nikol'skoye, ul. Men'kovskaya, d. 10
 ✉ sosin.dmitriy@gmail.com

According to various data, up to half of all patients with schizophrenia have a treatment resistant type of course. It is believed that such patients have reduced cognitive functions compared with patients without treatment resistant. Cognitive functions are a feature with a high degree of heritability, thus, the study of the genetic mechanisms of regulation of these processes is quite relevant. In our research, we attempted to conduct a comparative analysis of the differences in cognitive impairment in patients with treatment resistant and a good response of antipsychotic therapy in order to establish their possible predictive role in the development of treatment resistant. A total of 130 patients were diagnosed with schizophrenia (F20 according to ICD 10). The following scales were used: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), CGI-S (Clinical Global Impression Scale), GAF (Global Assessment of Functioning Scale), BAC-S (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). All patients were genotyped according to: *DRD2* (Taq1A), *DRD3* (Ser9Gly), *BDNF* (rs6265) *HTR2A* (T102C).

Patients with treatment resistant showed the worst results when performing tests "Verbal memory" and "Verbal and semantic fluency" of the BAC-S battery. Also, patients with treatment resistant schizophrenia had more pronounced positive and negative symptoms of schizophrenia and significantly lower levels of adaptation in society and in everyday life. The carriage of polymorphic variants of the genes *BDNF*, *DRD2*, *HTR2A* was associated with abnormalities in the performance of cognitive tests. Associations of these polymorphic variants with treatment resistant schizophrenia have not been shown. This direction is relevant and promising. Conducting more extensive research with broad genetic panels will allow you to get closer to understanding the problem of treatment resistant schizophrenia.

Key words: treatment resistant schizophrenia, cognitive impairment, antipsychotics, biomarkers, polymorphic gene variants.

For citation: Sosin D.N., Ivashchenko D.V., Otmakhov A.P. et al. Associations of *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A* and *BDNF* genes' polymorphisms with cognitive impairment in treatment resistant schizophrenia. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (1): 4–10.

Введение

Одной из самых актуальных проблем в современной психиатрии является терапевтически резистентная шизофрения (ТРШ). Под терапевтической резистентностью понимают отсутствие ответа на антипсихотическую терапию [1]. По разным данным, от 25 до 50% всех пациентов с шизофренией имеют терапевтически резистентное течение [2]. Такая форма течения, в свою очередь, приводит к высокой частоте инвалидизации и, соответственно, несет в себе неблагоприятный прогноз [3]. Даже не принимая во внимание экономические затраты, можно сказать, что хотя бы частичное решение данной проблемы принесет значительную пользу [4]. Дополнительные сложности вносит само определение терапевтической резистентности, а точнее – отсутствие общепринятых критериев данной формы течения шизофрении [5].

Одной из основных клинических характеристик шизофрении являются когнитивные нарушения [6]. Они наблюдаются более чем у 80% пациентов с шизофренией [7]. Считается, что больные с ТРШ имеют сниженные когнитивные навыки по сравнению с пациентами с более благоприятным типом течения шизофрении. Однако, по мнению некоторых авторов, в настоящее время на эту тему проведено ограниченное число доказательных исследований [8]. На сегодняшний день существует не так много работ, подтверждающих, что пациенты с ТРШ имеют более низкие показатели при выполнении когнитивных тестов [9]. Причины данного явления также требуют внимания. Наиболее вероятные факторы риска: выраженность продуктивной и негативной симптоматики шизофрении, массивная психофармакотерапия, а также индивидуальные биомаркеры – в первую очередь генетические [10].

Есть данные, что антипсихотики I поколения значительно ухудшают когнитивные функции [11], а препараты II поколения влияют на них положительным образом [12]. Однако, согласно результатам, полученным D.Kontis и соавт. (2010 г.), полипрагмазия не влияет на когнитивные функции пациентов с шизофренией [13]. Также есть данные о том, что отказ от приема антипсихотической терапии в последующем приводит к существенному улучшению показателей когнитивной сферы [10].

Учитывая тот факт, что когнитивные способности являются признаком с высокой степенью наследуемости [14], изучение генетических механизмов регуляции этих процессов остается достаточно перспективной областью исследований [15]. Международный консорциум по психиатрической генетике (Psychiatric Genomics Consortium) подтвердил наличие как минимум 108 локусов, значимых как факторы риска развития шизофрении, а учитывая тот факт, что когнитивные нарушения определяются у большей части пациентов с шизофренией, каждый из этих генов может влиять и на когнитивные функции [16].

В 2014 г. R.Kroken и соавт. предложили ставить улучшение когнитивных функций в приоритет при лечении шизофрении [17]. Ввиду этого разделение пациентов на группы по наличию/отсутствию ТРШ и выделение особенностей когнитивных нарушений в данной группе больных является наиболее актуальным, это, безусловно, должно облегчить понимание данной проблемы.

Цель – провести сравнительный анализ отличий когнитивных нарушений у пациентов с ТРШ и хорошим ответом на антипсихотическую терапию для установления их возможной предиктивной роли в развитии терапевтической резистентности.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты, получающие лечение в ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева, СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П.Кащенко», СПб ГБУЗ «ПНД №3»,

СПб ГБУЗ «ПНД №2». Длительность психического расстройства каждого на момент включения в исследование составляла не менее 24 мес. Включение больных в исследование осуществлялось после подписания добровольного информированного согласия. В анализ не включались пациенты, психическое состояние которых не позволяло провести оценку когнитивных функций, также пациенты с коморбидными психическими расстройствами и/или соматическими и инфекционными заболеваниями в стадии декомпенсации.

Всего были включены 130 пациентов с диагнозом «шизофрения» (F20 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Из них 85 (65,4%) – мужчины, 45 (34,6%) – женщины.

Участники были разделены на 2 группы: 1-я – с ТРШ, 2-я – респондеры (от англ. responder – пациент, отвечающий на терапию). Выделение пациентов в группу с ТРШ осуществлялось согласно следующим критериям [18]:

- После 2 курсов антипсихотической терапии (один из которых должен быть проведен антипсихотиком II поколения) в адекватной дозировке продолжительностью 4–6 нед без должного ответа, в особенности при сохранении психотической симптоматики.
- Стойкая психотическая симптоматика, оказывающая влияние на поведение и функционирование пациента.
- Наличие суицидных тенденций, насильственных действий или коморбидного злоупотребления психоактивными веществами.

Психическое состояние пациентов было оценено посредством шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [19] и шкалы общего клинического впечатления CGI-S (Clinical Global Impression Scale) [20]. Общие баллы по данным шкалам положительно коррелируют с выраженностью психотического состояния. Оценка качества социального и профессионального функционирования проводилась с помощью шкалы GAF (Global Assessment of Functioning Scale) [21]. Оценка когнитивных функций осуществлялась с помощью батареи тестов BAC-S (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) [22]. Общий балл при выполнении тестов данной батареи положительно коррелирует с когнитивными функциями, т.е. чем больше балл, тем лучше когнитивные функции.

Лабораторная часть исследования выполнялась в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва). Из образцов крови была выделена ДНК сорбционным методом при помощи наборов «Амплипрайм» (производитель ООО «Синтол»). Метод проведения генотипирования: полимеразная цепная реакция в реальном времени (real-time PCR) на амплификаторе Biorad CFX-96. Для амплификации полиморфных вариантов *DRD2* (Taq1A), *DRD3* (Ser9Gly), *BDNF* (rs6265) *HTR2A* (T102C) применялись коммерческие наборы (производитель ООО «Синтол»).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Использовался метод χ^2 Пирсона для сравнения категориальных переменных, сравнение количественных переменных выполнялось методом Манна–Уитни ввиду ненормального распределения значений.

Результаты и обсуждение**Сравнение групп пациентов с ТРШ и респондеров**

Не было установлено статистически значимой разницы по возрасту между пациентами с ТРШ и респондерами ($p=0,357$).

Пациенты с ТРШ при выполнении теста «Вербальная память» батареи BAC-S показали более низкие результаты по сравнению с респондерами. Данная группа пациентов также хуже справлялась с заданиями на словесную и семантическую беглость батареи тестов BAC-S.

Таблица 1					
Параметр	Подгруппа	Абс.	Среднее	SD	p
Возраст	ТРШ	51	36,84	11,95	0,357
	Респондеры	79	34,81	11,58	
Вербальная память предъявление 2	ТРШ	51	6,06	2,4	0,052
	Респондеры	79	6,85	2,06	
Вербальная память предъявление 5	ТРШ	51	8	2,91	0,019
	Респондеры	79	9,22	2,62	
Словесная и семантическая беглость «Животные»	ТРШ	51	16,78	6,51	0,002
	Респондеры	79	19,63	5,35	
Словесная и семантическая беглость слова на букву Б	ТРШ	51	9,76	5,18	0,0001
	Респондеры	79	12,76	4,55	
Словесная и семантическая беглость слова на букву С	ТРШ	51	11,31	5,84	0,001
	Респондеры	79	13,96	4,31	
Шифровка	ТРШ	51	33,18	16,01	0,002
	Респондеры	79	41,7	13,61	
Башня Лондона	ТРШ	51	13,02	6,6	0,0001
	Респондеры	79	16,53	3,68	
PANSS P общий ¹	ТРШ	51	13,55	2,54	0,0001
	Респондеры	79	10,82	2,78	
PANSS N общий ²	ТРШ	51	24,24	5,18	0,0001
	Респондеры	79	18,86	5,51	
PANSS O общий ³	ТРШ	51	33,29	5,44	0,0001
	Респондеры	79	27,9	5,32	
PANSS общий ⁴	ТРШ	51	70,98	10,12	0,0001
	Респондеры	79	57,81	10,57	
GAF	ТРШ	46	40,87	8,6	0,0001
	Респондеры	72	59,96	13,9	

¹Общий балл по подшкале позитивной симптоматики шкалы PANSS. ²Общий балл по подшкале негативной симптоматики шкалы PANSS. ³Общий балл подшкалы общей психопатологической симптоматики шкалы PANSS. ⁴Общий балл шкалы PANSS.

При оценке психического состояния при помощи шкалы PANSS больные с ТРШ имели более выраженные позитивные и негативные симптомы шизофрении.

По данным шкалы GAF пациенты с ТРШ имели достоверно более низкий уровень адаптации в социуме или повседневной жизни ($p=0,0001$); **табл. 1**.

Клинико-anamнестические данные участников исследования

Между группами ТРШ и респондеров

Пациенты с установленной формой ТРШ отличались менее благоприятным течением заболевания: худшим ответом на терапию, что отражено меньшей длительностью ремиссии, отношением эффективных курсов антипсихотической терапии к их общему количеству (**табл. 2**).

Описание ассоциаций носительства значимых генетических полиморфизмов генов с когнитивными функциями и психическим состоянием пациентов в зависимости от наличия ТРШ

Когнитивные функции

Общая выборка пациентов

Носительство полиморфных вариантов генов *BDNF*, *DRD2*, *HTR2A* ассоциировалось с отклонениями при выполнении когнитивных тестов. В частности, проблемы были выявлены при следующих тестах ВАС-S: «Вербальная память» (*BDNF* rs6265), «Двигательный тест с фишками» (*DRD2* Taq1A), «Последовательность чисел» (*DRD2* Taq1A, *HTR2A* T102C); **табл. 3**.

Пациенты с ТРШ

Пациенты данной группы – носители исследуемых полиморфных вариантов генов *BDNF*, *DRD2* и *HTR2A* – пока-

зали более низкие результаты отдельных тестов ВАС-S. В частности, «Вербальная память» (*BDNF* rs6265), «Башня Лондона» (*HTR2A* T102C), «Последовательность чисел» (*DRD2* Taq1A); **табл. 4**.

Группа респондеров

В данной группе также отмечена ассоциация носительства полиморфных вариантов генов *BDNF*, *DRD2* и *HTR2A* с результатами выполнения батареи тестов ВАС-S. Как показано в табл. 3, значимые различия выявлены для тестов «Словесная и семантическая беглость (животные)» (*BDNF* rs6265), «Вербальная память» (*DRD2* Taq1A), «Двигательный тест с фишками» (*DRD2* Taq1A, *HTR2A* T102C), «Последовательность чисел» (*HTR2A* T102C); **табл. 5**.

Психическое состояние

Общая выборка

Психическое состояние, измеренное на момент включения пациентов в исследование в общей группе больных, показало взаимосвязь с носительством полиморфизмов генов *DRD2* и *HTR2A*. В частности, выявлена ассоциация носительства Taq1A *DRD2* с более высоким баллом по пунктам шкалы PANSS «Концептуальная дезорганизация мышления», «Стереотипность мышления». Носительство полиморфизма *HTR2A* T102C ассоциировалось с большей выраженностью «Эмоциональной отстраненности», «Социального ухода», «Недостатка спонтанности и плавности речи» и «Недостаточного раппорта» (**табл. 6**).

Пациенты с ТРШ

В группе пациентов с ТРШ также отмечалась ассоциация степени тяжести психического состояния с носительством изучаемых полиморфных вариантов генов *DRD2*, *HTR2A* и *DRD3*. В частности, полиморфный вариант *DRD2*

В ФОКУСЕ / IN FOCUS

Таблица 2

Параметр	Подгруппа	Абс.	Среднее	SD	p
Количество курсов антипсихотической терапии	ТРШ	31	11,06	7,32	0,0001
	Респондеры	52	5,12	3,69	
Количество курсов эффективной антипсихотической терапии	ТРШ	31	3,32	3,99	0,053
	Респондеры	52	4,17	3,49	
Количество курсов неэффективной антипсихотической терапии	ТРШ	31	7,68	5,79	0,0001
	Респондеры	49	0,92	1,04	
Длительность последней ремиссии	ТРШ	45	2,64	8,7	0,0001
	Респондеры	73	15,78	23,58	
Средняя длительность ремиссии	ТРШ	45	5,22	12,2	0,0001
	Респондеры	73	22,67	29,74	

Таблица 3. Общая выборка

Ген	Параметр	Генотип	Абс.	Среднее	SD	p
<i>BDNF</i> (rs6265)	Вербальная память 1	GG	95	4,81	1,68	0,05
		AG; AA	30	4,27	1,82	
<i>DRD2</i> (Taq1A)	Последовательность чисел 1	CC	83	4	0	0,003
		CT	32	4	0	
		TT	10	3,6	1,26	
	Количество фишек, неправильно помещенных в контейнер	CC	82	2,29	3,92	0,052
		CT	32	4,63	6,71	
		TT	10	3,5	4,14	
<i>HTR2A</i> (T102C)	Последовательность чисел 3	CC	42	3,67	0,9	0,037
		CT	63	3,67	0,86	
		TT	22	3,36	0,95	

Таблица 4. Пациенты с ТР

Ген	Параметр	Генотип	Абс.	Среднее	SD	p
<i>BDNF</i> (rs6265)	Вербальная память 1	GG	37	4,54	1,64	0,045
		AG; AA	11	3,45	1,29	
<i>DRD2</i> (Taq1A)	Последовательность чисел 1	CC	28	4	0	0,03
		CT	14	4	0	
		TT	6	3,33	1,63	
<i>HTR2A</i> (T102C)	Башня Лондона	CC	21	15,19	5,54	0,025
		CT	22	10,86	7,29	
		TT	6	11,83	6,37	

Taq1A с пунктом «Концептуальная дезорганизация мышления», полиморфный вариант T102C *HTR2A* с пунктами «Эмоциональная отстраненность», «Социальный уход» и «Дезориентация», а полиморфный вариант Ser9Gly *DRD3* с пунктом «Двигательная заторможенность» (табл. 7).

Группа респондеров

В данной группе пациентов была показана ассоциация полиморфного варианта Ser9Gly гена *DRD3* с пунктами «Озабоченность соматическими нарушениями» и «Волевые нарушения» шкалы PANSS (табл. 8).

Выводы

Традиционно принято считать, что пациенты с ТРШ хуже справляются с когнитивными тестами, а также имеют более выраженную психотическую симптоматику [23]. Причинами ухудшения данных параметров может быть как более «злокачественное» течение самого психического расстройства, так и причины, напрямую с ним не связанные, как внешние, так и внутренние. Среди внутренних причин на первом месте стоят генетические особенности, в частности, носительство полиморфных вариантов определенных генов [15, 16]. К внешним причинам помимо более выраженной позитивной и негативной симптоматики

относится фармакотерапия. Учитывая отсутствие эффекта от антипсихотической терапии, большинство практикующих психиатров пойдет по пути аугментации, что означает сочетание нескольких психотропных препаратов. Широко известно, что полипрагмазия приводит к различным межлекарственным взаимодействиям, что, в свою очередь, увеличивает риск развития нежелательных побочных реакций, которые могут отрицательно влиять на когнитивное функционирование, психическое состояние, снижать комплаенс, приводить к смене терапии и в конце концов усугублять терапевтическую резистентность [24].

Мы рассмотрели только наиболее значимые фармакодинамические гены, связанные с психическим состоянием и когнитивными функциями [16]. Помимо них большую роль играют также фармакокинетические, которые, в свою очередь, влияют на метаболизм лекарственных средств и, следовательно, на эффективность и безопасность проводимой антипсихотической терапии. Исследования по изучению роли данных генов также необходимы.

В рамках этого исследования мы не принимали во внимание влияние фармакотерапии. В дальнейшем планируется провести анализ сочетанного влияния внешних и внутренних факторов на когнитивные функции у пациентов с ТРШ. Тема влияния психофармакотерапии на исходы

В ФОКУСЕ / IN FOCUS

Таблица 5. Респондеры

Ген	Параметр	Генотип	Абс.	Среднее	SD	p
BDNF (rs6265)	Словесная беглость «Животные»	GG	58	18,98	4,82	0,02
		AG; AA	19	22,63	5,38	
DRD2 (Taq1A)	Вербальная память предъявление 5	CC	55	9,6	2,78	0,028
		CT	18	8,89	1,94	
		TT	4	6,25	1,26	
	Количество фишек, неправильно помещенных в контейнер	CC	54	1,91	3,37	0,011
		CT	18	4,39	5,62	
		TT	4	6,5	4,73	
HTR2A (T102C)	Последовательность чисел, ряд 4	CC	21	3,38	0,8	0,028
		CT	41	2,68	1,19	
		TT	16	2,38	1,36	
	Количество фишек, оставленных на столе	CC	20	32,85	8,36	0,033
		CT	41	38,54	14,99	
		TT	16	45,13	18,59	
	Количество фишек, помещенных в контейнер	CC	20	67,15	8,36	0,033
		CT	41	59,8	17,75	
		TT	16	54,88	18,59	
	Количество фишек, правильно помещенных в контейнер	CC	20	64,7	9,48	0,04
		CT	41	56,71	17,47	
		TT	16	52,75	19,46	

Таблица 6. Общая выборка

Ген	Подшкала PANSS	Генотип	Абс.	Среднее	SD	p
DRD2 (Taq1A)	«Концептуальная дезорганизация»	CC	83	2,94	1,03	0,056
		CT	32	2,75	1,11	
		TT	10	3,6	0,52	
	«Стереотипность мышления»	CC	83	2,23	1,16	0,045
		CT	32	2,5	1,24	
		TT	10	3,2	1,03	
HTR2A (T102C)	«Эмоциональная отстраненность»	CC	42	3,1	1,3	0,009
		CT	63	3,54	1,04	
		TT	22	2,73	1,2	
	«Недостаточный раппорт»	CC	42	2	1,17	0,034
		CT	63	2,52	1,16	
		TT	22	1,95	1,21	
	«Пассивно-апатический социальный уход»	CC	42	3,17	1,27	0,015
		CT	63	3,49	1,06	
		TT	22	2,68	1,21	
	«Недостаток спонтанности и плавности речи»	CC	42	2,52	1,27	0,009
		CT	63	2,83	1,19	
		TT	22	1,86	1,21	

психических расстройств является довольно обширной и требует рассмотрения в рамках отдельной статьи.

В настоящей работе не было найдено ассоциации носительства полиморфных вариантов генов и ТРШ. Возможно, это связано с тем, что проблема ТРШ является наиболее комплексной, и механизмы, участвующие в ее формировании, достаточно разнообразны. Ограниченная генетическая панель в полной мере не позволяет оценить данную проблему.

Наряду с тем, что кросс-секционный дизайн нашего исследования позволяет сократить временные затраты, он приводит к некоторым ограничениям. Оценка психического состояния в одной точке не позволяет детально изучить эффективность, а также в полной мере охватить па-

раметры безопасности проводимой антипсихотической терапии. Дополнительные трудности вносит сбор сведений о прошлых курсах терапии, течении самого психического расстройства и т.д. Необходимо стремиться к проведению более трудоемких и масштабных проспективных исследований.

Учитывая немалое количество сложностей, возникающих при лечении ТРШ, данная тема является наиболее интересной и перспективной. Расширение панели полиморфных вариантов генов, проведение более масштабных проспективных исследований с большим числом пациентов, несмотря на их высокую стоимость, то, к чему необходимо стремиться. Раннее прогнозирование ТРШ позволит начать противорецидивную терапию на более ранних

В ФОКУСЕ / IN FOCUS

Таблица 7. Пациенты с ТРШ

Ген	Подшкала PANSS	Генотип	Абс.	Среднее	SD	p
DRD2 (Taq1A)	«Концептуальная дезорганизация»	CC	28	3,32	0,86	0,039
		CT	14	3,21	0,8	
		TT	6	4	0	
HTR2A (T102C)	«Эмоциональная отстраненность»	CC	21	3,67	0,86	0,018
		CT	22	4,14	0,77	
		TT	6	3	1,26	
	«Пассивно-апатический социальный уход»	CC	21	3,71	0,85	0,015
		CT	22	4,14	0,77	
		TT	6	2,83	1,33	
«Дезориентация»	CC	21	1,19	0,6	0,024	
	CT	22	1,95	1,09		
	TT	6	1,33	0,82		
DRD3 (Ser9Gly)	«Двигательная заторможенность»	TT	28	2,29	1,08	0,04
		TC	11	2,09	1,04	
		CC	10	3,2	1,32	

Таблица 8. Респондер

Ген	Подшкала PANSS	Генотип	Абс.	Среднее	SD	p
DRD3 (Ser9Gly)	PANSS O1	TT	33	1,33	0,74	0,053
		TC	30	1,4	0,77	
		CC	14	2	1,11	
	PANSS O13	TT	33	3,27	1,01	0,041
		TC	30	2,77	1,07	
		CC	14	2,57	1,16	

сроках, что, в свою очередь, может предупредить социальное снижение и инвалидизацию.

Коллектив авторов выражает благодарность: Ж.А.Созаевой – лаборанту кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, К.А.Рыжиковой – научному сотруднику отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, Р.А.Шейдокову – заведующему отделению СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П.Кашенко», В.С.Фадеевой – врачу-психиатру СПб ГБУЗ «ПНД №2», В.М.Чомской – заведующей отделением, СПб ГБУЗ «ПНД №3» за помощь в проведении данного исследования.

Литература/References

- Iasevoli F, Avagliano C, Altavilla B et al. Evaluation of a few discrete clinical markers may predict categorization of actively symptomatic non-acute schizophrenia patients as treatment resistant or responders: A study by ROC curve analysis and multivariate analyses. *Psychiatry Res* 2018; 269: 481–93. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.109
- Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull* 2015; 114 (1): 169–79. DOI: 10.1093/bmb/ldv017
- Iasevoli F, Giordano S, Balletta R et al. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 65: 34–48. DOI: 10.1016/j.pnpb.2015.08.010
- Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29 (2): 63–76. DOI: 10.1097/ICP.0b013e32836508e6
- Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Замена антипсихотика как метод предотвращения формирования резистентности при шизофрении. *Обзорные психиатрии и мед. психологии*. 2017; 3: 74–80.

- Mazo G.E., Gorobets L.N. Zamena antipsikhotika kak metod predotvrashcheniia formirovaniia rezistentnosti pri szhizofrenii. *Obzrenie psikiatrii i med. psikhologii*. 2017; 3: 74–80. [in Russian]
- Янушко М.Г., Иванов М.В., Сорокина А.В. Когнитивные нарушения при эндогенных психозах: современные представления в свете дименсионального подхода. *Соц. и клин. психиатрия*. 2014; 24 (1): 90–5. / Ianushko M.G., Ivanov M.V., Sorokina A.V. Kognitivnyye narusbeniia pri endogennykh psikbozakb: sovremennyye predstavleniia v svete dimensional'nogo podkhoda. *Sots. i klin. psiki-biatriia*. 2014; 24 (1): 90–5. [in Russian]
- Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007; 33 (4): 912–20.
- Woodward N, Meltzer H. Neuropsychology of treatment-resistant schizophrenia. In: Elkis H, Meltzer H, editors. *Therapy-resistant schizophrenia*. Basel (Switzerland): Karger, 2010; p. 33–51.
- Anderson VM, McLuain ME, Kydd RR, Russell BR. Does cognitive impairment in treatment-resistant and ultra-treatment-resistant schizophrenia differ from that in treatment responders? *Psychiatry Res* 2015; 230 (3): 811–8. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.10.036
- Albert N, Randers L, Allott K et al. Cognitive functioning following discontinuation of antipsychotic medication. A naturalistic sub-group analysis from the OPUS II trial. *Psychol Med* 2018: 1–10. DOI: 10.1017/S0033291718001836
- Medalia A, Gold J, Merriam A. The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol* 1988; 3 (3): 249–71.
- Clissold M, Crowe SF. Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach. *J Clin Exp Neuropsychol* 2018: 1–17. DOI: 10.1080/13803395.2018.1488952
- Kontis D, Theochari E, Kleisas S et al. Doubtful association of antipsychotic polypharmacy and high dosage with cognition in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34 (7): 1333–41. DOI: 10.1016/j.pnpb.2010.07.029
- Blokland GAM, Mesibolam-Gately R, Touloupoulou T et al. Heritability of neuropsychological measures in schizophrenia and nonpsychi-

- atric populations: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull* 2017; 43 (4): 788–800. DOI: 10.1093/schbul/sbw146
15. Янушко МГ, Сосин ДН, Шаманина МВ, Иванов МВ. Генетические корреляты когнитивных нарушений при шизофрении (обзор литературы). *Сиб. вестн. психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 98–103. DOI: 10.26617/1810-3111-2018-2 (99)-98-103 / *Ianushko M.G., Sosin D.N., Shamanina M.V., Ivanov M.V. Geneticheskie korreliaty kognitivnykh narushenii pri sbizofrenii (obzor literatury). Sib. vestn. psikiatrii i narkologii*. 2018; 2 (99): 98–103. DOI: 10.26617/1810-3111-2018-2 (99)-98-103 [in Russian]
 16. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421–7.
 17. Kroken RA, Loberg EM, Dronen T et al. A critical review of pro-cognitive drug targets in psychosis: convergence on myelination and inflammation. *Front Psychiatry* 2014; 5: 11. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00011
 18. Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectr* 2013; 18 (3): 150–62. DOI: 10.1017/S109285291300014X
 19. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13 (2): 261–76.
 20. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4 (7): 28–37.
 21. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 766–71.
 22. Keeffe RS, Fox KH, Davis VG et al. The Brief Assessment of Cognition In Affective Disorders (BAC-A): Performance of patients with bipolar depression and healthy controls. *J Affect Dis* 2014; 166: 86–92. DOI: 10.1016/j.jad.2014.05.002
 23. De Bartolomeis A, Balletta R, Giordano S et al. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. *Psychiatry Res* 2013; 210 (2): 387–95. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.06.042
 24. Cheng CM, Chang WH, Chiu YC et al. Association of Polypharmacy With Mild Cognitive Impairment and Cognitive Ability: A Nationwide Survey in Taiwan. *J Clin Psychiatry* 2018; 79 (6); pii: 17m12043. DOI: 10.4088/JCP.17m12043

Сведения об авторах

Сосин Дмитрий Николаевич – мл. науч. сотр. отд-ния биологической терапии психически больных ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева». E-mail: sosin.dmitriy@gmail.com

Иващенко Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ассистент каф. детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dvi1991@yandex.ru

Отмахов Андрей Павлович – врач-психиатр, зам. глав. врача СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П.Кашенко». E-mail: otmakhov@kaschenko-spb.ru

Янушко Мария Григорьевна – вед. науч. сотр. отд-ния биологической терапии психически больных ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева». E-mail: yanushko@list.ru

Гришина Елена Анатольевна – канд. биол. наук, доц., зам. дир. НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: gelana2010@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по развитию и инновациям, зав. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

Иванов Михаил Владимирович – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния биологической терапии психически больных ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева». E-mail: profmikhailivanov@gmail.com

Флувоксамин: антидепрессант широкого спектра с рядом особенностей и преимуществ (обзор литературы)

Р.А.Беккер^{✉1}, 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

Флувоксамин – исторически первый антидепрессант из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Он обладает рядом уникальных преимуществ перед другими СИОЗС, в частности выраженным анксиолитическим действием, косвенным дофаминергическим эффектом, обуславливающим его высокую эффективность в устранении ангедонии, специфическим нормализующим влиянием на сон и циркадные ритмы, на диссомнические и когнитивные нарушения при депрессиях и тревожных состояниях, специфической эффективностью при психотических депрессиях, при депрессиях с синдромом деперсонализации-дереализации, выраженной анальгетической активностью, а также нейропротективным и кардиопротективным действием при церебральной ишемии и сердечно-сосудистых заболеваниях. Биологической основой для этих свойств флувоксамина, отличающих его от других СИОЗС, являются его выраженная агонистическая активность по отношению к σ -рецепторам, а также его способность тормозить катаболизм мелатонина и нейростероидов и повышать их уровни в крови и центральной нервной системе. Наша статья посвящена анализу особенностей клинического применения флувоксамина при разных формах депрессий, диссомнических и когнитивных нарушениях, ишемических нарушениях центральной нервной системы, сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: флувоксамин, Феварин, депрессивные состояния, диссомнические нарушения, ишемические нарушения, нейропротекция, σ -рецептор, мелатонин, дегидроэпиандростерон, нейростероиды.

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Флувоксамин: антидепрессант широкого спектра с рядом особенностей и преимуществ (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (1): 11–26.

Fluvoxamine: a broad spectrum antidepressant with several distinctive niches for its clinical use (a literature review)

R.A.Bekker^{✉1}, 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

Fluvoxamine was historically the first antidepressant in the class of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). It has a number of unique advantages over other SSRIs: in particular, a good anxiolytic efficacy with less proneness to cause initial insomnia and activation, indirect dopaminergic effect, which determines its high efficiency in the elimination of anhedonia. It also has a specific positive influence on sleep quality and architectonics, on the circadian rhythms, on cognitive impairments accompanying depressive and anxiety states. It has specific efficacy in psychotic depressions in monotherapy, and in depressions with depersonalization-derealization syndrome. It also possesses strong analgesic activity (unlike other SSRIs), neuroprotective and neurotrophic, antiinflammatory and antiapoptotic, cardioprotective effects in cerebral ischemia and cardiovascular diseases. The biological basis for these properties of fluvoxamine, distinguishing it from other SSRIs, lies in its pronounced agonistic activity at sigma receptors, as well as its ability to inhibit the catabolism of melatonin and several neurosteroids and to increase their levels in the blood and central nervous system. Our article is devoted to the analysis of the clinical usefulness of fluvoxamine in various forms of depression, in insomnias and cognitive impairments, in ischemic disorders of the central nervous system, and in cardiovascular diseases.

Key words: fluvoxamine, Luvox, major depression, insomnia, cerebral ischemia, neuroprotection, cardiovascular diseases, σ -receptor, melatonin, dehydroepiandrosterone, neurosteroid.

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Fluvoxamine: a broad spectrum antidepressant with several distinctive niches for its clinical use (a literature review). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (1): 11–26.

Введение

Флувоксамин – это исторически первый антидепрессант (АД) из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Однако по ряду исторических причин специалисты обратили на него внимание лишь после появления флуоксетина (Прозака) и связанного с ним рыночного и медиабума. Флувоксамин доступен в качестве АД во многих странах с 1983 г. По состоянию на 2006 г. он доступен для лечения депрессивных и тревожных расстройств в 87 странах и регионах, включая страны – члены Евросоюза и другие европейские страны, а также Японию (I.Otomi и соавт., 2010).

Однако в США из-за жесткой позиции Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств он был зарегистри-

рован только в 1994 г. и лицензирован только для лечения обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), но не для лечения большой депрессии или других тревожных расстройств (J.Irons, 2005). Между тем в большинстве стран Евросоюза и в Японии он лицензирован также для лечения большой депрессии и ряда тревожных расстройств, включая ОКР, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство. По своему химическому строению флувоксамин отличается от всех других известных классов АД, в частности от трициклических АД (ТЦА), гетероциклических АД и других СИОЗС (I.Otomi и соавт., 2010). В частности, интересно то, что флувоксамин является единственным моноциклическим СИОЗС – все остальные СИОЗС

имеют бициклическое строение, т.е. содержат два кольца в молекуле (R.Fuller, D.Wong, 1987).

Почему именно флувоксамин?

На начальных этапах развития психофармакологии делались попытки как-то индивидуализировать и поставить на строго научную основу подбор того или иного АД депрессивным больным. В частности, одним из критериев для выбора АД служили форма депрессии и тип АД. Считалось, что седативные АД более подходят для тревожных и агитированных депрессий, стимулирующие АД – для вялоапатических и заторможенных, а АД сбалансированного, гармоничного действия – для всех типов депрессий вообще, но в первую очередь для тоскливых, меланхолических. Одной из основ для этого стала разработанная Полем Кильхольцем схема классификации АД и типов депрессий [Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016 (а)].

Позже в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) было показано, что конечный результат лечения депрессий как седативными, так и стимулирующими АД через 6–8 нед не различается, независимо от исходной формы депрессии. В связи с этим, а также в связи с появлением и широким распространением АД класса СИОЗС, у которых «седативный» конец спектра не так сильно отличается от «стимулирующего», как отличались амитриптилин и имипрамин в эпоху ТЦА, на долгие годы возобладали точка зрения о том, что лечить депрессию можно в принципе любым АД и что выбор того или иного АД должен диктоваться не формой или клинической симптоматикой депрессии, а такими соображениями, как частота тех или иных побочных эффектов (ПЭ) у того или иного препарата, его переносимость, личные предпочтения врача или пациента, фармакоэкономические соображения (стоимость лечения) и др. (S.Stahl, 2013).

Однако впоследствии было показано, что разные АД и, в частности, разные СИОЗС все же отличаются по эффективности на тех или иных подгруппах депрессивных состояний. При этом было показано, что это различие связано с наличием у тех или иных АД дополнительных, вторичных фармакологических свойств, таких как наличие у флуоксетина 5-НТ_{2C}-антагонизма (что придает ему дополнительные стимулирующие свойства и способность сильно понижать аппетит) или наличие у флувоксамина сильного агонизма к σ_1 -рецепторам и способности тормозить катаболизм мелатонина и ряда нейростероидов и повышать их уровень в крови и в центральной нервной системе – ЦНС (что не только вносит значительный вклад в его антидепрессивную, анксиолитическую и антиобсессивную активность, но и придает ему дополнительные прокогнитивные, нейропротективные, анальгетические и антипсихотические свойства). Таким образом, на новом этапе развития психофармакологии оказалось, что форма депрессии и индивидуальный подбор АД с ее учетом все-таки имеют значение (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012; S.Stahl, 2013). Это привело к возрождению индивидуального подхода к терапии депрессивных состояний, но уже на новом уровне, с учетом фармакогенетических и других особенностей больного.

Рассмотрению именно этих специфических особенностей и преимуществ флувоксамина при лечении определенных типов и форм депрессивных расстройств, а также его свойств нейропротектора и кардиопротектора при ишемических нарушениях и посвящена наша статья.

Фармакокинетика

После перорального применения флувоксамин почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Степень абсорбции не зависит от присутствия пищи. Пик плазменной концентрации флувоксамина дости-

гается в пределах от 4 до 12 ч (таблетки с кишечнорастворимым покрытием) или от 2 до 8 ч – капсулы, таблетки (J.van Harten, 1995). Период полувыведения флувоксамина составляет около 24 ч (J.van Harten, 1993; H.Westenberg, C.Sandner, 2006), удлиняется при его длительном применении вследствие торможения им собственного метаболизма (J.van Harten, 1993).

Флувоксамин слабо связывается с белками плазмы (J.van Harten, 1993). CYP2D6, который играет ведущую роль в метаболизме пароксетина и флуоксетина, по-видимому, играет клинически незначительную роль в метаболизме флувоксамина. Флувоксамин экскретируется в основном с мочой, преимущественно в виде метаболитов, и только незначительное количество (<4%) – в виде исходного соединения (J.van Harten, 1995).

Фармакокинетика флувоксамина у пожилых или больных с почечной недостаточностью практически не изменяется. Однако у больных с циррозом печени и печеночной недостаточностью его период полувыведения увеличивается, а клиренс снижается. В связи с этим при печеночной недостаточности необходима коррекция дозы.

Флувоксамин ингибирует ряд ферментов цитохрома P450 печени, в частности CYP1A2, CYP2C19 и – в гораздо меньшей степени – CYP3A4 и CYP2D6. Это имеет важное клиническое значение при учете возможных межлекарственных взаимодействий флувоксамина с препаратами, метаболизируемыми этими ферментами. Кроме того, флувоксамин тормозит метаболизм мелатонина и ряда нейростероидов (дегидроэпиандростерона – ДГЭА, прегненолона, аллопрегненолона), что, как предполагается, имеет важное значение в механизмах его действия (H.Westenberg, C.Sandner, 2006).

Фармакодинамика и механизм действия

Флувоксамин отличается высокой специфичностью и селективностью связывания с белком-транспортером серотонина (SERT): его аффинитет к SERT ($K_i=11$ nM) более чем в 100 раз превышает его аффинитет к белку-транспортеру норадреналина – NET ($K_i=1119$ nM). Аффинитет флувоксамина к DAT еще меньше и клинического значения не имеет (H.Westenberg, C.Sandner, 2006).

Аффинитет почти ко всем другим подтипам рецепторов – серотониновым, гистаминовым, мускариновым и никотиновым ацетилхолиновым, α - и β -адренергическим, ГАМК-рецепторам, опиоидным и другим – у флувоксамина пренебрежимо мал. Единственным исключением из этого правила являются σ_1 -рецепторы, к которым у флувоксамина имеется очень высокий аффинитет, сопоставимый с его аффинитетом к SERT ($K_i=36$ nM); H.Westenberg, C.Sandner, 2006.

Флувоксамин имеет самый высокий аффинитет к σ_1 -рецепторам среди всех клинически доступных АД, и в частности среди СИОЗС. Между тем, σ_1 -рецепторы вовлечены в патогенез депрессивных и тревожных состояний, ОКР, психотических расстройств, когнитивных нарушений (КН) и агрессивности, а также хронических болевых синдромов (H.Westenberg, C.Sandner, 2006).

Эффективность флувоксамина при меланхолических депрессиях

Достаточно давно известно, что тяжелые классические меланхолические, тоскливые депрессии, особенно с витальной, «эндогенорморфной» окраской, сопровождаются выраженными нарушениями не только серотонинергической, но и норадренергической и дофаминергической нейромедиации. Известно также, что при этом типе депрессий одним из ключевых, ядерных признаков является выраженная ангедония и что при этих депрессиях АД группы СИОЗС часто оказываются недостаточно эффек-

тревожных депрессиях, регулярно подтверждается и в исследованиях российских авторов (I.Lopukhov, 1997; G.Panteleeva и соавт., 2000; O.Antipova и соавт., 2013).

Обобщая имеющиеся данные о дифференциальной эффективности разных АД, в частности флувоксамина, при разных типах депрессий, авторы одного свежего (2015 г.) западного обзора, опубликованного во влиятельном «Европейском журнале фармакологии», призвали к максимальной индивидуализации терапии, учету имеющейся симптоматики и формы депрессии при выборе АД (S.Korte и соавт., 2015).

Эффективность при психотических депрессиях

Известно, что психотические депрессии, в отличие от непсихотических, плохо поддаются монотерапии АД (имеют пониженный ответ на монотерапию АД). С другой же стороны, известно, что в патогенезе психотических форм депрессий, в отличие от непсихотических, задействованы не только серотонинергическая и/или норадренергическая, но и дофаминергическая система нейротрансмиттера. Поэтому для преодоления терапевтической резистентности психотических депрессий к монотерапии АД необходимо одновременное воздействие, наряду с серотонинергической и/или норадренергической, также и на дофаминергическую нейротрансмиттерную передачу. В свете этого традиционными средствами лечения психотических форм депрессий являются либо сочетание того или иного АД с влияющим на дофаминергическую нейротрансмиттерную передачу антипсихотиком (АП), либо влияющая одновременно на многие системы нейротрансмиттерной электросудорожная терапия – ЭСТ (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012; Ю.В.Быков и соавт., 2013; S.Stahl, 2013).

Традиционно в качестве наиболее подходящих кандидатов на роль АД для сочетания с АП при лечении психотических форм депрессий рассматривались только те из АД, которые наряду с серотонинергической и/или норадренергической влияющей также и на дофаминергическую нейротрансмиттерную передачу в ЦНС (например, клинически значимо блокируют белок-транспортер дофамина – DAT или белок-транспортер норадреналина – NET, также способный транспортировать дофамин и выполняющий в префронтальной коре, где экспрессия DAT низкая, функцию основного транспортера дофамина). Этим критериям обязательного воздействия на дофаминергическую нейротрансмиттерную передачу наряду с серотонинергической и/или норадренергической для успешности лечения психотической депрессии удовлетворяют ТЦА и СИОЗСиН, но не СИОЗС. Препараты группы СИОЗС считались в то время «ограниченными одной нейромедиаторной системой» и оттого «терапевтически малоперспективными» или «слишком слабыми» для лечения именно психотических форм депрессий (которые автоматически расценивались как тяжелые, по самому факту наличия психотической симптоматики, независимо от тяжести депрессивного синдрома); Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012; S.Stahl, 2013.

Другими важными критериями выбора подходящего АД для сочетания с АП при лечении психотических форм депрессий считались наличие у АД выраженной седативной и противотревожной активности и относительно низкая склонность обострять тревогу, страхи или бессонницу в начале терапии, давать начальную «реакцию активации» или психомоторное возбуждение, поскольку давно известно, что тревога, страх, возбуждение или бессонница способствуют обострению психоза. Этим критериям некоторые из ТЦА и СИОЗСиН удовлетворяют в большей мере, чем другие. Именно это и обусловило в свое время высокую популярность седативного ТЦА амитриптилина в сочетании с различными АП (перфеназином, галоперидолом и др.), а в наше время – высокую популярность СИОЗ-

СиН венлафаксина в сочетании с АП именно для лечения психотических депрессий (S.Stahl, 2013).

Однако такой подход к выбору АД для лечения психотических депрессий сопряжен с некоторыми проблемами. Во-первых, комбинированная терапия АД и АП сопряжена с большим количеством ПЭ по сравнению с монотерапией, более высокими финансовыми затратами на терапию, меньшим удобством схемы приема лекарств и более высоким риском снижения приверженности пациента терапии или отказа от нее. Во-вторых, сами по себе ТЦА или СИОЗСиН, даже в монотерапии, имеют больше ПЭ и более низкую по статистике приверженность пациентов терапии по сравнению с СИОЗС. В-третьих, оказалось, что применение ТЦА или СИОЗСиН (особенно ТЦА) для лечения этих форм депрессий ассоциируется с повышенным риском парадоксального обострения психотической симптоматики депрессии (вероятно, вследствие чрезмерной, избыточной активации дофаминергической системы), а также с повышенным риском переключения знака фазы из депрессии в манию или гипоманию или развития смешанного состояния или быстрого цикла (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012; Ю.В.Быков и соавт., 2013; S.Stahl, 2013).

В свете этого врачи, сталкивающиеся с необходимостью лечения психотических депрессий, стали искать другие подходы к терапии этих состояний и, в частности, изыскивать возможности для монотерапии психотических депрессий одними лишь АД (в идеале – хорошо переносимыми и редко вызывающими инверсию фазы, развитие смешанного состояния или обострения психоза АД, типа СИОЗС), без добавления АП, что позволило бы минимизировать ПЭ и повысить приверженность больных терапии. При этом оказалось, что разные СИОЗС имеют различную эффективность в монотерапии психотических депрессий и, в частности, что флувоксамин имеет здесь значительное преимущество. Обнаружилось также, что это связано с различием вторичных фармакологических свойств разных СИОЗС, например, с наличием у флувоксамина выраженного σ_1 -агонизма и с его высокой аффинностью к этому рецептору (S.Stahl, 2005; Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012; S.Stahl, 2013).

Известно, что σ_1 -рецепторы играют важную роль в патогенезе психозов вообще и, в частности, шизофрении и психотических форм депрессий, а также в механизмах действия некоторых галлюциногенов, психостимуляторов, диссоциативов и некоторых АП. Не является случайным совпадением тот факт, что сильные σ_1 -агонисты, такие как кетамин, декстрометорфан, диметилтриптамиин, являются галлюциногенами и диссоциативами и используются в качестве одной из экспериментальных моделей шизофрении (B.Leonard, 2004; M.Peeters и соавт., 2004; T.Maurice, T.Su, 2009; R.Howland, 2013; L.Nguyen и соавт., 2014). Сильной σ_1 -агонистической активностью и галлюциногенными свойствами при передозировке обладают также кокаин и метамфетамин, тоже используемые в качестве экспериментальных моделей шизофрении (W.Hong и соавт., 2017). В то же время такие мощные АП, как галоперидол, зипрасидон, являются, среди прочего, σ_1 -антагонистами или парциальными агонистами (Ю.В.Быков и соавт., 2016). Предполагается, что это, наряду с их способностью блокировать дофаминовые D_2 -рецепторы, вносит вклад в реализацию их антипсихотического эффекта (Ю.В.Быков и соавт., 2016).

С другой стороны, постепенная десенситизация σ_1 -рецепторов при применении терапевтических доз умеренного σ_1 -агониста мемантина признается одним из механизмов улучшения при его добавлении к АП при лечении психозов для потенцирования их эффекта (P.A.Беккер, Ю.В.Быков, 2016 (b)). Постулируется, что этот же эффект постепенной десенситизации σ_1 -рецепторов может ле-

жать в основе дифференциальной эффективности σ_1 -агониста флувоксамина по сравнению с другими СИОЗС при психотических депрессиях (S.Stahl, 2005).

Среди всех СИОЗС флувоксамин является не только наиболее эффективным при монотерапии психотических форм депрессий, но и наиболее изученным с позиций доказательной медицины в этом отношении (S.Stahl, 2005). Рассмотрим имеющиеся данные об этом подробнее.

Первые сообщения о высокой эффективности флувоксамина в монотерапии, без добавления АП, при психотических депрессиях относятся к концу 1990-х годов, и позднее они неоднократно подтверждались, в том числе в РКИ. При этом было показано, что флувоксамин эффективен при этой форме депрессии в отношении как депрессивной, так и психотической симптоматики (F.Gatti и соавт., 1996; R.Zanardi и соавт., 1997, 2000; Y.Shirayama, K.Hashimoto, 2010).

В первом сообщении об этом, датированном 1996 г., была показана эффективность флувоксамина в монотерапии при психотической депрессии в открытом пилотном исследовании. В это исследование вошли 59 пациентов с психотической депрессией. Исследование длилось на протяжении 6 нед. У 48 из 59 пациентов (84,2%) был достигнут положительный эффект в отношении как депрессивной симптоматики, так и симптомов психоза. Авторы сделали вывод, что флувоксамин в монотерапии может быть сопоставим по эффективности с такими традиционными методами лечения психотической депрессии, как комбинация АП и АД или применение ЭСТ. При этом монотерапия флувоксамином обладает лучшей переносимостью и безопасностью по сравнению с этими методами. В частности, при монотерапии флувоксамином психотической депрессии не наблюдается характерного для АП экстрапирамидного синдрома или вызываемых ЭСТ КН (F.Gatti и соавт., 1996).

В последующем в другом открытом пилотном исследовании от 1997 г. было показано, что флувоксамин не только эффективен в отношении как депрессивной, так и психотической симптоматики в остром периоде лечения психотической депрессии, но и сохраняет свою терапевтическую эффективность в обоих отношениях во время поддерживающей терапии психотической депрессии на протяжении по крайней мере 30 мес. Из 30 участвовавших в исследовании пациентов у 25 (83,3%) пациентов флувоксамин оказался эффективным в предотвращении рецидива депрессивного психоза. Это сопоставимо с эффективностью комбинированной профилактики АД плюс АП при лучшей переносимости (R.Zanardi и соавт., 1997).

В 2000 г. было проведено небольшое двойное слепое РКИ с участием 28 пациентов, сравнивавшее эффективность в монотерапии при лечении психотической депрессии такого «стандартного» в этом отношении и обладающего прямой дофаминергической активностью за счет блокады NET и DAT АД, как мощный СИОЗСин венлафаксин, и СИОЗС с σ_1 -агонистической и непрямой дофаминергической активностью флувоксамина. Пациенты были рандомизированы к получению либо флувоксамина, либо венлафаксина. При этом было показано, что флувоксамин в монотерапии при лечении психотической депрессии сопоставим по эффективности с венлафаксином, но лучше переносится. В частности, флувоксамин не дает таких норадренергических ПЭ, как тахикардия, потливость, мидриаз (R.Zanardi и соавт., 2000). В 2004 г. к сходным выводам пришли авторы другого РКИ, сравнивавшего флувоксамин с мощным ТЦА имипраминем при лечении тяжелых, стационарного уровня, депрессий, в том числе психотических (W.van den Broek и соавт., 2004).

В 2009 г. опубликована серия из 5 клинических случаев, в которых монотерапия флувоксамином оказалась эффективной у больных с психотической депрессией. Это поз-

волило избежать дополнительного назначения АП или направления на ЭСТ и их соответствующих ПЭ – экстрапирамидного синдрома или КН (T.Furuse, K.Hashimoto, 2009).

В 2010 г. опубликован клинический случай, в котором монотерапия σ_1 -агонистом флувоксамином привела к ремиссии психотической депрессии. При этом попытка замены его на обладающий противоположными, σ_1 -антагонистическими, свойствами сертралин привела к немедленному рецидиву психотической симптоматики, а возвращение к флувоксамину снова ее купировало (A.Kishimoto и соавт., 2010).

В 2011 г. опубликован интересный клинический случай 19-летнего японского юноши, находящегося в группе сверхвысокого риска развития шизофрении по причине отягощенного семейного анамнеза по этому заболеванию, страдающего депрессией и имевшего на момент обращения продромальные симптомы шизофрении. Лечение флувоксамином у этого юноши привело не только к купированию депрессивного синдрома, но и к устранению продромальных психотических симптомов, уменьшению выраженности негативной симптоматики и к улучшению социализации юноши, предотвращению развития психоза. Авторы заключили, что флувоксамин, будучи сильным σ_1 -агонистом, может быть эффективен в лечении депрессии и одновременно предотвращении развития психоза у больных, находящихся в группе высокого риска его развития или имеющих продромальные симптомы, и что антипсихотический эффект флувоксамина не связан непосредственно с его антидепрессивным действием и, по-видимому, реализуется через нейротрофические и нейротрофические свойства σ_1 -агонистов (S.Tadokoro и соавт., 2011).

Эффективность при тревожных ипохондрических депрессиях

Известно, что в патогенезе тревоги и тревожных расстройств большую роль играет серотонин и что АД с серотонинергическим действием, в частности СИОЗС и СИОЗСин, ТЦА, ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), реализуют свое анксиолитическое действие во многом за счет наступающей при их длительном применении постепенной десенситизации разных подтипов серотониновых рецепторов (S.Stahl, 2013).

В то же время известно, что неизбирательная стимуляция таких подтипов серотониновых рецепторов, как 5-НТ_{2A}, 5-НТ_{2C}, 5-НТ₃, наблюдаемая при приеме АД, часто бывает причиной обострения тревоги, развития или усиления бессонницы, возбуждения, беспокойства, особенно в начале терапии АД и особенно в случаях, когда применяемый АД не обладает какими-либо дополнительными механизмами седативного и противотревожного действия, каковыми в случае ТЦА, например, является их сильная Н₁-антигистаминная, М-холиноблокирующая и α_1 -адреноблокирующая активность (S.Stahl, 2013).

Поэтому не является удивительным то, что специалисты, занимающиеся лечением тревожных состояний и тревожных депрессий, сосредоточили свое внимание на поиске АД, обладающих такими дополнительными быстро работающими механизмами противотревожного действия, менее склонных давать обострение тревоги в начале терапии и в то же время лишенных тех недостатков, которыми обладают ТЦА (в связи с тем, что антигистаминные, М-холиноблокирующие и α_1 -адреноблокирующие свойства дают им не только седативные и противотревожные свойства, но и ряд весьма неприятных ПЭ, таких как сонливость, прибавка массы тела, ортостатическая гипотензия, запоры и др.); S.Stahl, 2013.

В частности, взоры специалистов обратились к флувоксамину как препарату, обладающему, помимо общих свойств СИОЗС, также свойствами мощного σ_1 -агониста и

способностью тормозить катаболизм мелатонина и повышать его уровень в крови и ЦНС. Достаточно давно было известно, что σ_1 -агонисты обладают противотревожными свойствами. В частности, σ_1 -агонизм, наряду с агонизмом к MT_1 и MT_2 мелатонинергическим рецепторам, признается одним из основных механизмов анксиолитического действия оригинального российского препарата Афобазол (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2017). Агонизм к σ_1 -рецепторам также лежит в основе части анксиолитического, антидепрессивного и нейропротективного действия эндогенных нейростероидов, таких как прогестерон, прегненолон, аллопрегненолон, ДГЭА (Т.Сен и соавт., 2017). С агонизмом к σ_1 -рецепторам связывают и парадоксальный анксиолитический эффект терапевтических доз психостимулятора метилфенидата (С. Zhang и соавт., 2012). С другой стороны, мелатонин и мелатонинергические агонисты также обладают анксиолитическими свойствами (А.Н.Ханнанова и соавт., 2017).

В свете этих данных неудивительно, что флувоксамин, как одновременно и мощный σ_1 -агонист, и вещество, блокирующее катаболизм мелатонина и повышающее его уровень в крови и в ЦНС, демонстрирует особенно сильный по сравнению с другими СИОЗС анксиолитический эффект как в клинике, так и в экспериментах на животных и реже других СИОЗС вызывает обострение тревоги в начале терапии (I.Hindmarch, K.Hashimoto, 2010).

В 1990 г. эффективность флувоксамина в лечении тревожно-депрессивного расстройства (смешанного синдрома тревожности и депрессии) изучалась в крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ. В это исследование вошли 112 пациентов с тревожно-депрессивным расстройством, диагностированным согласно критериям DSM-III-R. Часть пациентов были рандомизированы к получению флувоксамина (50–300 мг/сут в зависимости от переносимости), часть – к получению лоразепама (от 1 до 6 мг/сут в зависимости от эффекта и переносимости) и часть – к получению плацебо. Авторы показали, что флувоксамин сопоставим по эффективности с лоразепамом в устранении тревоги и, в отличие от лоразепама, эффективен также в устранении депрессивных проявлений (D.Laws и соавт., 1990).

В 1998 г. эффективность флувоксамина при смешанном тревожно-депрессивном расстройстве изучалась в еще одном небольшом открытом исследовании. В это исследование вошли 13 пациентов. Флувоксамин показал высокую эффективность в купировании как депрессивных, так и тревожных проявлений. При этом большей редукции, по данным автора, подвергался депрессивный компонент тревожно-депрессивного синдрома (С.Носк, 1998).

В еще одном небольшом РКИ от 1999 г. авторы изучали эффективность флувоксамина при большом депрессивном расстройстве с коморбидным генерализованным тревожным расстройством. В этом исследовании участвовали 30 пациентов с большим депрессивным расстройством и коморбидным генерализованным тревожным расстройством согласно критериям DSM-III-R. Исследование длилось в течение 12 нед. Пациенты были рандомизированы к получению либо флувоксамина в гибко варьирующихся в зависимости от индивидуальной переносимости дозах (от 50 до 200 мг/сут), либо плацебо. При этом было показано, что флувоксамин статистически достоверно положительно влияет как на симптомы депрессии, так и на симптомы тревожности по сравнению с плацебо (S.Sonawalla и соавт., 1999).

В обзоре российских авторов от 2000 г., посвященном изучению эффективности различных СИОЗС при разных формах эндогенных депрессий, констатируется, что флувоксамин в связи с сильными анксиолитическими и антиагонистическими свойствами особенно эффективен при

лечении тревожных и меланхолических депрессий, в то время как флуоксетин благодаря своим сильным стимулирующим свойствам более эффективен в лечении вяло-апатических депрессий (G.Panteleeva и соавт., 2000). К аналогичным выводам пришел в своем обзоре, посвященном дифференциальной эффективности разных СИОЗС при разных формах депрессий, известный психофармаколог профессор Стивен Шталь (S.Stahl, 2004). Ранее о том, что флувоксамин может быть особенно эффективен в лечении меланхолических и тревожных депрессий, сообщали и чешские авторы (J.Svestka и соавт., 1992).

В 2005 г. российские исследователи в открытом проспективном исследовании изучали эффективность флувоксамина в лечении психогенных депрессий, нередко протекающих с симптомами тревоги или с коморбидными тревожными расстройствами. В их исследовании участвовали 30 пациентов (6 мужчин и 24 женщины). Средний возраст участников исследования составил $39,8 \pm 2,5$ года. Длительность психогенной депрессии до начала исследования составляла от 3 мес до 1,5 года, в среднем 9 мес. Флувоксамин назначался после периода отмены предшествующей терапии, составлявшего не менее 7 дней или не менее 5 периодов полувыведения применявшихся до него препаратов (по большему из двух чисел). Начальная доза препарата составляла 100 мг/сут в 2 приема. При отсутствии эффекта к сроку 2 нед доза повышалась до 200 мг/сут в 2 приема, а при необходимости (отсутствие эффекта к сроку 3 нед) доводилась до максимальной по инструкции 300 мг/сут. В этом исследовании было показано, что флувоксамин эффективен в лечении разных форм психогенных депрессий, но особенно эффективен в лечении тревожных депрессий, депрессий с выраженным тревожным компонентом или с коморбидными тревожными расстройствами. Положительный эффект флувоксамина наступал быстро, уже на 2–3-й неделе терапии, и характеризовался равномерной и гармоничной редукцией всех компонентов тревожно-депрессивного синдрома, включая как депрессивные, так и тревожные и ипохондрические проявления, сенестопатии. Дальнейшая положительная динамика сохранялась в течение всех 8 нед исследования (Э.Б.Дубницкая, 2005).

Эффективность при депрессиях, коморбидных с болевым синдромом

Известно, что в патогенезе хронических болевых синдромов значительную роль играет пониженная активность нисходящих антиноцицептивных серотонинергических и норадренергических нервных волокон, исходящих из таламуса, периаквадуктального серого вещества, оливы, голубоватого пятна и некоторых других структур ЦНС и модулирующих активность восходящих, проводящих болевые импульсы, путей от задних рогов спинного мозга (S.Stahl, 2013).

Также известно, что АД, обладающие одновременно серотонинергической и норадренергической активностью – ТЦА, СИОЗСнН, ИМАО – обладают сильными анальгетическими свойствами. В то же время известно, что ни СИОЗС, ни селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН) по отдельности не дают надежного и предсказуемого анальгетического эффекта, однако совместное применение СИОЗС (например, эсциталопрама) и СИОЗН (например, ребоксетина) приводит к развитию мощного анальгетического эффекта, не уступающего анальгезии, развивающейся при применении АД «двойного действия» – ТЦА или СИОЗСнН. Предполагается, что в основе этого лежит тот факт, что среди нисходящих серотонинергических и норадренергических волокон, модулирующих активность задних рогов спинного мозга, имеются как угнетающие (антиноцицептивные) волокна, так и

стимулирующие (про-ноцицептивные), и только одновременная модуляция активности серотонинергической и норадренергической системы приводит к доминированию антиноцицептивной нисходящей импульсации (S.Stahl, 2013).

Однако флувоксамин, по-видимому, может являться приятным исключением из общего правила о недостаточной анальгетической активности СИОЗС в монотерапии (без добавления СИОЗН). И связано это, опять-таки, с его особенностями, отличающими его от других СИОЗС, σ_1 -агонистическими свойствами, а также с его способностью тормозить катаболизм мелатонина и повышать его концентрацию в крови и ЦНС (S.Stahl, 2013). Действительно, σ_1 -рецепторы широко распространены именно в тех областях мозга, которые играют большую роль в модуляции болевой чувствительности, например, в поверхностных слоях задних рогов спинного мозга, периакведуктальном сером веществе, голубоватом пятне, таламусе, оливе, ростро-вентральной области продолговатого мозга. В соответствии с этим селективные σ_1 -агонисты обладают мощными анальгетическими свойствами в экспериментах на животных (E.Cobos и соавт., 2008).

Как неслучайное совпадение рассматривается и тот факт, что такие мощные анальгетики и быстродействующие АД, как кетамин, декстрометорфан, мепамин, пентазоцин, обладают, среди прочих свойств, также свойствами мощных σ_1 -агонистов. Предполагается, что это их свойство, наряду с NMDA-антагонизмом в случае кетамина, декстрометорфана, мепамин или опиоидным агонизмом в случае пентазоцина, играет важную роль в реализации их анальгетического и антидепрессивного действия (R.Howland, 2013; L.Nguyen и соавт., 2014; W.Hong и соавт., 2017). С другой же стороны, мелатонин и мелатонинергические агонисты тоже обладают анальгетическими свойствами (А.Н.Ханнанова и соавт., 2017).

Еще в 1994 г. было показано, что назначение флувоксамина в дозе 50–100 мг/сут при головных болях напряжения или мигренях, коморбидных с депрессивными состояниями, в течение 8 нед приводит к постепенной редукции как депрессивного синдрома, так и частоты и интенсивности приступов головной боли (V.Manna и соавт., 1994).

В 2002 г. японскими авторами было показано, что флувоксамин эффективен в купировании как постинсультной депрессии, так и постинсультного болевого синдрома, причем его анальгетический эффект не зависит от наличия или отсутствия коморбидной депрессии (M.Shimodono и соавт., 2002).

В 2004 г. японскими авторами описаны два клинических случая, в которых флувоксамин оказался эффективным не только в купировании депрессивного синдрома на фоне постгерпетической невралгии, но и в купировании собственно болевого синдрома, связанного с невралгией. Авторы сделали вывод, что анальгетический эффект флувоксамина при постгерпетической невралгии связан с активацией периакведуктального серого вещества за счет вовлечения как серотониновых, так и σ_1 -рецепторов и связанной с этим активацией нисходящих антиноцицептивных путей, что приводит к угнетению передачи в ЦНС первичных афферентных болевых импульсов (S.Ohyama и соавт., 2004).

Флувоксамин при лечении депрессий, возникающих на фоне ревматоидного артрита и других артритических заболеваний, показал себя в качестве не только эффективного АД, но и эффективного анальгетика и противовоспалительного средства, уменьшающего связанные с артритом боли в тазобедренном и коленном суставах. Авторы связали это с его серотонинергической и σ_1 -агонистической активностью, а также иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами (H.Riesner и соавт., 2008).

На животных в экспериментальной модели депрессии, вызванной сахарным диабетом и сопровождающейся диабетической полинейропатией, было показано, что длительное введение флувоксамина (от 3 до 8 нед) приводит к развитию не только антидепрессивного, но и выраженного анальгетического эффекта в отношении болей, вызванных диабетической полинейропатией. Это дало авторам основание полагать, что спинальные σ_1 -рецепторы наряду с серотониновыми рецепторами играют важную роль в патогенезе диабетической полинейропатии (T.Kato и соавт., 2013).

Рецепторы σ_1 и σ_2 в большом количестве имеются также в ЖКТ, где они принимают участие в регуляции моторики и секреции ЖКТ. Активация σ_1 -рецепторов ЖКТ приводит к развитию противовоспалительного, анальгетического и промоторного (антидискинетического) эффекта. Это дало основание попытаться применить флувоксамин, как мощный σ_1 -рецепторный агонист, в лечении синдрома раздраженного кишечника и воспалительных заболеваний кишечника.

В частности, показано, что флувоксамин эффективен в экспериментальной модели колита, вызванного ректальным введением уксусной кислоты, независимо от наличия или отсутствия у животных вызванной резерпином коморбидной депрессии. Эффективность флувоксамина в этой модели превышает эффективность не обладающего σ_1 -рецепторными агонистическими свойствами пароксетина и частично снимается σ_1 -антагонистом NE-100. То есть этот эффект флувоксамина связан не только с его свойствами СИОЗС, но и с его σ_1 -рецепторным агонизмом. Флувоксамин не только уменьшал связанное с болью поведение животных, но и снижал выраженность воспаления в толстой кишке, продукцию воспалительных цитокинов, частоту и интенсивность диареи, уменьшал степень гистологического повреждения слизистой, одновременно редуцируя проявления депрессии (M.Minaiyan и соавт., 2015).

В клинической практике высокая эффективность флувоксамина при синдроме раздраженного кишечника и при коморбидных с ним депрессиях, в особенности при форме, протекающей с поносами и/или с болями – эффективность, превышающая таковую у других СИОЗС – также отмечена давно (N.Emmanuel и соавт., 1997; C.Pae и соавт., 2007). Это различие в эффективности также приписывают наличию у флувоксамина σ_1 -агонистического действия в кишечнике (C.Pae и соавт., 2007).

Эффективность при диссомнических нарушениях

Известно, что серотонин играет одну из ключевых ролей в регуляции сна и циркадных ритмов. Во-первых, серотонин является прекурсором для образования мелатонина – гормона эпифиза, играющего важнейшую роль в регуляции сна и циркадных ритмов, в индукции засыпания и в поддержании сна. Во-вторых, стимуляция серотониновых рецепторов подтипа 5-НТ_{1А} оказывает просомническое и анксиолитическое действие, в то время как стимуляция серотониновых рецепторов подтипов 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}, 5-НТ₃ сопряжена с развитием тревоги, возбуждения и бессонницы (Л.В.Ромасенко, И.А.Шанаева, 2008; S.Stahl, 2013).

Нарушения сна при депрессиях связывают в значительной степени с дисфункцией серотонинергических и мелатонинергических систем мозга, а снотворный эффект L-триптофана или 5-гидрокситриптофана – 5-НТР (или известного народного средства – теплого молока с медом) – с высоким содержанием в молоке L-триптофана, облегчением проникновения L-триптофана в ЦНС под влиянием инсулина и глюкозы и последующим увеличением биосинтеза серотонина и мелатонина (Л.В.Ромасенко, И.А.Шанаева, 2008; S.Stahl, 2013).

В то же время известно, что неизбирательная стимуляция разных подтипов серотониновых рецепторов, которая имеет место при применении таких АД, как СИОЗС, СИОЗСиН, ТЦА, ИМАО, может оказывать неблагоприятное воздействие на сон и уровень тревожности. Одним из частых ПЭ при применении СИОЗС, СИОЗСиН, ИМАО, а также таких малоседативных ТЦА, как имипрамин, является развитие бессонницы, тревоги, возбуждения, беспокойства, особенно в начале терапии (S.Stahl, 2013).

Указанный ПЭ нередко вынуждает применять в дополнение к этим АД, особенно в начале терапии, различные снотворные средства или некоторые АД и АП со снотворным действием: бензодиазепины, Z-лекарства (зопиклон, золпидем, залеплон), тразодон, мirtазапин, доксепин, амитриптилин, малые дозы кветиапина, оланзапина и др. Однако у каждого из них имеются и свои ПЭ. Возможность длительного применения бензодиазепинов и Z-лекарств ограничена еще и возможностью развития привыкания и пристрастия. В связи с этим важное значение при депрессиях и тревожных состояниях, сопровождающихся диссомническими нарушениями, приобретает правильный выбор АД с учетом его влияния на сон, его фазовую структуру и архитектонику, на циркадные ритмы для обеспечения возможности монотерапии и минимизации ПЭ, в частности риска возникновения или усиления бессонницы и тревоги (S.Stahl, 2013).

Большинство эффективных АД, в том числе все без исключения СИОЗС, подавляют REM-фазу сна, количество, продолжительность и латентность которой (время возникновения первой REM-фазы после засыпания) увеличены при депрессиях и тревожных состояниях. Тем не менее разные СИОЗС значительно различаются по качеству сна и по субъективным оценкам их влияния на сон. Флувоксамин является мощным ингибитором ферментов CYP1A2 и CYP2C19 системы смешанных оксидаз печени (системы цитохромов P450). Между тем оба этих фермента задействованы в катаболизме мелатонина. Под их влиянием мелатонин превращается либо в 6-гидрокси-мелатонин (продукт окисления CYP1A2, основной метаболит, более 90% общего катаболизма мелатонина), либо в N-ацетилсеротонин (Т.С.Сюняков, 2014). Благодаря этой своей способности тормозить катаболизм мелатонина и повышать его содержание в крови, ликворе и ЦНС флувоксамин выделяется среди других СИОЗС особым положительным влиянием как на субъективное качество, так и на объективно регистрируемую продолжительность и фазовую структуру сна. Этот эффект не наблюдается при применении других СИОЗС (С.von Bahr и соавт., 2000; S.Hartter и соавт., 2001; Л.В.Ромасенко, И.А.Шанаева, 2008).

Важное значение в засыпании и в поддержании сна играет также ГАМК-нейростероидная система. Известно, что в вечернее время параллельно со снижением продукции корой надпочечников кортизола и понижением его уровня в крови возрастает секреция корой надпочечников прекурсоров кортизола, обладающих антиглюкокортикоидными, ГАМКергическими, анксиолитическими и снотворно-седативными свойствами – ДГЭА, прегненолона и прогестерона. Известно также, что в патогенезе как самих по себе депрессий и тревожных состояний, так и наблюдаемых при них диссомнических нарушений и нарушений циркадных ритмов большее значение имеет не сама по себе вечерняя гиперкортизолемиа, а наблюдаемое при депрессиях и тревожных состояниях извращение соотношений кортизол/ДГЭА и кортизол/прогестерон, кортизол/прегненолон (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012).

Кроме того, экзогенные глюкокортикоиды часто вызывают инсомнию, особенно при назначении в вечернее время, а экзогенный прегненолон, или быстро метаболизирующийся до прегненолона в печени микронизирован-

ный прогестерон, обладают выраженным снотворным и анксиолитическим действием. Синтетические стероидные аналоги нейростероидов, такие как преднион (Виадрил), в свое время даже применялись в анестезиологии в качестве средств для наркоза (S.Stahl, 2013).

Между тем флувоксамин благодаря своей способности сильно тормозить систему цитохромов P450 печени, в особенности ферменты CYP1A2 и CYP2C19, тормозит катаболизм ДГЭА, прегненолона и аллопрегненолона в печени и способствует повышению их концентрации в крови, а также индуцирует биосинтез нейростероидов в ЦНС, но не влияет на катаболизм кортизола, осуществляемый другими ферментами (V.Uzunova и соавт., 1998; A.Guidotti, E.Costa, 1998). Одновременно, как и другие эффективные АД, флувоксамин способствует нормализации работы оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» и устранению гиперкортизолемии. Это приводит к тому, что при его применении соотношения кортизол/ДГЭА, кортизол/прегненолон и кортизол/прогестерон нормализуются раньше и сильнее, чем при применении других СИОЗС. Возможно, торможение флувоксamiном катаболизма ряда нейростероидов, наряду с влиянием флувоксamiна на обмен мелатонина, тоже лежит в основе его положительного влияния на уровень тревожности, сон и циркадные ритмы (V.Uzunova и соавт., 1998; A.Guidotti, E.Costa, 1998; S.Stahl, 2013).

Особенно благоприятное по сравнению с другими СИОЗС влияние флувоксamiна на качество, продолжительность и фазовую структуру сна у больных как с депрессивными и тревожными расстройствами, так и с первичной инсомнией неоднократно подтверждалось в различных исследованиях. Так, в двойном слепом сравнительном РКИ от 2002 г., сопоставившем флувоксамин и пароксетин по их влиянию на нормализацию сна у больных с депрессиями, было показано, что пароксетин чаще вызывает СИОЗС-индуцированные нарушения сна, чем флувоксамин. В то же время флувоксамин чаще способствует, наоборот, нормализации сна (N.Keltner и соавт., 2002).

Важно, что вызванные самим пароксетином или остальными явлениями депрессии нарушения сна при лечении пароксетином нередко сохраняются и на этапе выхода из депрессивного состояния, на этапе становления ремиссии и продолжения поддерживающей терапии. В то же время нарушения сна, вызванные флувоксamiном, если и наблюдаются в начале терапии (что бывает редко), то обычно носят преходящий, ограниченный во времени характер. А резидуальная инсомния как симптом депрессии флувоксamiном снимается эффективнее, чем пароксетином (R.Silvestri и соавт., 2001).

Аналогичные результаты были получены и в более позднем (от 2003 г.) двойном слепом РКИ, сравнивавшем флувоксамин и флуоксетин по их влиянию на качество сна у больных с депрессиями. При этом было показано, что флувоксамин не только проявляет антидепрессивное действие быстрее флуоксетина, но и быстрее и сильнее устраняет диссомнические нарушения при депрессии, чем флуоксетин, приводит к более быстрому и более значительному по сравнению с флуоксетином улучшению субъективного качества, глубины и продолжительности сна и гораздо реже флуоксетина вызывает СИОЗС-индуцированные диссомнические нарушения (J.Dalery, A.Honig, 2003).

В последние десятилетия в поисках механизмов патогенеза депрессивных и тревожных состояний и потенциальных механизмов действия АД все большее значение придается сопровождающим депрессивные и тревожные расстройства хронобиологическим нарушениям (нарушениям циркадных ритмов) и, в частности, нарушениям цикла сон/бодрствование, нарушениям секреции мелатонина, кортизола и нейростероидов и способности тех или иных АД специфически нормализовывать их. Исследование это-

го вопроса применительно к флувоксамину (Феварину) в ходе I этапа программы MODuS в 2008 г. показало, что применение этого АД способствует заметной редукции диссомнических нарушений уже на 1-й неделе терапии, быстрому уменьшению выраженности как нарушений засыпания, так и ночных кошмаров, и патологических пробуждений в течение ночи. В дневное время у пациентов благодаря нормализации ночного сна отмечались улучшения когнитивного функционирования, уменьшение апатии, дневной сонливости и вялости, постепенное восстановление активности в отношении привычных сфер деятельности. Это было особенно актуально для амбулаторных больных, продолжающих работать по специальности. К моменту окончания исследования все три основные составляющие инсомнии (нарушения засыпания, нарушения глубины и качества сна и нарушения его общей продолжительности) подверглись значительной положительной динамике и у большинства больных редуцировались полностью. Утренние и дневная сонливость как ПЭ при применении флувоксамина отмечались редко – только у 6 из 158 участников исследования, были нерезко выраженными и не явились причиной прекращения участия в исследовании ни в одном из шести зарегистрированных случаев (А.В.Андрющенко, Д.А.Бескова, 2008).

В другом российском исследовании от 2008 г. изучали эффективность применения флувоксамина (Феварина) в общей медицинской практике (т.е. у соматических больных) при коморбидных депрессиях с нарушениями сна. При этом было показано, что флувоксамин (Феварин) у этой категории больных не только обладает высокой эффективностью в качестве собственно АД (положительный эффект на депрессивную симптоматику при лечении им наблюдался у 65% пациентов), но и отличается от других СИОЗС особенно выраженным анксиолитическим действием и отчетливым избирательным нормализующим влиянием на диссомнические расстройства, на качество и продолжительность сна, скорость засыпания (Л.В.Романенко, И.А.Шанаева, 2008).

Известно, что диссомнические нарушения особенно часто наблюдаются при тяжелой депрессии, а их выраженность тесно коррелирует с тяжестью депрессии. В то же время известно, что СИОЗС нередко оказываются недостаточно эффективными при лечении тяжелых форм депрессий, в том числе при устранении связанных с тяжелой депрессией диссомнических нарушений, уступая при них по эффективности АД «двойного действия» (СИОЗС/иН и ТЦА). В свете этого представляет особый интерес исследование эффективности флувоксамина при тяжелых депрессиях, проведенное российскими авторами в 2008 г. В этом исследовании было показано, что флувоксамин эффективен при тяжелых депрессиях разной синдромальной структуры – тоскливых (меланхолических), тревожных, апато-адинамических, психотических. Также авторами было показано, что важным преимуществом флувоксамина перед другими СИОЗС являются быстрое начало антидепрессивного эффекта и специфичность редукции им сопутствующих тревожных и диссомнических нарушений: первые признаки клинического улучшения по этим параметрам отмечают уже на 1-й неделе терапии. В то же время важным преимуществом флувоксамина перед такими «стандартными» средствами лечения тяжелых форм депрессий, как ТЦА и СИОЗС/иН, являются его лучшая переносимость и безопасность, меньшее количество ПЭ (М.А.Кинкулькина, 2008).

Как указывает Г.М.Дюкова в своем обзоре от 2008 г., флувоксамин (Феварин) благодаря своему влиянию на обмен мелатонина и более выраженному седативному и противотревожному действию по сравнению с другими СИОЗС может назначаться в вечернее время для улучшения засы-

пания и реже нуждается в добавлении транквилизаторов или снотворных средств, чем другие СИОЗС (Г.М.Дюкова, 2010). Другой российский автор, А.В.Федотова, в обзорной статье от 2008 г. также пишет, что флувоксамин (Феварин) обладает более выраженным по сравнению с другими СИОЗС анксиолитическим и седативным действием, улучшает качество сна и засыпание и поэтому служит препаратом выбора (особенно среди СИОЗС) для пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой и/или с нарушениями сна (А.В.Федотова, 2008).

Диссомнические нарушения особенно часто наблюдаются при депрессивных состояниях в онкологической практике. Это связано со многими факторами, такими как нозогенная тревога, нередко сопутствующий онкологическим заболеваниям выраженный болевой синдром, неблагоприятное влияние выделяемых опухолью и борющимися с ней клетками иммунной системы воспалительных цитокинов на обмен L-триптофана в пользу кинуренинового пути его катаболизма в ущерб биосинтезу серотонина и мелатонина и, как следствие, – неблагоприятное влияние на сон, а также ПЭ от химиотерапии, радиотерапии и др. В исследовании российского автора от 2008 г. показано, что флувоксамин (Феварин) эффективен в лечении тревожных и депрессивных состояний и диссомнических нарушений у пациентов с онкологическими заболеваниями. Он обеспечивает быструю (начиная с 1-й недели) клинически значимую редукцию как депрессивной, так и тревожной симптоматики с одновременным улучшением качества и продолжительности сна и снижением выраженности болевого синдрома (М.А.Самушия, 2008).

В исследовании от 2010 г. было показано, что флувоксамин (Феварин), подавляя REM-фазу сна (фазу быстрых движений глаз) у пациентов с большим депрессивным расстройством, одновременно способствует увеличению количества глубоких фаз сна и снижению количества поверхностного сна и, в отличие от других СИОЗС, не оказывает значимого негативного влияния на δ -сон или δ -волны, по данным спектрального анализа электроэнцефалограммы во время сна. Это коррелирует с тем, что при клиническом применении флувоксамина гораздо реже, чем при применении других СИОЗС, наблюдаются жалобы на поверхностный, некачественный сон и чаще наблюдается, напротив, улучшение субъективного качества сна (Я.И.Левин, М.В.Ковальчук, 2010).

Флувоксамин (Феварин) также оказался высокоэффективен в лечении тревожных и депрессивных расстройств и диссомнических нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Авторами было показано, что применение флувоксамина приводит к статистически достоверному снижению не только проявлений депрессии и тревоги, но и диссомнических нарушений, улучшению качества, глубины и продолжительности сна, улучшению общего качества жизни больных с ХСН по сравнению с пациентами, получавшими только традиционную терапию ХСН (О.Ю.Ширяев и соавт., 2014). В этом контексте стоит отметить также и то, что флувоксамин, в отличие от других СИОЗС, благодаря своему σ_1 -агонистическому действию, обладает еще и кардиопротективным действием. Это придает его использованию при лечении депрессий, тревожных состояний и диссомнических нарушений в кардиологии, в том числе при ХСН, дополнительный смысл (К.Nashimoto, 2013).

В обзоре 2016 г. А.Б.Смулевича и соавт. отмечается, что редукция депрессивной и тревожной симптоматики и улучшение качества ночного сна при применении флувоксамина (Феварина) наступают значительно быстрее, чем при применении других СИОЗС, и что улучшение качества сна и нормализация засыпания при применении флувоксамина отмечаются чаще и бывают и объективно более

выраженными, и более субъективно убедительными для самого пациента, по сравнению с таковыми при применении других СИОЗС (А.Б.Смулевич и соавт., 2016). Это согласуется с данными исследований предыдущих лет, которые также обнаруживали при применении флувоксамина для лечения депрессивных и тревожных расстройств выраженное улучшение качества сна (со снижением соответствующих баллов по подшкалам сна HAM-A и HAM-D), более выраженное, чем при применении других СИОЗС (S.Wilson и соавт., 2000; R.Silvestri и соавт., 2001; N.Keltner и соавт., 2002; J.Dalery, A.Honig, 2003).

Флувоксамин положительно влияет на качество сна не только при депрессиях, но и при тревожных расстройствах, а также при первичных диссомниях. В частности, благоприятное воздействие флувоксамина на качество, глубину и продолжительность сна отмечалось у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством. Флувоксамин эффективен в отношении всех трех кластеров симптоматики посттравматического стрессового расстройства: непроизвольно всплывающие в сознании мысли и воспоминания, образы, связанные с психотравмирующей ситуацией; избегающее поведение; симптомы повышенной возбудимости ЦНС, включая бессонницу и кошмарные сновидения (T.Neylan и соавт., 2001). У пациентов, страдающих от других форм тревожных расстройств, таких как ОКР или паническое расстройство, также наблюдаются значительное улучшение качества, глубины и продолжительности сна и снижение частоты бессонницы при лечении флувоксамином по сравнению с другими СИОЗС (L.Dewulf и соавт., 1995).

Эффективность в коррекции когнитивных нарушений

Известно, что в патогенезе КН как при депрессивных и тревожных расстройствах, так и при нейродегенеративных заболеваниях (например, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона) играют нарушения в дофаминергической, норадренергической, глутаматергической и холинергической системах мозга, а нарушениями в серотонинергической системе отводится сравнительно малая роль. В соответствии с этим для коррекции КН пытаются применять либо препараты, положительно влияющие на холинергическую нейротрансдукцию (донепезил, галантамин, ривастигмин), либо препараты, модулирующие глутаматергическую нейротрансдукцию (мемантин, амантадин), либо препараты, положительно влияющие на дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансдукцию (психостимуляторы – амфетамин, метилфенидат, а также АД типа бупропиона, СИОЗСн, вортиоксетин и др.); Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015; S.Stahl, 2013.

С другой стороны, некоторые группы АД, например ТЦА, рассматриваются как потенциально негативно влияющие на выраженность КН вследствие наличия у них М-холинергического, H_1 -гистаминоблокирующего или α_1 -адреноблокирующего действия. Некоторые другие группы АД, например СИОЗС, рассматриваются как либо недостаточно эффективные в устранении КН, либо потенциально негативно влияющие на выраженность КН из-за избирательной стимуляции разных подтипов серотониновых рецепторов, в том числе тех, которые для устранения КН желательны, наоборот, блокировать ($5-HT_{2A/C}$, $5-HT_3$, $5-HT_6$, $5-HT_7$), и связанного с этим реципрокного понижения уровней дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015; S.Stahl, 2013).

Флувоксамин может быть приятным исключением из общего правила о недостаточной эффективности СИОЗС в коррекции КН или неблагоприятном влиянии СИОЗС на выраженность КН. Связано это, опять-таки, с особенностями его вторичных фармакологических свойств, в частно-

сти, с его высоким аффинитетом к σ_1 -рецепторам и сильной σ_1 -агонистической активностью. Действительно, как неслучайное совпадение рассматривается тот факт, что такие совершенно разные по своему основному механизму действия препараты, положительно влияющие на выраженность КН, как NMDA-антагонисты мемантин и амантадин, психостимулятор метилфенидат, ингибитор холинэстеразы донепезил, являются одновременно и сильными σ_1 -агонистами, а такой сильный σ_1 -антагонист, как галоперидол, чаще других мощных АП вызывает жалобы на «отупение», трудности с учебой и усвоением материала и др. Предполагается, что в механизмах прокогнитивного действия упомянутых препаратов, наряду с основным их механизмом действия, значительную роль играет также их σ_1 -агонизм, а в механизмах КН, вызванных галоперидолом, значительную роль наряду с блокадой D_2 -рецепторов играет его σ_1 -антагонизм (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015; S.Stahl, 2013).

Селективные σ_1 -агонисты проявляют выраженное положительное действие на когнитивные функции в экспериментах на животных. Флувоксамин, как мощный σ_1 -агонист, также обладает выраженным положительным действием на когнитивные функции, превышающим таковое у других СИОЗС, подобной активностью не обладающих. Показано, что благодаря σ_1 -агонизму флувоксамин модулирует активность серотонинергических систем дорсальных ядер шва и предотвращает их чрезмерную и избирательную активацию на фоне блокады обратного захвата серотонина, а также модулирует глутаматергическую нейротрансдукцию в гиппокампе. Принято считать, что именно это лежит в основе специфического прокогнитивного действия флувоксамина по сравнению с другими СИОЗС (Г.М.Дюкова, 2010; I.Hindmarch, K.Hashimoto, 2010; T.Nayashi, T.Tsung-Su, 2010; T.Ishima и соавт., 2014).

Активация σ_1 -рецепторов также оказывает сильное противовоспалительное действие, уменьшает воспалительную активацию нейроглии, снижает эксайтотоксичность и уровень окислительного стресса в нейронах, усиливает нейрогенез и тормозит апоптоз нервных клеток, повышает нейропластичность (T.Ishima и соавт., 2014). Этот класс рецепторов относится к шаперонам (белкам теплового шока) и оказывает многообразное регулирующее действие на конфигурацию белковых макромолекул, разные нейромедиаторные системы, ионные каналы и метаболические типы рецепторов, взаимодействие клеточных органелл, активность митохондрий, секрецию нейротрофических факторов, активность протеинкиназ и систем вторичных мессенджеров (I.Hindmarch, K.Hashimoto, 2010; T.Nayashi, T.Tsung-Su, 2010). Благодаря одновременной активации $5-HT_{1A}$ и σ_1 -рецепторов флувоксамин, в противоположность другим СИОЗС, не снижает, а повышает концентрации дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре, что тоже способствует прокогнитивному действию (S.Hasebe и соавт., 2017).

Кроме высокого сродства к σ_1 -рецепторам флувоксамин также обладает уникальной среди СИОЗС способностью тормозить биотрансформацию мелатонина и ряда нейростероидов (ДГЭА, прегненолона, аллопрегненолона) и повышать их концентрации в крови (V.Uzupova и соавт., 1998; A.Guidotti, E.Costa, 1998). В то же время как мелатонин и мелатонинергические агонисты, так и упомянутые нейростероиды тоже обладают выраженным прокогнитивным действием (S.Stahl, 2013; А.Н.Ханнанова и соавт., 2017). Это тоже может лежать в основе специфического прокогнитивного действия флувоксамина.

Показано, что СИОЗС как класс препаратов в целом оказывают меньшее негативное влияние на когнитивные функции, чем ТЦА. Среди СИОЗС также имеются значительные внутриклассовые различия: флувоксамин реже и

меньше других СИОЗС вызывает СИОЗС-индуцированные КН и чаще других СИОЗС оказывает, наоборот, выраженное прокогнитивное действие (М.А.Винникова, А.В.Козырева, 2010). Важным преимуществом флувоксамина перед другими СИОЗС в контексте коррекции КН при депрессиях и тревожных состояниях является также его выраженное положительное влияние на качество и фазовую структуру сна. Между тем нарушения сна играют важную роль в патогенезе КН при депрессиях и тревожных состояниях, и показано, что выраженность КН в большей мере коррелирует не с тяжестью депрессии или тревожного состояния как таковых, а с выраженностью диссомнических нарушений при них и со степенью накопившегося дефицита сна (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015).

В 2012 г. В.В.Читловой проведено исследование эффективности Феварина (флувоксамина) при тревожных и меланхолических депрессиях амбулаторного уровня (от легкой до умеренной и средней тяжести). Автор показала, что Феварин (флувоксамин) наряду с выраженным и хорошо сбалансированным антидепрессивным и анксиолитическим действием обладает также и специфическим действием на КН, сопровождающие депрессию, и способствует улучшению когнитивного функционирования больных с депрессиями в большей мере, чем другие СИОЗС. Она сделала вывод, что высокая эффективность и безопасность, хорошая переносимость Феварина, обеспечивающие высокий уровень комплаентности и приверженности (адгерентности) пациентов терапии, наряду с его специфическим положительным влиянием на КН при депрессии позволяют рекомендовать его в качестве препарата первого выбора при психофармакотерапии тревожных и меланхолических депрессий легкой, умеренной и средней тяжести, особенно протекающих с выраженными КН, как в условиях стационара, так и амбулаторно (В.В.Читлова, 2012).

Авторы одного российского обзора от 2013 г. указали, что флувоксамин, как препарат, обладающий наибольшим сродством к σ_1 -рецепторам среди всех СИОЗС, а также уникальной способностью тормозить катаболизм мелатонина и нейростероидов и повышать их уровень в крови и ЦНС, является одним из наиболее эффективных средств коррекции КН при депрессиях (М.М.Долженко, 2013).

Важно отметить, что задача коррекции КН, сопровождающих депрессивные расстройства, и достижения так называемой «когнитивной ремиссии» в последние десятилетия признается все более приоритетной. Показано, что именно КН, а не другие симптомы депрессии или ее общая тяжесть и продолжительность, в наибольшей мере определяют трудоспособность, социальное и профессиональное функционирование и долгосрочные функциональные исходы больных с депрессиями (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015).

В связи с этим особое значение приобретает поиск таких препаратов, которые обладают наряду с антидепрессивным действием также специфическим положительным действием на когнитивные функции. Одним из наиболее интересных препаратов в этом отношении является флувоксамин, обладающий высоким сродством к σ_1 -рецепторам и мощным агонистическим воздействием на них, а также выраженной способностью тормозить катаболизм мелатонина и нейростероидов. Между тем σ_1 -рецепторы регулируют активность множества нейромедиаторных систем: глутаматергической, дофаминергической, серотонинергической, норадренергической, холинергической. Они также снижают уровень окислительного стресса, секрецию воспалительных цитокинов, активируют процессы роста и разветвления нервных окончаний (нейропластичность), усиливают накопление фосфолипидов в мембранах нервных клеток и повышают их текучесть и устойчи-

вость к вредным воздействиям, повышают нейрогенез (образование новых нервных клеток из стволовых клеток-предшественников) и тормозят апоптоз нейронов, повышают биосинтез и секрецию мозгового нейротрофического фактора – BDNF и фактора роста нервных окончаний – NGF (М.В.Иванов, А.В.Сорокина, 2014).

Благодаря своему взаимодействию с σ_1 -рецепторами, а также способности тормозить катаболизм мелатонина и нейростероидов, флувоксамин оказывает наряду с антидепрессивным и анксиолитическим также выраженное нейропротективное, нейротрофическое, антиапоптотическое, противовоспалительное действие в ЦНС и улучшает когнитивное функционирование и трудоспособность больных с депрессивными расстройствами (М.В.Иванов, А.В.Сорокина, 2014).

Эффективность при депрессиях с деперсонализационным синдромом

Синдром деперсонализации-дереализации (синдром ДП/ДР) часто встречается при депрессивных состояниях, особенно тяжелых или затяжных, хронических, и сам является маркером и предиктором тяжести депрессивного состояния и его затяжного, хронического течения. Кроме того, синдром ДП/ДР часто плохо поддается терапии АД и обуславливает выраженную резистентность депрессии (и любой другой психической патологии, в рамках которой развивается) к терапии (Ю.Л.Нуллер, 1981; M.Sierra, 2012; Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Специалисты давно обратили внимание на то, что синдром ДП/ДР имеет определенное сходство как в этиологии и патогенезе, так и в клинических проявлениях с ОКР, на то, что в развитии синдрома ДП/ДР играют значительную роль обсессивная «зацикленность» пациента на мыслях об этом состоянии, фиксация на его симптомах, компульсивная перепроверка «нахожусь ли я в реальности или нет», «как я вижу мир». Это сходство проявляется и в клиническом ответе синдрома ДП/ДР на те или иные АД. А именно синдром ДП/ДР, подобно ОКР, проявляет преференциальную склонность давать положительный ответ на серотонинергические АД (СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамин), в том числе на флувоксамин. В то же время эффективность при этом синдроме преимущественно или чисто норадренергических АД, таких как ребоксетин, мапротилин, нортриптилин, статистически не отличается от плацебо (E.Hollander и соавт., 1990; M.Sierra, 2012).

Также достаточно давно было обращено внимание и на то, что синдром ДП/ДР тесно связан с тревожными, фобическими и паническими проявлениями (даже теснее, чем с собственно депрессией). В свете этого делались успешные попытки лечить синдром ДП/ДР применением мощных анксиолитиков, таких как клоназепам, феназепам, лоразепам, диазепам (Ю.Л.Нуллер, 1981). Позже было показано, что те серотонинергические АД, которые обладают особенно выраженным анксиолитическим, антифобическим и антипаническим эффектом, например флувоксамин, могут иметь преимущество в лечении синдрома ДП/ДР перед АД преимущественно стимулирующего типа действия, такими как флуоксетин (E.Hollander и соавт., 1990; M.Sierra, 2012).

Кроме того, также было показано, что синдром ДП/ДР тесно связан с диссомническими нарушениями (бессонница или нарушения засыпания при депрессиях, протекающих с синдромом ДП/ДР, встречается в 3 раза чаще, чем при депрессиях без этого синдрома), нарушениями циркадных ритмов (циркадианными десинхронозами, такими как синдром позднего засыпания), нарушениями секреции мелатонина (M.Sierra, 2012). В свете этого те из АД, которые обладают попутным нормализующим влиянием на сон, содержание мелатонина и циркадные ритмы, обла-

дают потенциальным преимуществом в эффективности при лечении синдрома ДП/ДР. А это опять-таки дает флувоксамину, в силу его способности тормозить катаболизм мелатонина и улучшать ночной сон, способствовать нормализации циркадных ритмов, потенциальное преимущество перед другими СИОЗС и СИОЗСиН в лечении депрессий, протекающих с синдромом ДП/ДР (E.Hollander и соавт., 1990; M.Sierra, 2012).

Значительная часть пациентов с синдромом ДП/ДР не реагируют на терапию первой линии, которой являются СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамин в сочетании с бензодиазепиновыми анксиолитиками. Исследователи обратили внимание на то, что симптомы ДП/ДР отчасти сходны с теми симптомами притупления эмоций, которые испытывают больные с шизофреническим дефектом личности, или с тем эмоциональным оцепенением, которое возникает при применении больших доз АП. Эти симптомы связывают со снижением дофаминергической нейромедиации. Это послужило основанием для того, чтобы попытаться эмпирически применять при синдроме ДП/ДР, резистентном к препаратам первой линии, потенцирование различными прямо или косвенно дофаминергическими агентами, такими как ламотриджин (A.Bout и соавт., 2017), бупропион (S.Abbas и соавт., 1995), метилфенидат (Q.Foguet и соавт., 2011), амфетамин (T.Scarella, J.Franzen, 2017). При этом нередко достигался положительный терапевтический эффект (S.Abbas и соавт., 1995; Q.Foguet и соавт., 2011; M.Sierra, 2012; T.Scarella, J.Franzen, 2017; A.Bout и соавт., 2017).

Между тем, как уже указывалось, флувоксамин, в отличие от других СИОЗС, обладает непрямой дофаминергической активностью, связанной с одновременной активацией σ_1 -рецепторов и 5-HT_{1A}-серотониновых рецепторов (S.Hasebe и соавт., 2017). Это также может дать флувоксамину потенциальное преимущество перед другими СИОЗС в эффективности устранения «эмоциональной тупости», «роботоподобности», психической анестезии и ангедонии, сопровождающей синдром ДП/ДР (M.Sierra, 2012; S.Hasebe и соавт., 2017).

Наконец, неслучайным признается тот факт, что такие сильные NMDA-антагонисты, способные вызывать экспериментальную деперсонализацию, как кетамин (R.Howland, 2013), высокие дозы декстрометорфана (L.Nguyen и соавт., 2014), высокие дозы мемантина или амантадина (M.Peeters и соавт., 2004), обладают одновременно и свойствами сильных σ_1 -агонистов. Предполагается, что гиперактивация σ_1 -рецепторов наряду с NMDA-антагонизмом принимает участие в реализации как их быстрого антидепрессивного действия, так и их галлюциногенного и диссоциативного (деперсонализирующего) эффекта (M.Peeters и соавт., 2004; R.Howland, 2013; L.Nguyen и соавт., 2014). Показано, что очень сильная (максимальная или субмаксимальная) стимуляция σ_1 -рецепторов экспериментальным селективным σ_1 -агонистом, даже в отсутствие одновременной NMDA-блокады, способна вызывать деперсонализацию и галлюциногенные эффекты у добровольцев (V.Leopard, 2004; T.Maurice, T.Su, 2009).

В то же время σ_1 -антагонист галоперидол нередко дает положительный эффект при синдроме ДП/ДР при добавлении его к серотонинергическим АД в очень малых дозах (0,5–1 мг), не дающих никакого существенного антидофаминергического и антипсихотического эффекта. Эти данные дают основания полагать, что σ_1 -рецепторы участвуют в патогенезе синдрома ДП/ДР (M.Sierra, 2012; S.Stahl, 2013).

Показано, что мягкая, умеренная, тоническая стимуляция σ_1 -рецепторов, такая, какая имеет место при применении терапевтических доз флувоксамина (в противоположность их гиперактивации при применении кетамина, высоких доз декстрометорфана), приводит к их постепенной десенситизации. Это также может лежать в основе тера-

певтического эффекта флувоксамина при синдроме ДП/ДР, в том числе резистентном к применению других серотонинергических АД (E.Hollander и соавт., 1990; M.Sierra, 2012).

Таким образом, предпочтительность применения именно флувоксамина при депрессиях, протекающих с синдромом ДП/ДР, может быть обоснована сразу с нескольких точек зрения: как с точки зрения наличия у него наряду с антидепрессивной также сильной анксиолитической, антифобической, антиобсессивной и антипанической активности, так и с точки зрения его нормализующего влияния на нередко нарушенные при этом синдроме сон и циркадные ритмы, уровень мелатонина, когнитивные функции, и с точки зрения наличия у флувоксамина, в отличие от некоторых других СИОЗС, непрямой дофаминергической активности и способности «оживлять эмоции», и с точки зрения вовлеченности σ_1 -рецепторов в патогенез синдрома ДП/ДР и наличия у флувоксамина сильной σ_1 -агонистической активности.

Ишемические нарушения

Ишемические поражения головного мозга

Агонисты σ_1 -рецепторов, а также мелатонин и мелатонинергические агонисты, являются эффективными нейропротекторами в экспериментах на животных. В свете этого неудивительно, что флувоксамин как мощный σ_1 -рецепторный агонист и одновременно препарат, повышающий содержание мелатонина в крови и ЦНС за счет торможения его катаболизма, привлёк внимание специалистов, занимающихся поиском новых средств лечения ишемических поражений мозга, в качестве перспективного терапевтического агента (E.Sunami и соавт., 2012; S.Sato и соавт., 2014).

В 2012 г. было проведено небольшое пилотное открытое исследование по эффективности флувоксамина в качестве нейропротектора и АД при ишемическом инсульте (инфаркте головного мозга). В этом исследовании участвовали 19 пациентов с ишемическим инсультом, из них 9 получали в дополнение к стандартному лечению флувоксамин, а 10 – плацебо. При этом было показано, что назначение флувоксамина способствует не только уменьшению проявлений постинсультной депрессии и тревоги, но и устранению или смягчению нарушений сна, а также более быстрому восстановлению когнитивных, речевых и двигательных функций после перенесенного инсульта (E.Sunami и соавт., 2012).

Авторы исследования сделали вывод, что повышение уровня мелатонина и активация σ_1 -рецепторов при назначении флувоксамина могут способствовать как нормализации сна, уменьшению постинсультной депрессии и тревоги за счет анксиолитического и антидепрессивного действия флувоксамина, так и уменьшению тяжести последствий инсульта и более быстрому постинсультному восстановлению когнитивных, речевых и двигательных функций за счет нейропротективного действия флувоксамина (E.Sunami и соавт., 2012).

В 2014 г. другая группа авторов изучали нейропротективное действие флувоксамина в эксперименте на животных, в модели фокальной церебральной ишемии, вызванной окклюзией одной из сонных артерий. Величину постишемического неврологического и когнитивного дефицита, а также размер зоны инфаркта определяли спустя 24 ч после операции. В обеих группах активного лечения животных – как в той, которая получала флувоксамин за 6 ч до операции и сразу после нее, так и в той, которая получала флувоксамин после операции и через 2 ч после нее – были зафиксированы значительное уменьшение размеров зоны церебрального инфаркта, а также уменьшение величины развившегося при этом неврологического и ког-

нитивного дефицита по сравнению с контрольной группой животных, получавшей плацебо. Нейропротективное действие флувоксамина было более выраженным в группе превентивного лечения, но наблюдалось в обеих группах. Эти данные свидетельствуют о том, что флувоксамин, будучи сильным агонистом σ_1 -рецепторов, является эффективным нейропротектором, уменьшает величину зоны инфаркта мозга и улучшает неврологические и когнитивные показатели при его применении в постинсультном или постишемическом периоде (S.Sato и соавт., 2014).

Заболелания сердца

Известно, что σ_1 -рецепторы обильно экспрессируются не только в ЦНС, но и в сердечной мышце. Также известно, что сердечная мышца является второй по плотности экспрессии σ_1 -рецепторов структурой человеческого тела после ЦНС и что активация σ_1 -рецепторов оказывает кардиопротективное действие. В свете этого неудивительно, что флувоксамин стали изучать в качестве потенциального кардиопротектора при различных заболеваниях сердца (M.Bhuiyan и соавт., 2010; H.Tagashira и соавт., 2010).

Так, еще в 2010 г. было показано, что флувоксамин оказывает кардиопротективное действие в экспериментальной модели ХСН, вызванной перегрузкой объемом или хроническим повышением артериального давления. В этой модели он тормозит развитие гипертрофии левого желудочка, прогрессирование ХСН, уменьшает вторичное ишемическое повреждение гипертрофированного миокарда. При этом антагонист σ_1 -рецепторов NE-100 предотвращал кардиопротективное действие флувоксамина, а совместное применение β -адреноблокаторов или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с флувоксамином приводило к усилению кардиопротективного действия обоих. Авторы сделали вывод, что кардиопротективное действие флувоксамина опосредуется его агонизмом к σ_1 -рецепторам и что он является перспективным терапевтическим агентом в комплексной терапии ХСН и в профилактике развития ХСН на фоне хронической артериальной гипертензии (M.Bhuiyan и соавт., 2010; H.Tagashira и соавт., 2010).

Позднее, в 2012 г., тем же авторским коллективом было показано, что кардиопротективное действие флувоксамина проявляется и в другой экспериментальной модели – при экспериментальном остром инфаркте миокарда (ОИМ) или экспериментальной ишемической болезни сердца, вызываемой перевязкой или сужением диаметра одной из коронарных артерий. В этой модели применение флувоксамина как до, так и после искусственно созданной ишемизации миокарда способствовало уменьшению зоны ишемического поражения или некроза сердечной мышцы, улучшению функции оставшейся интактной части мышцы, повышению выживаемости животных с экспериментальным ОИМ. Превентивное применение флувоксамина давало больший эффект, чем применение постфактум, но эффект наблюдался в обоих случаях. При этом не обладающий клинически значимой σ_1 -рецепторной активностью пароксетин в этой же модели кардиопротективного действия не оказывал, а кардиопротективное действие флувоксамина антагонизировалось или предотвращалось применением NE-100, селективного σ_1 -антагониста. Таким образом, и при ишемической болезни сердца, и ОИМ кардиопротективное действие флувоксамина также опосредуется σ_1 -рецепторами (H.Tagashira, K.Fukunaga, 2012).

В 2013 г. опубликован систематический обзор о роли σ_1 -рецепторов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и депрессивных состояний. Автор этого обзора подчеркивает общность некоторых механизмов патогенеза ССЗ и депрессивных состояний, высокую комор-

бидность между ССЗ и депрессивными состояниями, наличие множественных патогенетических связей между теми и другими заболеваниями в обе стороны (например, через такие факторы, как часто встречающиеся при депрессивных состояниях ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные сдвиги в цитокиновом профиле, снижение уровня BDNF, являющегося фактором роста не только для нейронов, но и для кардиомиоцитов) и участие белков-шаперонов, в частности белков σ_1 -рецепторов, в патогенезе как ССЗ, так и депрессий. При этом автор данного обзора указал, что флувоксамин, являясь одновременно эффективным АД, противовоспалительным средством и кардиопротектором, благодаря своим σ_1 -рецепторным свойствам может быть особенно выгодным препаратом для лечения депрессий, коморбидных с ССЗ (K.Hashimoto, 2013).

Обзор от 2014 г. подтвердил результаты предыдущих исследований, а также указал, что флувоксамин является эффективным кардиопротектором при назначении его в составе предоперационной премедикации перед операциями на открытом и остановленном сердце в условиях гипотермии. Авторы этого обзора также показали, что флувоксамин благодаря своей σ_1 -рецепторной активности снижает выделение аденозинтрифосфата из клеток миокарда во внешнюю среду в условиях повреждения (ишемия, охлаждение, искусственная гипертрофия миокарда и др.) и одновременно увеличивает внутриклеточную продукцию и содержание аденозинтрифосфата в клетках, а также снижает ток ионов кальция и эксцитотоксическое повреждение кардиомиоцитов в этих условиях (H.Tagashira и соавт., 2014).

Немаловажно также и то, что флувоксамин, как и почти все СИОЗС, обладает очень высокой кардиобезопасностью при применении у больных с ССЗ. В частности, в отличие от ТЦА и СИОЗСиН он не вызывает тахикардии, не оказывает проаритмогенного действия, не влияет на электрокардиографические параметры, не обладает клинически значимой кардиотоксичностью. В отличие от циталограма и эсциталограма, способных вызывать дозозависимое удлинение интервала QT при применении их в повышенных дозах, флувоксамин подобным свойством не обладает (S.Stahl, 2013). Это обуславливает удобство, безопасность и целесообразность применения флувоксамина в кардиологической практике (О.О.Большакова, 2012).

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, флувоксамин (Феварин) является высокоэффективным средством для лечения разных форм депрессий, но особенно эффективен – и имеет здесь ощутимые преимущества перед другими АД и, в частности, другими СИОЗС – при меланхолических (тоскливых) депрессиях, включая самые тяжелые их формы, депрессиях с выраженной ангедонией, психотических депрессиях, тревожных, ажитированных или сопровождающихся выраженными диссомническими нарушениями депрессиях, депрессиях, коморбидных с теми или иными тревожными расстройствами, депрессиях, протекающих с выраженными КН, депрессиях с коморбидными хроническими болевыми синдромами или с выраженными соматическими болевыми симптомами, обусловленными самой депрессией. Эти особенности клинического действия флувоксамина связывают с его σ_1 -агонистической активностью и с его влиянием на обмен мелатонина и нейростероидов.

Кроме того, флувоксамин благодаря своим σ_1 -агонистическим свойствам является также эффективным нейро- и кардиопротектором при ишемических повреждениях ЦНС (ишемический инсульт), ХСН, ишемической болезни сердца, после перенесенного ОИМ. А благодаря своему

влиянию на обмен мелатонина и нейростероидов флувоксамин эффективен в коррекции диссомнических нарушений и КН разного генеза, в том числе не связанных с депрессией.

Литература/References

1. Андрищенко АВ, Бескова ДА. Терапевтические аспекты применения феварина (флувоксамина малеата) по результатам натуралистической программы Modus. Психиатрия и психофармакотерапия. 2008; 10 (3): 29–34. / Andriushchenko AV, Beskova DA. Terapevicheskie aspekty primeneniia fevarina (fluvoksamina maleata) po rezul'tatam naturalisticheskoi programmy Modus. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2008; 10 (3): 29–34. [in Russian]
2. Беккер РА, Быков Ю.В. Афобазол (фабомотизол): анксиолитик, и не только (израильско-русский взгляд на проблему). Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (4): 12–21. / Bekker RA, Bykov Yu.V. Afobazole (fabomotizole): is it only an anxiolytic? An Israeli-Russian view of the problem. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2017; 19 (4): 12–21. [in Russian]
3. Беккер РА, Быков Ю.В. Когнитивные нарушения при депрессиях: клиническое значение и современные возможности терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (4): 40–5. / Bekker RA, Bykov Yu.V. Cognitive impairment in depression: clinical significance and current treatment options. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2015; 17 (4): 40–45. [in Russian]
4. Беккер РА, Быков Ю.В. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (обзор современных данных). Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18 (4): 42–51. / Bekker RA, Bykov Yu.V. Memantine: a review of its use in psychiatry. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016; 18 (4): 42–51. [in Russian]
5. Беккер РА, Быков Ю.В. Поль Кильхольц и его вклад в мировую психиатрию. Дневник психиатра. 2016; 3: 3–6. / Bekker RA, Bykov Yu.V. Pol' Kilt'hol'ts i ego vklad v mirovuiu psikiatriiu. *Dnevnik psikiattra*. 2016; 3: 3–6. [in Russian]
6. Большакова О.О. Роль антидепрессантов в современной кардиологии. *Клин. фармакология и терапия*. 2012; 4 (21): 19–24. / Bol'shakova O.O. Rol' antidepressantov v sovremennoi kardiologii. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2012; 4 (21): 19–24. [in Russian]
7. Быков Ю.В., Беккер РА, Резников МК. Депрессии и резистентность. Практическое руководство. М.: РИОР; ИНФРА-М, 2013. / Bykov Yu.V., Bekker RA, Reznikov MK. *Depressii i rezistentnost'. Prakticheskoe rukovodstvo*. М.: RIOR; INFRA-M, 2013. [in Russian]
8. Быков Ю.В., Беккер РА, Сюняков Т.С. Зипрасидон: баланс между эффектами, эффективностью и переносимостью. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18 (4): 52–62. / Bykov Yu.V., Bekker RA, Syunyakov T.S. Ziprasidone: the past, the present and the future of an antipsychotic. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016; 18 (4): 52–62. [in Russian]
9. Винникова МА, Козырева АВ. Возможности применения феварина (флувоксамина) в терапии аффективных нарушений, встречающихся при болезнях зависимости. Наркология. 2010; 9 (105): 69–76. / Vinnikova MA, Kozyreva AV. *Vozmozhnosti primeneniia fevarina (fluvoksamina) v terapii affektivnykh narushenii, vstrechaiuscbikhsia pri bolezniakh zavisimosti*. *Narkologiya*. 2010; 9 (105): 69–76. [in Russian]
10. Долженко М.М. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии: возможности комбинированной терапии антидепрессантом и антигипоксантом. *Международ. неврол. журн.* 2013; 5 (59): 152–60. / Dolzhenko MM. *Depressivnye i trevoznye rasstroistva v kardiologii: vozmozhnosti kombinirovannoi terapii antidepressantom i antigipoksantom*. *Mezhdunar. неврол. журн.* 2013; 5 (59): 152–60. [in Russian]
11. Дубницкая Э.Б. Опыт применения флувоксамина (феварина) при психогенных депрессиях. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (2): 77–8. / Dubnitskaia E.B. *Opyt primeneniia fluvoksamina (fevarina) pri psikhogemnykh depressiakh*. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2005; 7 (2): 77–8. [in Russian]
12. Дюкова Г.М. Расстройства адаптации в медицинской практике: диагностика и терапия. Эффективная фармакотерапия. 2010; 16: 6–11. / Diukova G.M. *Rasstroistva adaptatsii v meditsinskoj praktike: diagnostika i terapiia*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2010; 16: 6–11. [in Russian]
13. Иванов М.В., Сорокина АВ. Влияние фармакотерапии антидепрессантами на когнитивные функции при депрессивных расстройствах: возможности применения флувоксамина. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева*. 2014; 3: 22–127. / Ivanov MV, Sorokina AV. *Vliianie farmakoterapii antidepressantami na kognitivnye funktsii pri depressivnykh rasstroistvakh: vozmozhnosti primeneniia fluvoksamina*. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M.Bekhtereva*. 2014; 3: 22–127. [in Russian]
14. Кинкулькина МА. Лечение тяжелых эндогенных депрессий феварином (флувоксамин). Психиатрия и психофармакотерапия. 2007; 9 (4): 39–44. / Kinkul'kina MA. *Lechenie tiazhelykh endogennykh depressii fevarinom (fluvoksamin)*. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2007; 9 (4): 39–44. [in Russian]
15. Левин Я.И., Ковальчук М.В. Депрессия и нарушения сна. Эффективная фармакотерапия. 2010; 18: 18–24. / Levin Ia.I., Koval'chuk M.V. *Depressiia i narusheniia sna*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2010; 18: 18–24. [in Russian]
16. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. СПб, 2012. / Mazo G.E., Neznanov N.G. *Terapevicheski rezistentnye depressii*. SPb, 2012. [in Russian]
17. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. Л.: Медицина, 1981. / Nuller Ju.L. *Depressiia i depersonalizatsiia*. L.: Meditsina, 1981. [in Russian]
18. Ромасенко Л.В., Шанаева И.А. Лечение расстройств сна при депрессии у пациентов с соматическими заболеваниями. *Справочник поликлинического врача*. 2008; 13: 58–62. / Romasenko LV, Shanaeva IA. *Lechenie rasstroistv sna pri depressii u patsientov s somaticheskimi zabolevaniiami*. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2008; 13: 58–62. [in Russian]
19. Самушия МА. Феварин (Флувоксамин) в терапии тревожно-депрессивных нозогенных реакций у пациентов с онкологическими заболеваниями. Психические расстройства в общей медицине. 2008; 1: 33–7. / Samushia MA. *Fevarin (Fluvoksamin) v terapii trevozno-depressivnykh nozogennykh reaktcii u patsientov s onkologicheskimi zabolevaniiami*. *Mental Disorders in General Medicine*. 2008; 1: 33–7. [in Russian]
20. Смуглевич А.Б., Ильина НА, Читлова В.В. Место флувоксамина в лечении депрессии в России: открытое неконтролируемое рандомизированное многоцентровое наблюдательное исследование. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18 (1): 4–10. / Smulevich AB, Ilyina NA, Chitlova VV. *Fluvoxamine in Treatment of Depression in Russian Patients: An Open-Label Uncontrolled and Randomized Multicenter Observational Study*. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016; 18 (1): 4–10. [in Russian]
21. Сюняков Т.С. Влияние флувоксамина на уровни мелатонина: обзор литературы и анализ потенциальной клинической значимости. Психиатрия и психофармакотерапия. 2014; 16 (1): 33–8. / Syunyakov T.S. *Effects of fluvoxamine on the melatonin levels: literature overview and possible clinical implication*. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2014; 16 (1): 33–8. [in Russian]
22. Федотова АВ. Тревожно-депрессивные расстройства в общеклинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 3 (4): 83–90. / Fedotova AV. *Trevozno-depressivnye rasstroistva v obscheklinicheskoi praktike*. *Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2008; 3 (4): 83–90. [in Russian]
23. Ханнанова А.Н., Быков Ю.В., Беккер РА. Перспективы применения мелатонина в терапии различных психических расстройств (Обзор литературы). В мире научных открытий. 2017; 1 (9): 131–49. / Khatnanova AN, Bykov Yu.V., Bekker RA. *Perspektivy primeneniia melatonina v terapii razlichnykh psikhicheskikh rasstroistv (Obzor literatury)*. *V mire nauchnykh otkrytii*. 2017; 1 (9): 131–49. [in Russian]

24. Читлова В.В. Тревожные депрессии: аспекты психопатологии и терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012; 4: 27–33. / Chitlova V.V. Anxious depressions: aspects of psychopathology and therapy. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2012; 4: 27–33. [in Russian]
25. Ширяев О.Ю., Будневский А.В., Янковская В.Л. Психосоматические аспекты терапии хронической сердечной недостаточности у больных с тревожно-депрессивными расстройствами. Прикладные информационные аспекты медицины. 2014; 1 (17): 214–20. / Shiriaev O.Yu., Budnevskii A.V., Iankovskaia V.L. Psikhosomaticheskie aspekty terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bolnykh s trevozhno-depressivnymi rassstroistvami. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny. 2014; 1 (17): 214–20. [in Russian]
26. Abbas S, Chandra PS, Srivastava M. The use of fluoxetine and buspirone for treatment-refractory depersonalization disorder. J Clin Psychiatry 1995; 56 (10): 484.
27. Antipova OS, Krasnov VN, Trofimova OS. [The changes in the autonomic regulation in depressive disorders of moderate severity]. [Article in Russian]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova 2013; 113 (11 Pt 2): 65–73.
28. Bbuiyan MS, Tagasbira H, Sbioda N, Fukunaga K. Targeting σ_1 receptor with fluvoxamine ameliorates pressure-overload-induced hypertrophy and dysfunctions. Expert Opin Ther Targets 2010; 14 (10): 1009–22.
29. Bout A, Berbili N, Benbrabim M et al. [Lamotrigine in the treatment of resistant depersonalization disorder: A case report]. [Article in French]. Encephale 2017. pii: S0013-7006(17)30113-6
30. Chen T, Tanaka M, Wang Y et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone enhances activity and trafficking of astrocytic GLT-1 via σ_1 receptor-mediated PKC activation in the hippocampal dentate gyrus of rats. Glia 2017; 65 (9): 1491–503.
31. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR et al. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. Curr Neuropharmacol 2008; 6 (4): 344–66.
32. Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. Hum Psychopharmacol 2003; 18: 379–84.
33. Dallé E, Daniels WM, Mabandla MV. Fluvoxamine maleate normalizes striatal neuronal inflammatory cytokine activity in a Parkinsonian rat model associated with depression. Behav Brain Res 2017; 316: 189–96.
34. Dewulf L, Hendrickx B, Lesaffre E. Epidemiological data of patients treated with fluvoxamine: results from a 12 week non-comparative multicentre study. Int Clin Psychopharmacol 1995; 9 (Suppl. 4): 67–72.
35. Emmanuel NP, Lydiard RB, Crawford M. Treatment of irritable bowel syndrome with fluvoxamine. Am J Psychiatry 1997; 154 (5): 711–2.
36. Foguet Q, Álvarez MJ, Castells E, Arrufat F. Methylphenidate in depersonalization disorder: a case report. Actas Esp Psiquiatr 2011; 39 (1): 75–8.
37. Fuller RW, Wong DT. Serotonin reuptake blockers in vitro and in vivo. J Clin Psychopharmacol 1987; 7 (Suppl. 6): 36S–43S.
38. Furuse T, Hasimoto K. Fluvoxamine monotherapy for psychotic depression: the potential role of sigma-1 receptors. Ann Gen Psychiatry 2009; 8: 26.
39. Gatti F, Bellini L, Gasperini M et al. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. Am J Psychiatry 1996; 153 (3): 414–6.
40. Guidotti A, Costa E. Can the antidysphoric and anxiolytic profiles of selective serotonin reuptake inhibitors be related to their ability to increase brain 3 alpha, 5 alpha-tetrahydroprogesterone (allopregnanolone) availability? Biol Psychiatry 1998; 44 (9): 865–73.
41. Hartter S, Wang X, Weigmann H et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the Biotransformation of Melatonin. J Clin Psychopharmacol 2001; 21: 167–74.
42. Hasebe S, Ago Y, Watabe Y et al. Anti-anhedonic effect of selective serotonin reuptake inhibitors with affinity for sigma-1 receptors in picrotoxin-treated mice. Br J Pharmacol 2017; 174 (4): 314–27.
43. Hasimoto K. Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. Prog Neurobiol 2013; 100: 15–29.
44. Hayashi T, Tsung-Su TP. Cholesterol at the endoplasmic reticulum: roles of the sigma-1 receptor chaperone and implications thereof in human diseases. Subcell Biochem 2010; 51: 381–98.
45. Hindmarch I, Hasimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2010; 25: 193–200.
46. Hollander E, Liebowitz MR, DeCaria C et al. Treatment of depersonalization with serotonin reuptake blockers. J Clin Psychopharmacol 1990; 10 (3): 200–3.
47. Hong WC, Yano H, Hiranita T et al. The sigma-1 receptor modulates dopamine transporter conformation and cocaine binding and may thereby potentiate cocaine self-administration in rats. J Biol Chem 2017; 292 (27): 11250–61.
48. Houck C. An open-label pilot study of fluvoxamine for mixed anxiety-depression. Psychopharmacol Bull 1998; 34 (2): 225–7.
49. Howland RH. Ketamine for the treatment of depression. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 2013; 51 (1): 11–4.
50. Irons J. Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. Neuropsychiatr Dis Treat 2005; 1 (4): 289–99.
51. Isbima T, Fujita Y, Hasimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. Eur J Pharmacol 2014; 727: 167–73.
52. Kasabara J, Uchida H, Tezuka K, Oka N. Postischemic Anhedonia Associated with Neurodegenerative Changes in the Hippocampal Dentate Gyrus of Rats. Neural Plast 2016; 2016: 5054275.
53. Kato T, Kajiyama S, Hamada H, Kawamoto M. Long-term administration of fluvoxamine attenuates neuropathic pain and involvement of spinal serotonin receptors in diabetic model rats. Hiroshima J Med Sci 2013; 62 (4): 83–9.
54. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanism and treatment of SSRIs-induced sexual dysfunction. Perspect Psychiatr Care 2002; 38: 111–6.
55. Kishimoto A, Todani A, Miura J et al. The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report. Ann Gen Psychiatry 2010; 9: 23.
56. Korte SM, Prins J, Krajnc AM et al. The many different faces of major depression: it is time for personalized medicine. Eur J Pharmacol 2015; 753: 88–104.
57. Laws D, Ashford JJ, Anstee JA. A multicentre double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. Acta Psychiatr Scand 1990; 81 (2): 185–9.
58. Leonard BE. Sigma receptors and sigma ligands: background to a pharmacological enigma. Pharmacopsychiatry 2004; 37 (Suppl. 3): S166–70.
59. Lopukhov IG. [A comparative clinical evaluation of the antidepressive activity of fluoxetine and fluvoxamine]. [Article in Russian]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova. 1997; 97 (4): 53–7.
60. Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. Headache 1994; 34 (1): 44–9.
61. Maurice T, Su TP. The pharmacology of sigma-1 receptors. Pharmacol Ther 2009; 124 (2): 195–206.
62. Minaïyan M, Hajbashiemi V, Rabbani M et al. Evaluation of anti-colitic effect of fluvoxamine against acetic acid-induced colitis in normal and reserpinized depressed rats. Eur J Pharmacol 2015; 746: 293–300.
63. Neylan TC, Metzler TJ, Schoenfeld FB et al. Fluvoxamine and sleep disturbances in posttraumatic stress disorder. J Trauma Stress 2001; 14: 461–7.
64. Nguyen L, Robson MJ, Healy JR et al. Involvement of sigma-1 receptors in the antidepressant-like effects of dextromethorphan. PLoS One 2014; 9 (2): e89985.
65. Obyama S, Kuniyoshi M, Nisbi S, Inanaga K. [Postherpetic neuralgia alleviated by an SSRI fluvoxamine: two cases of PHN accompanied with depression were treated with fluvoxamine]. [Article in Japanese]. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 2004; 24 (2): 79–81.

66. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A et al. Fluvoxamine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD006114.
67. Pae CU, Masand PS, Ajwani N et al. Irritable bowel syndrome in psychiatric perspectives: a comprehensive review. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (10): 1708–18.
68. Panteleeva GP, Abramova LI, Korenev AN. [Selective serotonin reuptake inhibitors in the therapy of various types of endogenous depressions]. [Article in Russian]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova* 2000; 100 (3): 36–41.
69. Peeters M, Romieu P, Maurice T et al. Involvement of the sigma 1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine. *Eur J Neurosci* 2004; 19 (8): 2212–20.
70. Riesner HJ, Zeitler C, Schreiber H, Wild A. [Additional treatment in chronic pain syndrome due to hip and knee arthritis with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine (Fevarin)]. [Article in German]. *Z Orthop Unfall* 2008; 146 (6): 742–6.
71. Sato S, Kawamata T, Kobayashi T, Okada Y. Antidepressant fluvoxamine reduces cerebral infarct volume and ameliorates sensorimotor dysfunction in experimental stroke. *Neuroreport* 2014; 25 (10): 731–6.
72. Scarella TM, Franzen JR. Case report: Improvement in dissociative symptoms with mixed amphetamine salts. *J Trauma Dissociation* 2017; 18 (5): 649–62.
73. Shimodozono M, Kawabira K, Kamishita T et al. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int J Neurosci* 2002; 112 (10): 1173–81.
74. Shirayama Y, Hashimoto K. A case of psychotic depression treated with fluvoxamine monotherapy. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2010; 8: 53–4.
75. Sierra M. *Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome*. 1st Ed. Cambridge University Press, 2012.
76. Silvestri R, Pace-Schott E, Gersh T et al. Effects of fluvoxamine and paroxetine on sleep structure in normal subjects: a home-based Nightcap evaluation during drug administration and withdrawal. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 642–52.
77. Sonawalla SB, Spillmann MK, Kolsky AR et al. Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (9): 580–3.
78. Stabl SM. Antidepressant treatment of psychotic major depression: potential role of the sigma receptor. *CNS Spectr* 2005; 10 (4): 319–23.
79. Stabl SM. Selectivity of SSRIs: individualising patient care through rational treatment choices. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004; 8 (Suppl. 1): 3–10.
80. Stabl SM. *Stabl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application*. 4th Ed. Cambridge University Press, 2013.
81. Sunami E, Usuda K, Nishiyama Y et al. A preliminary study of fluvoxamine maleate on depressive state and serum melatonin levels in patients after cerebral infarction. *Intern Med* 2012; 51 (10): 1187–93.
82. Svestka J, Ceskov3 E, Rys3nek R et al. [The status of fluvoxamine among the antidepressive agents]. [Article in Czech]. *Cesk Psychiatr* 1992; 88 (5): 209–19.
83. Tadokoro S, Kanabara N, Kikuchi S et al. Fluvoxamine may prevent onset of psychosis: a case report of a patient at ultra-high risk of psychotic disorder. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 26.
84. Tagasbira H, Bbuiyan MS, Sbioda N, Fukunaga K. Fluvoxamine rescues mitochondrial Ca²⁺ transport and ATP production through σ_1 -receptor in hypertrophic cardiomyocytes. *Life Sci* 2014; 95 (2): 89–100.
85. Tagasbira H, Bbuiyan S, Sbioda N et al. σ_1 -receptor stimulation with fluvoxamine ameliorates transverse aortic constriction-induced myocardial hypertrophy and dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299 (5): H1535–45.
86. Tagasbira H, Fukunaga K. [Cardioprotective effect of fluvoxamine, sigma-1 receptor high affinity agonist]. [Article in Japanese]. *Yakugaku Zasshi* 2012; 132 (2): 167–72.
87. Uzunova V, Sbeline Y, Davis JM et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (6): 3239–44.
88. Van den Broek WW, BirkenbKger TK, Mulder PG et al. A double-blind randomized study comparing imipramine with fluvoxamine in depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 175 (4): 481–6.
89. Van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24 (Suppl. 1): 203–9.
90. Van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 (Suppl. 1): 1–9.
91. Von Babr C, Ursing C, Yasui N et al. Fluvoxamine but not citalopram increases serum melatonin in healthy subjects – an indication that cytochrome P450 CYP1A2 and CYP2C19 hydroxylate melatonin. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 123–7.
92. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (4): 482–91.
93. Wilson SJ, Bell C, Coupland NJ, Nutt DJ. Sleep Changes During Long-Term Treatment of Depression with Fluvoxamine – A Home-Based Study. *Psychopharmacology* 2000; 149: 360–5.
94. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M et al. Long-term treatment of psychotic (delusional) depression with fluvoxamine: an open pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 195–7.
95. Zanardi R, Franchini L, Serretti A et al. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 26–9.
96. Zhang CL, Feng ZJ, Liu Y et al. Methylphenidate enhances NMDA-receptor response in medial prefrontal cortex via σ_1 receptor: a novel mechanism for methylphenidate action. *PLoS One* 2012; 7 (12): e51910.

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: yubikov@gmail.com

Нейротрофины (Церебролизин) – перспективный путь в разработке болезньюмодифицирующей терапии нервно-психических заболеваний. Обзор (часть 1): аффективные расстройства, наркология, шизофрения

В.Г.Будза, Е.Ю.Антохин[✉], Р.И.Палаева, В.Ф.Друзь
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.
460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6
[✉]antioh73@yandex.ru

Первая часть обзора по применению Церебролизина в клинической практике посвящена широкому спектру психических заболеваний. Представлены исследования с доказательной базой об эффективности Церебролизина при лечении больных с аффективной патологией, шизофренией, психоорганическим синдромом, а также пациентов, употребляющих психоактивные вещества. С учетом имеющихся нейробиологических и клинических данных сделан вывод о возможном расширении зарегистрированных показаний для лечения Церебролизинном.

Ключевые слова: Церебролизин, наркология, депрессия, тревога, шизофрения.

Для цитирования: Будза В.Г., Антохин Е.Ю., Палаева Р.И., Друзь В.Ф. Нейротрофины (церебролизин) – перспективный путь в разработке болезньюмодифицирующей терапии нервно-психических заболеваний. Обзор (часть 1): аффективные расстройства, наркология, шизофрения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (1): 27–36.

Neurotrophins (Cerebrolysin) – a perspective way in development of disease-modifying therapy nervous-mental diseases. Overview (part 1): affective disorders, narcology, schizophrenia

V.G.Budza, E.Yu.Antokhin[✉], R.I.Palaeva, V.F.Druzь
Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 460000, Russian Federation, Orenburg, ul. Sovetskaia, d. 6
[✉]antioh73@yandex.ru

The first part of the review on the use of Cerebrolysin in clinical practice is devoted to a wide range of mental diseases. Studies with evidence base on the effectiveness of Cerebrolysin in the treatment of patients with affective pathology, schizophrenia, suffering from psychoorganic syndrome, as well as using psychoactive substances are presented. Taking into account the available neurobiological and clinical data, a conclusion is made about the possible expansion of the registered indications for the treatment with Cerebrolysin.

Key words: Cerebrolysin, narcology, depression, anxiety, schizophrenia.

For citation: Budza V.G., Antokhin E.Yu., Palaeva R.I., Druz V.F. Neurotrophins (Cerebrolysin) – a perspective way in development of disease-modifying therapy nervous-mental diseases. Overview (part 1): affective disorders, narcology, schizophrenia. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (1): 27–36.

Психические расстройства

Для клиницистов все большее значение приобретает коморбидность депрессивного расстройства с соматическими заболеваниями, среди которых одно из ведущих мест занимает цереброваскулярная патология [18, 30, 34, 41, 42, 66]. По данным Е.И.Гусева и А.Н.Боголеповой [30], частота развития постинсультной депрессии составляет 40% с максимальной распространенностью в восстановительном периоде инсульта 70% и более.

Развитие депрессии при цереброваскулярной патологии значительно ухудшает течение сопутствующих соматических заболеваний: ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, кардиальные аритмии, сахарный диабет [5, 26, 27, 112]. Неизбежно возникает углубление когнитивных расстройств, обусловленных цереброваскулярным поражением, тяжесть которых кроме глубинных сосудистых расстройств зависит и от выраженности депрессивной симптоматики. Среди больных с умеренными когнитивными расстройствами, страдающих депрессиями, деменция развивалась в 85% по сравнению с 32% без депрессии [108]. Цереброваскулярная патология, в том числе и ее осложнения инсультами, обуславливает явления эксайтотоксичности, которая потенцирует развитие окси-

дантного стресса, индуцируя программу апоптоза [28]. При ишемическом повреждении возникающий недостаток нейротрофинов во многом способствует гибели клеток в области ишемической пенумбры. Нейротрофическая теория развития депрессии и роль нейротрофинов в нейроморфологических изменениях, вызванных ею, позволяют свидетельствовать об определенной идентичности возникающих в головном мозге патологических процессов, которые потенцируют друг друга [4, 7, 17, 33], в том числе при суицидальном поведении, алкогольном анамнезе и другой коморбидности [2, 3, 6, 8–12, 32, 43, 47]. Данные обстоятельства делают целесообразным применение для лечения депрессии, возникающей при цереброваскулярной патологии, препарата Церебролизин, который обладает нейропротекторными свойствами (обуславливает антиапоптотическую активность и предотвращение эксайтотоксичности, модуляцию воспалительной реакции, нейтрализацию свободных радикалов), а также нейропластическими эффектами (усиливает дифференциацию нервных клеток и нейрональный спраунтинг) [30].

Эффективность и безопасность применения комбинации флувоксамина и Церебролизина у больных с постинсультной депрессией были продемонстрированы в иссле-

дованиях Т.И.Лариковой и соавт. [44, 45]. Была отмечена высокая степень эффективности не только при депрессивных, но и тревожных расстройствах. Только комбинация флувоксамина и Церебролизина нивелировала истерические расстройства. Констатируется более значимое восстановление когнитивных функций, особенно способности к концентрации внимания.

В своих работах Е.И.Чуканова [67, 68] у пациентов с начальными проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии, леченными Церебролизином, выявила улучшение настроения и снижение тяжести депрессии со значительной стабилизацией эмоционального состояния больных. Отмечено снижение баллов по шкале Спилбергера, свидетельствующее о положительном влиянии Церебролизина, улучшение состояния прослеживалось уже с 7-х суток лечения, а к 30-м суткам наблюдения оно достигало статистически достоверного. По шкале Гамильтона статистически значимая динамика отмечена также к 30-м суткам лечения.

Эффективность включения Церебролизина в комплексное лечение депрессивных и когнитивных расстройств у больных с дисциркуляторной энцефалопатией 2-й степени, обусловленной атеросклерозом, была исследована группой украинских авторов [48]. Пациенты обоего пола в возрасте от 45 до 65 лет ($n=60$) были разделены по 30 человек на основную группу и контрольную. Больные основной группы кроме базовой терапии (витаминотерапия, вазоактивные препараты, антидепрессанты) получали 15 внутривенных инъекций Церебролизина по 10 мл/сут; пациенты контрольной группы получали только базовую терапию. У всех обследуемых больных в психопатологической симптоматике доминировали депрессивные и когнитивные расстройства: апатическая депрессия (40,0% – в основной группе и 43,0% – в контрольной), астеническая депрессия (43,3 и 36,6% соответственно), ипохондрическая депрессия (16,7 и 20,0% соответственно). Достоверно лучшая динамика депрессивных расстройств со значительным улучшением была продемонстрирована преимущественно в основной группе после курса терапии; у пациентов контрольной группы в большинстве случаев констатируется улучшение вне зависимости от разновидности депрессии. Степень расстройства когнитивных функций, установленная по MMSE, соответствовала у 9 пациентов основной группы и 10 – контрольной «преддементными нарушениями», у 13 и 12 соответственно – «деменции легкой степени», по 8 пациентов в обеих группах – «деменции умеренной степени выраженности». Под влиянием лечения в основной группе увеличилось число больных с «преддементными нарушениями» с 30,0% до 46,7% и без нарушения когнитивных функций выявилось 23,3%, тогда как в контрольной группе у большинства больных констатированы «деменция легкой степени выраженности» (33,3%) и «преддементные нарушения» (43,3%). Достоверность различий между группами установлена после курса лечения в категориях «деменция легкой степени выраженности» с преимуществом в контрольной группе ($p<0,05$) и в группе «когнитивная функция не нарушена» с большим числом больных в основной группе ($p<0,05$). Опросник Европейской группы качества продемонстрировал у больных основной группы более выраженную позитивную динамику, особенно по шкалам «беспокойство/депрессия» ($p<0,01$) и «активность в повседневной жизни» ($p<0,05$). Средние показатели самооценки общего состояния здоровья достоверно более значительно выросли у пациентов основной группы по сравнению с контрольной ($p<0,01$). По заключению авторов Церебролизин в комплексной терапии депрессий у больных с дисциркуляторной энцефалопатией способствует повышению эффективности терапии с выраженным регрессом энергетического компонента депрессии и когнитивных расстройств (внимание, па-

мять), что во многом объясняется участием нейротрофических факторов в развитии депрессивных расстройств, в том числе и сосудистого генеза.

В диссертационном исследовании А.Н.Луканина [46] было показано, что применение Церебролизина в комбинации с антидепрессантами не только уменьшает количество побочных проявлений антидепрессантов, существенно усиливает и пролонгирует эффект терапии, но и качественно изменяет ее уровень, значимо повышая качество жизни пациентов, в частности у больных трудоспособного возраста с депрессией после инсульта.

У 60 пациентов с генерализованным тревожным расстройством и выявленными в процессе исследования когнитивными расстройствами (внимание и память) Л.С.Чутко и соавт. [69] проведено сравнительное исследование эффективности монотерапии препаратом Велафакс и комбинированной терапии этого депрессанта с Церебролизином. Велафакс назначался пациентам в дозе 75 мл/сут, разделенной на 2 приема (1-я группа – 33 человека), 2-я группа пациентов получала такую же дозу Велафакса с 5 мл Церебролизина, вводимого внутривенно. Результаты клинических и психологических исследований, выполненных после 2-месячного курса лечения, показали более высокую клиническую эффективность комбинированной терапии, особенно в регрессии когнитивных нарушений, констатируемых при данной патологии: значительное улучшение при комбинированном лечении выявилось у 80% против 63,3% у пациентов с монотерапией Велафаксом. Положительные эффекты комбинированного применения Церебролизина с антидепрессантом были выявлены А.Ф.Изнаком и соавт. [38] в рамках сравнительного исследования динамики параметров электроэнцефалограммы у пожилых больных (средний возраст $67,1\pm 5,7$ года) с синдромом депрессии при лечении венлафаксином (доза в диапазоне 75–150 мл/сут) и венлафаксином (в тех же дозах) в комбинации с Церебролизином, вводимым внутривенно в 1 дозе 20 мл, курс лечения – 4 нед. Было получено значительное улучшение при обоих методах лечения по шкалам HAM-D, CGI, CGI-I и MMSE. Однако в случаях комбинированного лечения у больных выявилось более отчетливое улучшение состояния мозговых функций (таких как увеличение спектральной мощности и нормализации α -частотного диапазона электроэнцефалограммы в париетально-окципитальных структурах) по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Депрессия

Внимание к депрессивным состояниям, особенно суицидального поведения, на современном этапе развития медицины значительно возросло в связи с ростом таких расстройств как в психиатрической, так и в общей медицинской практике [6–11, 17, 32, 33, 47]. По данным разных авторов [5, 7, 15, 27, 33, 37, 49, 100], депрессией страдают до 17% всего населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, депрессивные расстройства могут занять 2-е место в мире среди всех заболеваний (после сердечно-сосудистых) по уровню смертности, инвалидизации, трудопотерям и экономическим последствиям [15, 37]. Данные обстоятельства заставляют интенсифицировать медико-биологические исследования патогенеза депрессий, степень участия разных мозговых структур в становлении депрессивной патологии. С помощью современных методов нейровизуализации выявлены структурные (органические) изменения в головном мозге при депрессии, главным образом касающиеся нарушения функции дендритов (укорочения их, снижения числа шипиков и синаптических контактов), а также гибели части нервных и глиальных клеток, т.е. явления, свидетельствующие о нарушении нейропластичности [29, 77, 87, 97, 107].

Одним из важных объяснений морфологических изменений при депрессии является дефицит нейротрофинов [19, 23, 94]. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) наиболее тесно связан со стрессом и аффективной патологией, а Церебролизин характеризуется существенным структурным и функциональным сходством с данным нейротрофином [23, 25, 30]. Эти данные послужили основанием для исследования эффективности и безопасности с доказанными экспериментально и клинически нейротрофическими, нейропротективными свойствами Церебролизина. Исходя из предыдущих наших сообщений, этот препарат активизирует эффективную нейрогенерацию, компенсируя имеющееся повреждение мозга, и способствует «максимально возможному использованию ресурсов оставшейся интактной нервной ткани, что ведет к наиболее полному восстановлению пациента» [15]. В связи с основной проблемой аффективных расстройств – эндогенной депрессией, лечение которой антидепрессантами не всегда достаточно эффективно (относительная резистентность) и осложняется побочными эффектами [32], возникает необходимость комбинации антидепрессантов для аугментации их эффекта и нивелирования нежелательных явлений путем воздействия на определенные механизмы ее патогенеза (нарушение нейропластичности) нейропептидным препаратом Церебролизин.

Г.П.Пантелеева и соавт. [52] провели лечение Церебролизином 40 пациентов (основная группа) с эндогенной депрессией (контрольная группа – 28 больных). Обе группы получали базовую терапию одним из антидепрессантов (Людиомил, пароксетин, амитриптилин) в зависимости от клинической разновидности депрессии (тоскливой, тревожной, апато-адинамической) в течение 28 дней. Церебролизин вводился внутривенно капельно по 10 мл/сут (1-я подгруппа основной группы – 20 больных) и 20 мл/сут (2-я подгруппа – 20 больных). Эффективность терапии сравнивалась в обеих группах по клинической динамике расстройств и выраженности побочных эффектов. Терапевтический эффект комбинированного лечения эндогенной депрессии (антидепрессант + Церебролизин) был значительно выше, чем в контрольной группе, независимо от разновидности антидепрессанта на начальных этапах лечения. Наиболее выраженный положительный эффект выявился в комбинации амитриптилина с Церебролизином по 20 мл внутривенно в сутки и в случаях апато-адинамического варианта депрессии. Кроме того, комбинация антидепрессантов и Церебролизина обеспечивала более быстрый (на 1–2 нед) и более выраженный терапевтический эффект, а также лучшую переносимость антидепрессантов (в 2 раза меньше нежелательных явлений) и нивелирование психических, соматовегетативных побочных эффектов базовой терапии.

A.Ciobanu и соавт. [83] довольно успешно использовали подобную комбинацию при резистентной депрессии у 20 пожилых пациентов (старше 65 лет). В основной группе (n=10) больные принимали антидепрессанты в комбинации с 10 мл/сут Церебролизина, контрольная группа (n=10) – только разные антидепрессанты. В контрольной группе психическое состояние улучшилось уже через 2 нед, а по окончании лечения оказалось больше респондентов и меньше рецидивов. О лучшей переносимости психотропных средств и обеспечении их безопасности в случаях комбинации с Церебролизином при лечении больных с эндогенной депрессией свидетельствуют и H.Deigner и соавт. [84].

М.А.Тетюшкин [65] в своем плацебо-контролируемом исследовании 60 пациентов в возрасте от 25 до 57 лет с депрессией легкой и средней тяжести (по шкалам Гамильтона и Готвальда) продемонстрировал эффективность и безопасность лечения аффективных расстройств Церебролизином. Больные были разделены на 2 группы (основную

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЫСЛИ.

Месяц назад Павел Иванович заметил ухудшение памяти, внимания, легкую слабость в руке и ноге
Сегодня он выиграл партию в шахматы



Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы
- Улучшает познавательные функции при сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройствах
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **СОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтеррах, Австрия.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании.

EVER
PHARMA

ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

и контрольную) по 30 больных. Основной группе назначался Церебролизин (10 мл внутривенно ежедневно 5 дней в неделю, всего 20 инъекций) и для снятия тревожности – Реланиум per os в дозе от 2,5 до 3 мг/сут. Пациенты контрольной группы получали 4 мл 5% аскорбиновой кислоты на 10 мл 5% глюкозы внутривенно струйно и в той же дозе – Реланиум. В ходе лечения у 28 больных основной группы наблюдалась тенденция к снижению суммы баллов по шкалам Гамильтона и Готтланда уже к 10-му дню, а к 28-му – более чем 50% снижение значений соответствующих показателей становится статистически значимым ($p < 0,05$). Только у 2 пациентов из 29 (1 больной не закончил лечение в силу значительного обострения тревожности) выявлены побочные эффекты, все они носили легкий характер и не требовали отмены терапии. В контрольной группе только 2 пациента к концу терапии (28 дней) показали редукцию депрессивной симптоматики на 50%. Следовательно, согласно выводу данного автора, Церебролизин в сочетании с Реланиумом обладает выраженной антидепрессивной активностью при лечении депрессий легкой и средней тяжести. Препарат демонстрирует хорошую переносимость и отсутствие выраженных побочных явлений. Это позволяет рассматривать Церебролизин как альтернативу при плохой переносимости классических антидепрессантов.

Психоорганический синдром

Использование Церебролизина изучалось в случаях лечения психоорганического синдрома у бывших ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [43]. Церебролизин 20 мл вводился внутривенно капельно в течение 20 дней. В сравнительных группах пациенты получали или Пикамилон, или Инстенон, или Мексидол в соответствующих этим препаратам дозировках. Наиболее положительные результаты получены при лечении Церебролизин и Инстенон. Действие Церебролизина в большей степени проявилось в нормализации деятельности диэнцефальных и передних отделов головного мозга и, в частности, нарушений правого полушария. В проявлениях коррекции основных нейропсихологических симптомов Церебролизин действовал заметно предпочтительнее по сравнению с другими исследуемыми препаратами.

Значительная распространенность употребления психоактивных веществ с развитием наркотической, токсикоманической зависимости, довольно позднее обращение таких больных за врачебной помощью нередко в стадии развития психоорганического синдрома заставили искать новые методы лечения патологии. Проведенное исследование с помощью магнитно-резонансной томографии больных с алкогольной зависимостью выявило признаки атрофического поражения головного мозга. В связи с этими деструктивными изменениями и был разработан новый метод лечения наркозависимых больных Церебролизин в комбинации с нитратом магния с внутривенным введением данного препарата [39].

Многими отечественными авторами подтверждается мнение о развитии психоорганического синдрома разной выраженности вплоть до деменции при регулярном употреблении наркотиков [1, 53, 58, 70]. У данного контингента больных констатируется дефект личности с психопатоподобной симптоматикой, обеднением чувств, суждений, уменьшением активности, снижением до полной утраты трудоспособности, интеллектуально-мнестическим падением и социальной дезадаптацией; эти изменения личности нередко имеют необратимый характер [51, 54, 56, 58, 61, 70], и часть из них прослеживается у потомков [12]. В открытом исследовании эффективности и безопасности Церебролизина были пролечены 43 больных героинового наркоманией в возрасте 17–49 лет с длительностью забо-

левания от 1 до 9 лет. На 1–20-й дни после последнего употребления наркотика Церебролизин вводился внутримышечно по 5 мл дважды в день (20 дней). Контрольная группа состояла из 15 больных героинового наркоманией, которые не получали данный препарат. У испытуемой группы после окончания лечения Церебролизин значительно увеличился IQ (интеллектуальный индекс), выявились позитивные тенденции способности к концентрации внимания и механической памяти, значительно снизились индексы истощаемости, тревоги, астении, находившиеся на высоком уровне до начала лечения, а также уменьшилась степень влечения к наркотикам. Положительный уровень полученных данных у испытуемой группы значительно превышал таковой в контрольной группе [50]. Подобные данные были получены в более ранних работах в случаях применения Церебролизина в лечении больных наркоманией. Выявилось наиболее выраженное положительное воздействие этого препарата на когнитивные функции. Кроме того, такое лечение приводило к значительному нивелированию аффективных расстройств, в частности тревоги, с формированием стойких положительных эмоций, регрессу астенической симптоматики, выраженному снижению влечения к наркотикам [50, 57–59].

Полученные результаты проведенных исследований свидетельствуют о целесообразности включения Церебролизина в стандарт лечения больных наркоманией на этапе становления ремиссии. Применение Церебролизина у данных больных имеет больше преимуществ, чем у других препаратов (например, Ноотропила), после которых обостряется влечение к наркотикам [39, 50].

Прочно вошло в практику применение Церебролизина в случаях нейродегенеративных, сосудистых, неврологических заболеваний. В последние десятилетия проводятся исследования, свидетельствующие о наличии у этого препарата психотропных свойств, а именно антидепрессивных, противотревожных, антиастенических, антипатических и, скорее всего, вегетотропных. Это предполагает возможность включения Церебролизина в традиционные методы лечения, в частности, аффективных и других психических расстройств.

Шизофрения

Широкое внедрение нейропептидного препарата Церебролизин в неврологическую и психиатрическую практику в силу его плейотропных свойств, основанных на нейротрофическом воздействии на структурные мозговые образования, не могло не привлечь внимание исследователей к этому препарату, его эффективности и безопасности в лечении наиболее тяжелого эндогенного заболевания – шизофрении. В последние годы клинические, радиографические, посмертные патологоанатомические исследования дали убедительные доказательства структурных и молекулярных патологических изменений в префронтальной, амигдаларной и гиппокампальной структурах головного мозга. Посмертные изучения мозга больных шизофренией обнаружили значительное снижение плотности дендритных древовидных корешков [93, 99], а молекулярные исследования – изменения BDNF в кортикальных областях больных этим заболеванием, а также изменение сывороточных концентраций другого нейротрофического фактора – фактора роста нейронов (NGF) у данных пациентов [72, 113]. Поскольку Церебролизин улучшает целостность нейрональных цепей и, проявляя нейропротективный эффект, способствует формированию новых функциональных синапсов [74, 92, 98, 118, 119, 121], его воздействие, имитирующее действие эндогенных нейротрофических факторов (BDNF, NGF, GDNF, CNTF и др. [116, 117]), может помочь в лечении шизофрении [91].

S.Хяо и соавт. [122] провели двойное слепое плацебо-контролируемое параллельно-групповое исследование эффективности и безопасности Церебролизина в комбинированном лечении шизофрении с антипсихотиком рисперидоном у 109 пациентов, у которых преобладала негативная симптоматика. Больные были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы получали Церебролизин с рисперидоном (n=55), 2-й – рисперидон и плацебо (n=54), Церебролизин (30 мл) и плацебо вводились внутривенно, 5 дней в неделю в течение 4 нед. Больные обеих групп демонстрировали улучшение психической симптоматики, а также и когнитивных функций, оцениваемых с помощью шкал PANSS, WMS (шкала памяти Векслера), mWAJS (модифицированная шкала Векслера для оценки интеллекта у взрослых). У пациентов, получавших Церебролизин, выявлялось более значительное улучшение когнитивных функций. Частота нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах. Авторы сообщают о том, что Церебролизин не влияет на эффективность воздействия рисперидона на психотические симптомы, но значительно улучшает когнитивные функции и память у больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики.

А.Т.Шамсиев и соавт. [71], основываясь на данных многих авторов о положительном воздействии Церебролизина на переносимость антипсихотиков и когнитивные функции, провели сравнительный анализ применения высоких и низких доз Церебролизина у 37 больных резидуальной шизофренией, длительно принимавших нейролептики. Длительность заболевания составляла от 5 до 10 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа больных (n=17) получала высокие дозы Церебролизина (10 мл), 2-я (n=10) – получала низкие дозы этого препарата (1 мл), 3-я группа (n=10) – больные, не получавшие Церебролизин. Все больные имели инвалидность II группы, принимали антипсихотики на протяжении всего заболевания, а в последний год – в неизменных дозах (трифлуоперазин, тиоридазин, галоперидол и др.). Длительность исследования составляла 6 нед. До начала терапии отмечалось снижение всех оцениваемых показателей когнитивного функционирования: интеллекта, внимания, краткосрочной и долгосрочной памяти во всех группах больных. Были выявлены значительные различия динамики показателей внимания между группами получавших высокие и низкие дозы Церебролизина с явным преимуществом у больных 1-й группы, а также и других когнитивных функций. Авторами подчеркивается преимущество применения у данного контингента больных высоких доз Церебролизина, хотя более выраженная положительная динамика когнитивных функций наблюдалась и при введении Церебролизина в низких дозах (у 2-й группы) по сравнению с больными 3-й группы. Частота побочных явлений при применении высоких доз низкая и статистически незначима.

Таким образом, согласно исследованию, изложенным в современной литературе, и согласно мнению В.В.Вострикова и соавт. [23], в нозологическую классификацию показаний для применения Церебролизина по Международной классификации болезней 10-го пересмотра включены:

- F00 – деменция при болезни Альцгеймера;
- F01 – сосудистая деменция;
- F03 – деменция неуточненная;
- F04 – органический амнестический синдром, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами;
- F07.1 – постэнцефалитный синдром;
- F07.2 – постконтузионный синдром;
- F32 – депрессивный эпизод и эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам;
- F70–F79 – умственная отсталость;
- F81 – специфические расстройства развития учебных навыков;

- G46 – сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных болезнях;
- G93.4 – энцефалопатия неуточненная;
- I64 – инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт;
- I67.9 – цереброваскулярная болезнь неуточненная;
- I69 – последствия цереброваскулярных болезней;
- R41.8.0 – расстройства интеллектуально-мнестические;
- R62 – отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития;
- S06 – внутричерепная травма, состояние после хирургического вмешательства на мозге;
- S06.0 – сотрясение головного мозга.

Учитывая данные последних современных исследований, спектр показаний для применения Церебролизина может быть более расширенным.

Литература/References

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости. Руководство по наркологии. Т. 1. Под ред. Н.Н.Иванца. М.: Медпрактика-М, 2002; с. 33–41. / Anokhina I.P. Osnovnye biologicheskie mekhanizmy alkogol'noi i narkoticheskoi zavisimosti. Rukovodstvo po narkologii. T. 1. Pod red. N.N.Ivantsa. M.: Medpraktika-M, 2002; s. 33–41. [in Russian]
2. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Горбунова М.В. и др. Сравнительный опыт использования атипичных антипсихотиков в клинике первого эпизода. Уральский мед. журн. 2007; 4: 97–101. / Antokhin E.Yu., Budza V.G., Gorbunova M.V. i dr. Sravnitel'nyi opyt ispol'zovaniia atipichnykh antipsikhotikov v klinike pervogo epizoda. Ural'skii med. zhurn. 2007; 4: 97–101. [in Russian]
3. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Горбунова М.В. и др. Структура психологической адаптации у больных шизофренией в зависимости от длительности заболевания. Уральский мед. журн. 2010; 1: 59–64. / Antokhin E.Yu., Budza V.G., Gorbunova M.V. i dr. Struktura psikhologicheskoi adaptatsii u bol'nykh shizofreniei v zavisimosti ot dlitel'nosti zaboлевaniia. Ural'skii med. zhurn. 2010; 1: 59–64. [in Russian]
4. Антохин Е.Ю. Особенности когнитивных и социальных дисфункций у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и подходы к их коррекции. Вестн. Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2011; 1: 71–80. / Antokhin E.Yu. Osobennosti kognitivnykh i sotsial'nykh disfunktsii u bol'nykh shizofreniei s pervym psikhoticheskim epizodom i podkhody k ikh korrektsii. Vestn. Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina. 2011; 1: 71–80. [in Russian]
5. Антохин Е.Ю., Горина Л.В., Либис Р.А. Аффективная патология и качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью с учетом пола на фоне терапии антидепрессантами. Уральский мед. журн. 2011; 6: 84: 66–70. / Antokhin E.Yu., Gorina L.V., Libis R.A. Affektivnaya patologiya i kachestvo zhizni u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatocnost'iu s ucheton polu na fone terapii antidepressantom. Ural'skii med. zhurn. 2011; 6: 84: 66–70. [in Russian]
6. Антохин Е.Ю. Непсихотическая депрессия и избыточная масса тела: клинико-психологические особенности. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2013; 4: 47–58. / Antokhin E.Yu. Nepsikhoticheskaia depressiia i izbytochnaia massa tela: kliniko-psikhologicheskie osobennosti. Psikhiiatriia, psikhoterapiia i klinicheskaiia psikhologiya. 2013; 4: 47–58. [in Russian]
7. Антохин Е.Ю., Марченко Т.В. Динамика клинических проявлений, патофизиологических процессов и свойств личности больных эндогенной депрессией в различных моделях терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (1): 20–8. / Antokhin E.Yu., Marchenko T.V. Time course of changes in clinical manifestations, pathopsychological processes, and personality traits in patients with endogenous depression in different models of its therapy. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2013; 15 (1): 20–8. [in Russian]
8. Антохин Е.Ю., Харина Е.А. Биполярное аффективное расстройство типа II: особенности клиники и возможности

- комплексной терапии, включающей Вальдоксан. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (3): 24–32. / Antokhin E.Yu., Narina E.A. Bipolar affective disorder type II: clinical features and the possibility of the treatment, including agomelatine. 2013; 15 (3): 24–32. [in Russian]
9. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М. и др. Аффективные расстройства биполярного спектра: особенности диагностики, подходы к терапии (на примере клинических случаев). Психическое здоровье. 2014; 3: 38–56. / Antokhin E.Yu. Nepsikhoticheskaia depressiia i izbytochnaia massa tela: kliniko-psikhologicheskie osobennosti. Psikiatriia, psikhoterapiia i klinicheskaia psikhologii. 2013; 4: 47–58. [in Russian]
 10. Антохин Е.Ю., Палаева Р.И., Будза В.Г. и др. Нейропсихология суицидального поведения у подростков: возможности применения методики ВАС-А. В сб.: Душевное здоровье населения на границе Европы и Азии. Материалы VI Международной конференции. Оренбург: Южный Урал, 2016; с. 120–2. / Antokhin E.Yu., Palaeva R.I., Budza V.G. i dr. Neiropsikhologiiia suitsidal'nogo povedeniia u podrostkov: vozmozhnosti primeneniia metodiki VAS-A. V sb.: Dushevnoe zdorov'e naseleniia na granitse Evropy i Azii. Materialy VI Mezhdunarodnoi konferentsii. Orenburg: Iuzhnyi Ural, 2016; s. 120–2. [in Russian]
 11. Бардюркина В.А., Антохин Е.Ю. Особенности клинических проявлений эндогенных депрессий у больных с нарушением пищевого поведения. Архив внутренней медицины. 2016; S1: 103. / Bardjurkina V.A., Antokhin E.Yu. Osobennosti klinicheskikh protavlenii endogennykh depressii u bol'nykh s narusheniem pishchevogo povedeniia. Arkhiv" vnutrennei meditsiny. 2016; S1: 103. [in Russian]
 12. Бардюркина В.А., Марычева С.С., Антохин Е.Ю. и др. Особенности нейрокогнитивной сферы подростков с семейным алкогольным анамнезом. В сб.: Душевное здоровье населения на границе Европы и Азии. Материалы VI Международной конференции. Оренбург: Южный Урал, 2016; с. 122–3. / Bardjurkina V.A., Marycheva S.S., Antokhin E.Yu. i dr. Osobennosti neurokognitivnoi sfery podrostkov s semeinym alkogol'nyim anamnezom. V sb.: Dushevnoe zdorov'e naseleniia na granitse Evropy i Azii. Materialy VI Mezhdunarodnoi konferentsii. Orenburg: Iuzhnyi Ural, 2016; s. 122–3. [in Russian]
 13. Белостоцкая Л.И., Оболенцева Г.В., Чайка Л.А. Влияние церебролизина на функциональное состояние мозга. IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. М., 1997; с. 149. / Belostotskaia L.I., Obolentseva G.V., Chaika L.A. Vliianie tserebrolizina na funktsional'noe sostoianie mozga. IV Rossiiskii natsional'nyi kongress "Chelovek i lekarstvo". Tezisy dokladov. M., 1997; s. 149. [in Russian]
 14. Бережная С.В., Якутов Э.З., Захаров Ю.А. Эффективность комбинированной терапии мексидолом и церебролизином хронической ишемии головного мозга. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016; 116 (5): 23–7. / Berezhnaia S.V., Yakupov E.Z., Zakharov Yu.A. Effektivnost' kombinirovannoi terapii meksidolom i tserebrolizinom khronicheskoi ishemii golovnogo mozga. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2016; 116 (5): 23–7. [in Russian]
 15. Богдан А.Н., Морозов П.В., Сейку Ю.В. Ноотропные препараты в комплексной патогенетически обоснованной терапии депрессий (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2011; 3–4: 46–51. / Bogdan A.N., Morozov P.V., Seiku Yu.V. Nootropic drugs in complex pathogenously based therapy of depression (review of literature). Mental Disorders in General Medicine. 2011; 3–4: 46–51. [in Russian]
 16. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Мельников М.В. и др. Изучение размеров таламуса как метод оценки активности нейродегенеративного процесса у молодых пациентов с рассеянным склерозом после курса церебролизина. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 113 (2): 104–10. / Boiko A.N., Batisheva T.T., Mel'nikov M.V. i dr. Izuchenie razmerov talamusa kak metod otsenki aktivnosti neurodegenerativnogo protsesssa u molodykh patsientov s rasseiannym sklerozom posle kursa tserebrolizina. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2013; 113 (2): 104–10. [in Russian]
 17. Будза В.Г., Антохин Е.Ю. Проблема депрессии при шизофрении (обзор 3): фармакотерапия. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (2): 35–9. / Budza V.G., Antokhin E.Yu. Problem of depression in schizophrenia (review 3): pharmacotherapy. Psychiatry and pharmacotherapy. 2015; 17 (2): 35–39. [in Russian]
 18. Будза В.Г., Чалая Е.Б., Антохин Е.Ю. Патогенез психосоматических расстройств у пациентов с постинсультными двигательными нарушениями. Психические расстройства в общей медицине. 2016; 1–2: 15–21. / Budza V.G., Chalaia E.B., Antokhin E.Yu. Patogenez psikhosomaticeskikh rasstroistv u patsientov s postinsul'tnymi dvigatel'nyimi narusheniami. Mental Disorders in General Medicine. 2016; 1–2: 15–21. [in Russian]
 19. Букреева Н.Д., Ракитянская Е.А. Церебролизин: спектр активности и данные исследований (часть 2). Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2016; 2: 41–52. / Bukreeva N.D., Rakitiyanskaya E.A. Tserebrolizin: spektr aktivnosti i dannye issledovaniy (chast' 2). Obzrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M.Bekhtereva. 2016; 2: 41–52. [in Russian]
 20. Верецагин Н.В., Суслина З.А., Тимербаева С.Л. и др. Церебролизин в лечении когнитивных расстройств при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Лечение нервных болезней. 2001; 1: 15–8. / Veresbchagin N.V., Suslina Z.A., Timerbaeva S.L. i dr. Tserebrolizin v lechenii kognitivnykh rasstroistv pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii. Lechenie nervnykh boleznei. 2001; 1: 15–8. [in Russian]
 21. Виленский В.С., Одинак М.М., Широков Е.А. и др. Опыт эндолумбальной аппликации церебролизина при полушарном ишемическом инсульте. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2000; 100: 11: 31–4. / Vilenskii V.S., Odinak M.M., Shirokov E.A. i dr. Opyt endoliumbal'noi applikatsii tserebrolizina pri polusharnom ishemicheskom insul'te. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2000; 100: 11: 31–4. [in Russian]
 22. Виленский В.С., Кузнецов Л.Н., Виноградов О.И. Повторное курсовое назначение церебролизина – новое направление реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт. РМЖ. 2008; 12: 1658–60. / Vilenskii V.S., Kuznetsov L.N., Vinogradov O.I. Povtornoie kursovoe naznachenie tserebrolizina – novoe napravlenie reabilitatsii bol'nykh, perenessikh ishemicheskii insul't. RMZh. 2008; 12: 1658–60. [in Russian]
 23. Востриков В.В., Шишляников Г.З., Зеленцов К.Е. и др. Церебролизин в практической медицине. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2009; 7 (4): 21–75. / Vostrikov V.V., Shishlyanikov G.Z., Zelenstov K.E. i dr. Tserebrolizin v prakticheskoi meditsine. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2009; 7 (4): 21–75. [in Russian]
 24. Гехт А.Б. Лечение инсульта в восстановительном периоде – применение Церебролизина. IV Международный симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». М., 2002; с. 46–55. / Gekht A.B. Lechenie insul'ta v vosstanovitel'nom periode – primeneniie Tserebrolizina. IV Mezhdunarodnyi simpozium "Tserebrolizin: farmakologicheskie efekty i mesto v klinicheskoi praktike". M., 2002; s. 46–55. [in Russian]
 25. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии. М.: ИКАР, 2011. / Gomazkov O.A. Starenie mozga i neirotroficheskaya terapiia. Kletochnye i molekuliarnye printsipy neirotroficheskoi terapii. M.: IKAR, 2011. [in Russian]
 26. Горина Л.В., Либис Р.А., Антохин Е.Ю. Переносимость физической нагрузки и клиническое состояние у больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с аффективной патологией. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. 2011; 18 (4): 36–8. / Gorina L.V., Libis R.A., Antokhin E.Yu. Perenosimost' fizicheskoi nagruzki i klinicheskoe sostoianie u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatocnost'iu v sochetanii s affektivnoi patologiei. Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. 2011; 18 (4): 36–8. [in Russian]
 27. Горина Л.В., Либис Р.А., Антохин Е.Ю. Качество жизни пациентов с ХСН на фоне терапии антидепрессантами. Врач. 2011;

- 5: 79–82. / Gorina LV, Libis RN, Antokhin EYu. Kachestvo zbizni patsientov s KbSN na fone terapii antidepressantom. *Vrach*. 2011; 5: 79–82. [in Russian]
28. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001; с. 328. / Gusev EI, Skvortsova VI. *Isbemiia golovnogo mozga*. M., 2001; s. 328. [in Russian]
29. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2004; 104: 3: 73–9. / Gusev EI, Kamchatnov PR. *Plastichnost' nervnoi sistemy*. *Zburn. neurologii i psikiatrii im. SSKorsakova*. 2004; 104: 3: 73–9. [in Russian]
30. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. *Трудный пациент*. 2010; 8 (10): 11–6. / Gusev EI, Bogolepova AN. *Roľ protsessov neiroplastichnosti v razvitii depressivnykh rasstroistv*. *Trudnyi patsient*. 2010; 8 (10): 11–6. [in Russian]
31. Димат Х. Церебрелизин в терапии черепно-мозговой травмы. Третий международный симпозиум по церебрелизину. М., 1991; с. 47–60. / Dimat Kh. *Tserebrolizin v terapii cherepno-mozgovoï travmy*. *Tretii mezhdunarodnyi simpozium po tserebrolizinu*. M., 1991; s. 47–60. [in Russian]
32. Дробизhev М.Ю., Калинина Е.В., Антохин Е.Ю., Сорокина Е.Ю. Практика применения антипсихотиков и корректоров в психиатрии. Первые результаты программы АНКОРПСИ (АНтипсихотики и КОРректоры в ПСИхиатрии). *Соц. и клин. психиатрия*. 2015; 25 (2): 65–77. / Drobizhev M.Iu., Kalinina E.V., Antokhin E.Yu., Sorokina E.Yu. *Praktika primeneniia antipsikhotikov i korrektorov v psikiatrii*. *Pervye rezul'taty programmy ANKORPSI (ANtipsikhotiki i KORrektory v PSIKhiatrii)*. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2015; 25 (2): 65–77. [in Russian]
33. Дробизhev М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В., Антохин Е.Ю. Между депрессией и фибромалгией: судьба антидепрессанта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 116: 4: 114–20. / Drobizhev M.Iu., Fedotova AV, Kikta SV, Antokhin E.Yu. *Mezhdud depressiei i fibromalgiei: sud'ba antidepressanta*. *Zburn. neurologii i psikiatrii im. SSKorsakova*. 2016; 116: 4: 114–20. [in Russian]
34. Журавлев Я.С., Будза В.Г., Антохин Е.Ю. Копинг-стратегии в структуре психологической адаптации у больных неврозоподобными расстройствами сосудистого генеза в позднем возрасте. В сб.: *Душевное здоровье населения на границе Европы и Азии. Материалы 5-й международной научно-практической конференции*. Оренбург: Изд-во ОрГМУ, 2015; с. 48–50. / Zburavlev Ia.S., Budza V.G., Antokhin E.Yu. *Koping-strategii v strukture psikhologicheskoi adaptatsii u bol'nykh nevrozopodobnyimi rasstroistvami sosudistogo geneza v pozdnem vozraste*. В сб.: *Dusheвноe zdorov'e naseleniia na granitse Evropy i Azii. Materialy 5-i mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. *Orenburg: Izd-vo OrGMU*, 2015; s. 48–50. [in Russian]
35. Завалишин И.А., Переседова А.В. Применение Церебрелизина при боковом амиотрофическом склерозе. IV Международный симпозиум «Церебрелизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». М., 2002; с. 61–5. / Zavalishin IA, Peresedova AV. *Primenenie Tserebrolizina pri bokovom amiotroficheskom skleroze*. IV *Mezhdunarodnyi simpozium "Tserebrolizin: farmakologicheskie efekty i mesto v klinicheskoi praktike"*. M., 2002; s. 61–5. [in Russian]
36. Зайцев О.С. Нейрометаболическая терапия в реабилитации пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Постерное сообщение на XIV съезде психиатров России. М., 2005; с. 5–7. / Zaitsev OS. *Neirometabolicheskaia terapiia v reabilitatsii postradavshikh s tiazheloi cherepno-mozgovoï travmoy*. *Posternoe soobshchenie na XIV s'ezde psikiatrov Rossii*. M., 2005; s. 5–7. [in Russian]
37. Зуйкова Н.Л., Израэлян А.Ю., Гушанская Е.В. и др. Церебрелизин в терапии депрессий. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 1: 41–6. / Zuykova N.L., Israelyan A.Yu., Gusbanskaya E.V. et al. *Cerebrolysin in the treatment of depressions*. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013; 1: 41–6. [in Russian]
38. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Калын Я.Б. и др. Сравнительная динамика электроэнцефалографии у пожилых больных с депрессией в процессе монотерапии и комбинированной терапии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 116 (1): 47–50. / Iznak AF, Iznak EV, Kalyn Ia.B. i dr. *Sravnitel'naia dinamika elektroentsefalografii u pozbilykh bol'nykh s depressiei v protsesse monoterapii i kombinirovannoi terapii*. *Zburn. neurologii i psikiatrii im. SSKorsakova*. 2016; 116 (1): 47–50. [in Russian]
39. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Применение препарата инстенон в комплексном лечении больных хроническим алкоголизмом. Методическое пособие для врачей-психиатров-наркологов. М., 2002; с. 23. / Ivanets N.N., Vinnikova MA. *Primenenie preparata instenon v kompleksnom lechenii bol'nykh khronicheskim alkogolizmom*. *Metodicheskoe posobie dlia vrachei-psikiatrov-narkologov*. M., 2002; s. 23. [in Russian]
40. Ищенко М.М., Островская О.С. Эффект комбинированной лекарственной терапии реологических свойств крови у пациентов с нарушениями циркуляторной энцефалопатии. *Врачебное дело*. 1990; 3: 58–60. / Ishchenko M.M., Ostrouskaia OS. *Efekt kombinirovannoi lekarstvennoi terapii reologicheskikh svoistv krovi u patsientov s narusheniami tsirkulatornoi entsefalopatii*. *Vrachebnoe delo*. 1990; 3: 58–60. [in Russian]
41. Калишевич С.Ю., Гончаров О.В., Рылский Ю.Н. и др. Коррекция нарушений памяти у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму. *Вопр. наркологии*. 1998; 3: 38–41. / Kalishevich S.Iu., Goncharov O.V., Ryl'skii Iu.N. i dr. *Korreksiia narushenii pamiatii u bol'nykh alkogolizmom, perenesshibk cherepno-mozgovuiu travmu*. *Vopr. narkologii*. 1998; 3: 38–41. [in Russian]
42. Карпец А.В., Юсупова А.М., Еришов В.И., Антохин Е.Ю. Проактивное совладающее поведение у лиц, впервые перенесших ишемический инсульт. В сб.: *Оренбургские Пироговские чтения. Материалы V научно-практической конференции. Министерство здравоохранения Оренбургской области. Оренбургский государственный медицинский университет. Оренбургское отделение Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ. Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. Н.И.Пирогова»*. Оренбург, 2015; с. 256–8. / Karpets AV, Iusupova AM, Ersbov VI, Antokhin E.Yu. *Proaktivnoe sovladaushchee povedenie u lits, vpervee perenesshibk ishemiceskii insul't*. В сб.: *Orenburgskie Pirogovskie chteniia. Materialy V nauchno-prakticheskoi konferentsii. Ministerstvo zdoravookhraneniia Orenburgskoi oblasti. Orenburgskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet. Orenburgskoe otdelenie Federatsii anesteziologov i reanimatologov RF. Gosudarstvennoe avtonomnoe uchrezhdenie zdavookhraneniia "Gorodskaia klinicheskaia bol'nitsa im. N.I.Pirogova"*. *Orenburg*, 2015; s. 256–8. [in Russian]
43. Краснов В.Н., Крюков В.В., Костерина Э.Ю. и др. Психоорганический синдром: современные возможности терапии. IV Международный симпозиум «Церебрелизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». М., 2002; с. 96–106. / Krasnov V.N., Kriukov V.V., Kosterina E.Yu. i dr. *Psikhoorganicheskiï sindrom: sovremennye vozmozhnosti terapii*. IV *Mezhdunarodnyi simpozium "Tserebrolizin: farmakologicheskie efekty i mesto v klinicheskoi praktike"*. M., 2002; s. 96–106. [in Russian]
44. Ларилова Т.И., Луканин А.Н., Ужегова И.В., Яковец Ю.Е. Возможности комплексной терапии при реабилитации инсульта. *РМЖ*. 2007; 15: 1155–7. / Larikova TI, Lukanin AN, Uzhogova IV, Iakovets Iu.E. *Vozmozhnosti kompleksnoi terapii pri reabilitatsii insul'ta*. *RMZh*. 2007; 15: 1155–7. [in Russian]
45. Ларилова Т.И., Луканин А.Н., Ужегова И.В. Коррекция постинсультного психовегетативного синдрома. *Врач*. 2007; 6: 52–4. / Larikova TI, Lukanin AN, Uzhogova IV. *Korreksiia postinsul'tnogo psikhovegetativnogo sindroma*. *Vrach*. 2007; 6: 52–4. [in Russian]
46. Луканин А.Н. Аффективные и когнитивные расстройства в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Возможности терапии*. Дис. ... канд. мед. наук. 2009. / Lukanin AN. *Affektivnye i kognitivnye rasstroistva v pozdnem vosstanovitel'nom periode ishemiceskogo insul'ta. Vozmozhnosti terapii*. *Dis. ... kand. med. nauk*. 2009. [in Russian]
47. Любов Е.Б., Антохин Е.Ю., Палаева Р.И. Комментарий. Двуликвая паутина: Вертер vs Папагено. *Слицидология*. 2016; 7 (4): 41–51. / Liubov EB, Antokhin E.Yu., Palaeva RI. *Kommentarii. Dvulikaia pauтина: Verter vs Papageno*. *Suitsidologiya*. 2016; 7 (4): 41–51. [in Russian]

48. Марута Н.Я., Явдак И.А., Череднякова Е.С. и др. Нейротрофическая терапия депрессий: возможности и перспективы. *Український вісник психоневрології*. 2014; 22 (2): 96–103. / Maruta N.Ia., Iavdak I.A., Cberedniakova E.S. i dr. *Neirotroficheskaia terapiia depressii: vozmozhnosti i perspektivy. Ukrainskii visnik psikhonevrologii*. 2014; 22 (2): 96–103. [in Russian]
49. Медведев В.Э., Ретинский К.Ю., Овчинников А.А., Антохин Е.Ю. и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «эмоция»). *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 116 (11): 26–34. / Medvedev V.E., Retinskii K.Yu., Ovchinnikov A.A., Antokhin E.Yu. i dr. *Razlichia v otsenke tiazhesti depressii vrachami i patsientami v protsesse kombinirovannoi terapii agomelatinom (multitsentrovoe issledovanie "emotsiia")*. *Zhurn. neurologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 116 (11): 26–34. [in Russian]
50. Москвичев В.Г. Применение ноотропов в наркологической практике. *Доктор. Ру*. 2004; 5: 10–5. / Moskvichev V.G. *Primenenie nootropov v narkologicheskoi praktike. Doktor. Ru*. 2004; 5: 10–5. [in Russian]
51. Мухин А.А. Лечение алкоголизма: возможности применения новых психотропных препаратов. *РМЖ*. 2006; 4: 31–3. / Mukhin A.A. *Lechenie alkogolizma: vozmozhnosti primeneniia novykh psikhotropnykh preparatov*. *RMZh*. 2006; 4: 31–3. [in Russian]
52. Пантелеева Г.П., Артиух В.В., Крылова Е.С. и др. Церебролизин® как средство оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий. *Психиатрия*. 2008; 4–6: 70–84. / Panteleeva G.P., Artiukh V.V., Krylova E.S. i dr. *Tserebrolizin® kak sredstvo optimizatsii psikhofarmakoterapii endogennykh depressii*. *Psikhiatriia*. 2008; 4–6: 70–84. [in Russian]
53. Погосов А.В., Мустафетова П.К. Опиийные наркомании: история учения, этнокультуральные аспекты, клиника, лечение. М.: Белые альвы, 1998; с. 192. / Pogosov A.V., Mustafetova P.K. *Opiinye narkomanii: istoriia uceniia, etnokulturnnye aspekty, klinika, lechenie*. М.: *Beleye al'vy*, 1998; с. 192. [in Russian]
54. Погосов А.В. Патохимия опиийных наркоманий (патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты). Курск: КГМУ, 2001; с. 158. / Pogosov A.V. *Patokhimiia opiinykh narkomanii (patogeneticheskie, diagnosticheskie, prognosticheskie i terapevticheskie aspekty)*. Курск: КГМУ, 2001; с. 158. [in Russian]
55. Прибытков А.А., Барыльник Ю.Б., Антохин Е.Ю. и др. Терапия соматоформных расстройств: данные исследований и повседневная практика. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015; 17 (3): 34–8. / Pribytkov A.A., Baryl'nik Yu.B., Antobin E.Yu. et al. *Terapyu somatofornnykh rasstroystv: data research and daily practice. Psichiatriy and psichopharmacotherapy*. 2015; 17 (3): 34–8. [in Russian]
56. Пятницкая И.М. Наркомании. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1994; с. 347. / Piatnitskaia I.M. *Narkomanii. Rukovodstvo dlia vrachei*. М.: *Meditsina*, 1994; с. 347. [in Russian]
57. Рохлина М.Л., Киткина Т.А., Благов Л.Н. Психические расстройства у больных, злоупотребляющих самодельными опиатами. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1996; 4: 25–9. / Rokhlina M.L., Kitkina T.A., Blagov L.N. *Psikhicheskie rasstroistva u bol'nykh, zloupotrebliaiushchikh samodel'nymi opiatami*. *Zhurn. neurologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 1996; 4: 25–9. [in Russian]
58. Рохлина М.Л., Козлов А.А., Усманова Н.Н. и др. Применение церебролизина при героиновой наркомании. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001; 3 (3): 98–102. / Rokhlina M.L., Kozlov A.A., Usmanova N.N. i dr. *Primenenie tserebrolizina pri heroinovoi narkomanii*. *Psichiatriy and psichopharmacotherapy*. 2001; 3 (3): 98–102. [in Russian]
59. Рохлина М.Л., Козлов А.А., Усманова Н.Н. и др. Применение церебролизина в терапевтической программе при героиновой наркомании. *Материалы международной научно-практической конференции 18–20 ноября 2002 г.* М., 2002; с. 11–3. / Rokhlina M.L., Kozlov A.A., Usmanova N.N. i dr. *Primenenie tserebrolizina v terapevticheskoi programme pri heroinovoi narkomanii. Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii 18–20 noabria 2002 g.* М., 2002; с. 11–3. [in Russian]
60. Румянцева С.А. Сравнительный анализ результатов лечения Актвегином и церебролизином больных с нарушениями мозгового кровообращения старше 70 лет. М.: ГКБ, 2004. / Rumiantsseva S.A. *Sravnitel'nyi analiz rezul'tatov lecheniia Aktveginom i tserebrolizinom bol'nykh s narusheniiami mozgovogo krovoobrasbcheniia starshe 70 let*. М.: *GKB*, 2004. [in Russian]
61. Сиволоп Ю.П., Савченков В.А. Фармакотерапия в наркологии. М.: Медицина, 2000; с. 24–37. / Sivolap Yu.P., Savchenkov V.A. *Farmakoterapiia v narkologii*. М.: *Meditsina*, 2000; с. 24–37. [in Russian]
62. Сидоренко Е.И., Гусева М.Р., Дубовская А.А., Лобанова И.В. Церебролизин в лечении частичной атрофии зрительного нерва у детей. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1995; 95 (3): 51–4. / Sidorenko E.I., Guseva M.R., Dubovskaia A.A., Lobanova I.V. *Tserebrolizin v lechenii chastichnoi atrofii zritel'nogo nerva u detei*. *Zhurn. neuropatologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 1995; 95 (3): 51–4. [in Russian]
63. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина при лечении острого ишемического инсульта. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2004; 104: 11. / Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Gubskii L.V. *Randomizirovannoe dvoinoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie bezopasnosti i effektivnosti tserebrolizina pri lechenii ostrogo ishemicheskogo insulta*. *Zhurn. neuropatologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2004; 104: 11. [in Russian]
64. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Кербиков О.О. Результаты многоцентрового исследования безопасности и эффективности церебролизина у больных с острым ишемическим инсультом. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 16: 41–5. / Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Shamalov N.A., Kerbikov O.O. *Rezultaty mnogotsentrovogo issledovaniia bezopasnosti i effektivnosti tserebrolizina u bol'nykh s ostrym ishemicheskim insultom*. *Zhurn. neuropatologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 16: 41–5. [in Russian]
65. Тетюшкин М.А. Терапия депрессий непсихотического уровня: эффективность и безопасность использования церебролизина. *Современные аспекты применения церебролизина в клинической практике. Сборник научно-практических статей*. М., 2005; с. 26–9. / Tetiushkin M.A. *Terapiia depressii nepsikhoticheskogo urovnia: effektivnost' i bezopasnost' ispol'zovaniia tserebrolizina. Sovremennye aspekty primeneniia tserebrolizina v klinicheskoi praktike. Sbornik nauchno-prakticheskikh statei*. М., 2005; с. 26–9. [in Russian]
66. Чалая Е.Б., Будза В.Г., Чалый В.А., Антохин Е.Ю. и др. Исследование клинических вариантов депрессии в хроническую фазу инсульта. В сб.: *Душевное здоровье населения на границе Европы и Азии. Материалы 5-й Международной научно-практической конференции*. Оренбург: ОрГМУ, 2015; с. 142–4. / Chalaia E.B., Budza V.G., Chalyi V.A., Antokhin E.Yu. i dr. *Issledovanie klinicheskikh variantov depressii v khronicheskuiu fazu insulta. V sb.: Dushevnoe zdorov'e naseleniia na granitse Evropy i Azii. Materialy 5-i Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Оренбург: ОрГМУ, 2015; с. 142–4. [in Russian]
67. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (диагностика, клиника, лечение). *Дис. ... д-ра мед. наук*. М., 2005. / Chukanova E.I. *Disitsirkuliatornaia entsefalopatiia (diagnostika, klinika, lechenie)*. *Dis. ... d-ra med. nauk*. М., 2005. [in Russian]
68. Чуканова Е.И. Хроническая цереброваскулярная недостаточность. *Возможности лечения и профилактики инсульта*. *Фарматека*. 2007; 12: 66–71. / Chukanova E.I. *Khronicheskaiia tserebrovaskuliarnaia nedostatocnost'. Vozmozhnosti lecheniia i profilaktiki insulta*. *Farmateka*. 2007; 12: 66–71. [in Russian]
69. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Когнитивные нарушения у пациентов с генерализованным тревожным расстройством. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 15 (3): 38–44. / Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A. et al. *Cognitivnye rasstroystva u patsientov with generalized anxiety disorder*. *Psichiatriy and Psychopharmacotherapy*. 2013; 15 (3): 38–44. [in Russian]

70. Шабанов П.Д. Основы наркологии. СПб.: Лань, 2002. / *Shabanov P.D. Osnovy narkologii. SPb.: Lan', 2002. [in Russian]*
71. Шамсиев А.Т., Каминский В.В., Ходжаева Н.И. Сравнительный анализ применения высоких и низких доз Церебролизина у больных резидуальной ишиофренией. *Международный неврол. журн.* 2008; 5: 21. http://www.mif-ua.com/archive/article/7404/Shamsiev_A.T.,_Kaminskii_V.V.,_Khozhaeva_N.I._Sravnitel'nyi_analiz_primeneniia_vysokikh_i_nizkikh_doz_Tserebrolizina_u_bol'nykh_rezidual'noi_sbizofreniei._Mezhdunarodnyi_nevrol._zburn. 2008; 5: 21. <http://www.mif-ua.com/archive/article/7404> [in Russian]
72. Ajami A, Hosseini SH, Taghipour M et al. Changes in Serum Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor-Beta in Schizophrenic Patients before and after Treatment. *Scand J Immunol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/sji.12158>
73. Albrecht E. The Effect of Cerebrolysin on Survival and Sprouting of Neurons from Cerebral Hemispheres and Brainstem of Chick Embryos in vitro. *Abstr. of 3rd Intern. Conference on Alzheimer's Diseases and related Disorders. Unterach, Austria: EBWE Pharmaceuticals.* 1992; p.2–6.
74. Alcántara-González F, Gamboa C, de la Cruz F et al. Combined Administration of Cerebrolysin and Donepezil Induces Plastic Changes in Medial Prefrontal Cortex and Dentate Gyrus in Aged Mice. *Synapse* 2012; 66: 938–49. <http://dx.doi.org/10.1002/syn.21588>
75. Alvarez XA, Sampedro C, Perez P et al. Cerebrolysin improves brain bioelectrical activity pattern and cognitive functioning in traumatic brain injury and in senile dementia. *Int J Neuropharm* 2002; 5 (1): 92.
76. Biesenbach G, Grafinger P. Cerebrolysin in treatment of painful diabetic neuropathy. *Wien Med Wochenschr* 1997; 147: 3: 63–6.
77. Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry* 1999; 45: 797–805.
78. Cerebrolysin for the treatment of dementia, stroke and brain injuries. *Unterach, Austria: EBWE Pharmaceuticals,* 1995; p.31.
79. Chang WH, Park CH, Kim DY et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol* 2016; 16: 31. DOI: 10.1186/s12883-016-0553-z
80. Chen CC, Wei ST, Tsaia SC et al. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Neurosurg* 2013; 27: 6: 803–7. DOI: 10.3109/02688697.2013.793287
81. Chen SJ. Preliminary report of trial with Cerebrolysin on modification of mental retardation after obtaining complete seizure freedom in infantile spasms. *Epilepsia* 1995; 36 (3): 74–5.
82. Chukanova EI. Comparative analysis of efficiency cerebrolysin in patients with chronic brain ischemia. *Pharmacoeconomic aspects. Article in Journal – scientific article* 2011; 9 (1): 32–7.
83. Ciobanu A, Petcu C, Surdu A. Cerebrolysin augmentation in treatment-resistant depression at elderly. *Proc of 10th World Congress of Biological Psychiatry.* 2011; p. 13.
84. Deigner HP, Haberkorn U, Kinscherf R. Apoptosis modulators in the therapy of neurodegenerative diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 747–64.
85. Diemath HE. *Therapeutische Maßnahmen beim akuten Schädel-Hirn Trauma. Forum für medizinische Fortbildung: Neubofen.* 1992; p. 27–30.
86. Domzal T, Zaleska B. Cerebrolyzyna w leczeniu niedokrwienych udarów mózgowych. *Neur Neurochir Pol* 1995; 29 (3): 325–31.
87. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 3: 306–10.
88. Duma S, Mutz N. Wirksamkeit einer Peptid-Dextran-kombination (Ceredex) in der Behandlung von Schädel-Hirn-Verletzten. *Neuropsychiatr* 1990; 4 (2): 69–72.
89. El Sayed I, Zaki A, Fayed AM et al. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Rev* 2016. [Epub ahead of print] Review.
90. Fei Z, Yi S. Change of free radicals in the plasma of patients with cranio-cerebral trauma and therapeutic effect of Cerebrolysin. *Chin J Nerv Ment Dis* 1992; 18: 6.
91. Flores G, Atzori M. The Potential of Cerebrolysin in the Treatment of Schizophrenia. *Pharmacol Pharmacy* 2014; 5: 691–704.
92. Flores G, Hernández-Cabrera J, Santamaria-Juárez C et al. Chronic Administration of the Resveratrol or N-PEP-12 Ameliorates the Endothelial Dysfunction in Aging Rats. *Pharmacol Pharmacy* 2014; 5: 69–74. <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2014.51011>
93. Glantz LA, Lewis DA. Decreased Dendritic Spine Density on Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons in Schizophrenia. *Arch General Psychiatry* 2000; 57: 65–73.
94. Grechko AT. The neurotropic activity of peptide immunomodulators. *Eksp Klin Farmakol* 1998; 61: 14–6.
95. Hutter-Paier B, Eggenreich U, Windisch M. Effects of two protein-free peptide derivatives on passive avoidance behaviour of 24-month-old rats. *Arzneimittel-Forsch* 1996; 46: 3: 237–41.
96. Hutter-Paier B, Frubwirth M, Windisch M. Ischemia induced loss of MAP2 is prevented by Cerebrolysin and THA. *Mol Biol Cell* 1996; 7: 1278–84.
97. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Depression and the birth and death of brain cells. *Am Sci* 2000; 88: 340–5.
98. Juárez I, González DJ, Mena R et al. The Chronic Administration of Cerebrolysin Induces Plastic Changes in the Prefrontal Cortex and Dentate Gyrus in Aged Mice. *Synapse* 2011; 65: 1128–35. <http://dx.doi.org/10.1002/syn.20950>
99. Kalus P, Müller TJ, Zuschratter W et al. The Dendritic Architecture of Prefrontal Pyramidal Neurons in Schizophrenic Patients. *Neuro Rep* 2000; 11: 3621–5. <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-200011090-00044>
100. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289 (23): 3095–105.
101. Khalili H, Niakan A, Gbaffarpassand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 152: 34–8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.11.011
102. Klein K. Erfahrungen mit einer rheologisch und metabolisch aktiven Wirkstoffkombination bei akuten zerebralen Ischämien. *Therapie Woche* 1985; 19: 1–12.
103. Kofler B, Erbart C, Erbart P et al. The usefulness of event-related negativity in demonstrating the therapeutic effects of nootropic drugs using cerebrolysin as an example. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1990; 21 (3): 145–9.
104. Koppi S, Barolin GS. Hemodilution therapy with neuron metabolism specific therapy in ischemic stroke – encouraging results of a comparative study. *Wien Med Wochenschr* 1996; 146: 3: 41–8.
105. Ladurner G, Gmeinbauer R, Moessler H. Cerebrolysin in acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled clinical trial with a neuroprotective agent. 10-th Europ Stroke Confer. Lisbon, Portugal. *Cer Dis* 2001; 11 (4): 75.
106. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm* 2005; 112 (3): 415–28.
107. McEuen BS, Magarinos AM, Reagan LP. Structural plasticity and tiaineptine: cellular and molecular targets. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 3: 318–30.
108. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type. *A prospective cohort study. Arch Neurol* 2004; 61: 1290–3.
109. Morales-Medina JC, Griffiths NH, Flores G et al. Cerebrolysin reduces mechanical allodynia in a rodent model of peripheral inflammation. *Neurosci Lett* 2017; 6 (642): 27–30. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.01.058
110. Muresanu DF, Ciurea AV, Gorgan RM. A Retrospective, Multi-Center Cohort Study Evaluating the Severity-Related Effects of Cerebrolysin Treatment on Clinical Outcomes in Traumatic Brain Injury. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets* 2015; 14: 587–99.
111. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke* 2016; 47 (1): 151–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009416
112. Musselman DL, Betan E, Larsen H et al. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 317–29.

113. Nieto R, Kukuljan M, Silva H. BDNF and Schizophrenia: From Neurodevelopment to Neuronal Plasticity, Learning, and Memory. *Frontiers Psychiatry* 2013; 4: 1–11.
114. Poon W, Vos P, Muresanu D et al. Cerebrolysin Asian Pacific trial in acute brain injury and neurorecovery: design and methods. *J Neurotrauma* 2015; 32 (8): 571–80.
115. Pourmemar E, Majidi A, Haramsbabi M et al. Intranasal Cerebrolysin Attenuates Learning and Memory Impairments in D-galactose-Induced Senescence in Mice. *Exp Gerontol* 2017; 87 (Pt. A): 16–22. DOI: 10.1016/j.exger.2016.11.011
116. Sharma HS, Muresanu DF, Patnaik R et al. Superior Neuroprotective Effects of Cerebrolysin in Heat Stroke Following Chronic Intoxication of Cu or Ag Engineered Nanoparticles. A Comparative Study with Other Neuroprotective Agents Using Biochemical and Morphological Approaches in the Rat. *J Nanosci Nanotechnol* 2011; 11: 7549–69. <http://dx.doi.org/10.1166/jnm.2011.5114>
117. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R et al. Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci Res* 2013; 91: 167–77. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.23142>
118. Vázquez-Roque RA, Ramos B, Tecuatl C et al. Chronic Administration of the Neurotrophic Agent (Cerebrolysin) Ameliorated the Behavioral and Morphological Changes Induced by Neonatal Ventral Hippocampus Lesion in the Rat. *J Neurosci Res* 2012; 90: 288–306. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.22753>
119. Vázquez-Roque RA, Ubhi K, Masliab E et al. Chronic Cerebrolysin Administration Attenuates Neuronal Abnormalities in the Basolateral Amygdala Induced by Neonatal Ventral Hippocampus Lesion in the Rat. *Synapse* 2014; 68: 31–8. <http://dx.doi.org/10.1002/syn.21718>
120. Volc D, Adler J, Goldsteiner H et al. Therapeutic effects of Cerebrolysin in stroke patients during rehabilitation. *Euro Rehab* 1998; 4: 21–8.
121. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK et al. Reduced Brain-Derived Neurotrophic Factor in Prefrontal Cortex of Patients with Schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2003; p. 592–610. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001308>
122. Xiao S, Xue H, Li G et al. Therapeutic effects of cerebrolysin added to risperidone in patients with schizophrenia dominated by negative symptoms. *Aust NZ J Psychiatry* 2012; 46 (2): 153–60. DOI: 10.1177/0004867411433213
123. Zhang L, Chopp M, Lu M et al. Cerebrolysin dose-dependently improves neurological outcome in rats after acute stroke: A prospective, randomized, blinded, and placebo-controlled study. *Int J Stroke* 2016; 11 (3): 347–55. DOI: 10.1177/1747493015625645
124. Zhang L, Chopp M, Lu M et al. Demonstration of therapeutic window of Cerebrolysin in embolic stroke: A prospective, randomized, blinded, and placebo-controlled study. *Int J Stroke* 2017; 1: 1747493017702665. DOI: 10.1177/1747493017702665.

Сведения об авторах

Будза Владимир Георгиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: k_budda@orgma.ru

Антохин Евгений Юрьевич – канд. мед. наук, доц., зав. каф. клинической психологии и психотерапии ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: antioh73@yandex.ru

Палаева Розалия Ильдаровна – ассистент каф. клинической психологии и психотерапии ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: rozaliana8@mail.ru

Друзь Владимир Федорович – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: vfdruz@mail.ru

16 – 18 МАЯ 2019 | МОСКВА

РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ПСИХИАТРОВВСЕМИРНАЯ
ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯСОЮЗ ОХРАНЫ
ПСИХИЧЕСКОГО
ЗДОРОВЬЯ

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ: ВЕХИ СТАНОВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

К 100-ЛЕТИЮ АМБУЛАТОРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

- В 2019 году исполняется 100 лет с момента основания первой амбулаторной психиатрической службы, которая появилась в 1919 году в Москве.
- Во многих странах существует сеть районных амбулаторных центров психиатрической помощи, обслуживающих местных жителей. Задачами амбулаторной психиатрической службы являются профилактика, лечение, психосоциальная реабилитация. В соответствии с Европейским планом действий в области психического здоровья (2013–2020) ВОЗ все страны европейского региона разрабатывают стратегии по переходу от преимущественно больничной психиатрической помощи к амбулаторной. Однако процесс создания полноценной амбулаторной службы психического здоровья довольно сложен. Для достижения поставленных задач необходим обмен опытом и идеями между специалистами.
- Данная конференция послужит поводом для подведения итогов работы психиатрических служб различных стран мира, и станет площадкой для обмена идеями и опытом по улучшению качества психиатрической помощи нашим пациентам.
- Со-организаторами конференции выступают Российское общество психиатров и Всемирная психиатрическая ассоциация.

В рамках Конференции запланирован выпуск сборника тезисов. Тезисы принимаются до 01 февраля 2019 года. Требования опубликованы на сайте мероприятия

www.ccbp2019.ru

По вопросам участия
в Конференции просьба обращаться:
тел: +7 (965) 329-00-65
e-mail: info@ccbp2019.ru

Место дулоксетина (Дулоксента®) в современной терапии депрессий: оценка эффективности и переносимости

И.В.Олейчик^{✉1}, П.А.Баранов²

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., 34;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉i.oleichik@mail.ru

Введение. В связи с растущей в мире заболеваемостью депрессивными состояниями имеется насущная потребность в высокоэффективных и одновременно безопасных антидепрессантах. Препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина хотя и были лишены многих побочных действий, характерных для трициклических антидепрессантов, не превосходили их по эффективности и комплексности воздействия на симптоматику депрессий. В связи с этим особую значимость приобретают исследования, посвященные анализу эффективности антидепрессантов двойного действия (группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина) и, в частности, препарата Дулоксента® (дулоксетин).

Материалы и методы. Обследованы 38 больных, находившихся на лечении в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ, страдающие депрессивными состояниями легкой или умеренной тяжести, получавших препарат Дулоксента® (дулоксетин) в дозировке от 60 до 120 мг/сут. Результаты исследования оценивались на протяжении 42 дней по шкалам HDRS-21, CGI, UKU.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты ответили на терапию, значительный терапевтический эффект наблюдался у 71,1% больных, при этом у 15 пациентов депрессия полностью купировалась и наблюдался выход в ремиссию (6 баллов по шкале Гамильтона и ниже). Данная группа, с наиболее высокой эффективностью терапии, характеризовалась преобладанием тревоги, сочетавшейся с невротоподобной и соматоформной симптоматикой. Отмечалось быстрое (через неделю после начала терапии) развитие антидепрессивного действия при редкости и незначительности побочных эффектов, в том числе отсутствии феномена гиперстимуляции в инициальной фазе лечения.

Выводы. Препарат Дулоксента® (дулоксетин) в дозе 60–120 мг/сут является высокоэффективным и быстро развивающим действие антидепрессантом с благоприятным профилем переносимости и безопасности.

Ключевые слова: эндогенная депрессия, лечение антидепрессантами, дулоксетин, эффективность терапии, переносимость терапии.

Для цитирования: Олейчик И.В., Баранов П.А. Место дулоксетина (Дулоксента®) в современной терапии депрессий: оценка эффективности и переносимости. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (1): 37–42.

The place of duloxetine (Duloksenta®) in modern therapy of depression: evaluation of efficacy and tolerability

I.V.Oleichik^{✉1}, P.A.Baranov²

¹Mental Health Research Center. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉i.oleichik@mail.ru

Introduction. Growing prevalence of depressive conditions leads to a need in highly effective and safe antidepressant drugs. Though SSRIs lack many side effects, usual for tricyclic antidepressants, their effectivity and integrative action against depression symptoms are lower. So of higher significance is the research considering effectivity and safety of double-action antidepressant drugs of the SSNRI group.

Materials and methods. 38 patients receiving 60 to 120 mg of Duloxenta® (Duloxetine) for mild or moderate depressive episode in the department of endogenous mental disorders and affective conditions of Mental Health Research Center were studied. Results were estimated during 42 days using the following scales HDRS-21, CGI, UKU.

Results and their discussion. Major therapeutic effect was obtained in 71.1% of patients, of them in 15 patients the depressive episode resolved completely to a remission state (6 points and lower of Hamilton scale). The highest effectiveness of the treatment was observed on the group of patients with anxiety, neurosis-like and somatoform symptoms. Antidepressive effect developed quickly (after a week of treatment), while side effects, like hyperstimulation in initial phases of treatment, were rare and insignificant.

Conclusion. Duloxenta® (Duloxetine) in a dosage of 60–120 mg is a highly effective and rapidly acting antidepressant with a favorable profile of effectiveness and safety.

Key words: endogenous depression, antidepressant treatment, duloxetine, efficacy of therapy, tolerability of therapy.

For citation: Oleichik I.V., Baranov P.A. The place of duloxetine (Duloksenta®) in modern therapy of depression: evaluation of efficacy and tolerability. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (1): 37–42.

Введение

В настоящее время во всем мире происходит существенный рост заболеваемости депрессивными состояниями, что влечет за собой повышение частоты применения антидепрессантов, особенно в экономически развитых странах [1]. Анализ тенденций назначения психиатрических препара-

тов в Англии показывает, что число назначений гипнотиков, анксиолитиков, стабилизаторов настроения из года в год остается на одном и том же уровне, отмечается незначительный рост применения антипсихотиков. В то же время значение антидепрессантов становится все более и более частым (за период с 1998–2010 гг. выросло в 3 раза) [2].

Очень часто больные, страдающие депрессивными состояниями, впервые обращаются со своими жалобами к врачам общей практики или терапевтам, а не психиатрам или неврологам. Это связано с доминированием в клинической картине значительного числа депрессий соматических симптомов. Жалобы при этом часто предъявляются на различные алгии (головную боль, боль в спине, животе, области сердца, невралгии), а также на иные соматические симптомы депрессии [3].

Следует отметить, что болевые синдромы часто являются не только маской депрессивного состояния, но и с высокой частотой (69%) выступают в качестве резидуальных симптомов депрессии, т.е. тех ее проявлений, которые остаются и в ремиссии, после перенесенного депрессивного эпизода [4]. Реже среди резидуальных симптомов встречаются тревога, астения, бессонница, когнитивные нарушения.

При назначении антидепрессивной терапии в первую очередь обычно оцениваются тяжесть депрессии, ее психопатологическая структура и нозология, в рамках которой она наблюдается. Следует также учитывать особые возрастные категории больных (юношеский, инволюционный) [5, 6] – периоды, существенно влияющие на дозировки антидепрессантов, а также их предпочтительный клинический спектр. Большое значение имеет соматическое состояние пациента, наличие соответствующей коморбидной патологии, особенности комплаенса, эффективность антидепрессанта при прошлых эпизодах болезни.

Исходя из сказанного можно создать образ гипотетического идеального антидепрессанта. Это должен быть препарат, который будет эффективен для широкого круга депрессивных симптомов, иметь быстрое развитие лечебного эффекта, снижать риск суицида с первых дней приема. Такой антидепрессант не должен приводить к инверсии аффективной фазы, провоцировать такие симптомы, как тревога, расстройства сна, инициировать дебют скрытой психотической симптоматики, т.е. не индуцировать феномен гиперстимуляции в первые недели после назначения [7]. Также крайне важным является отсутствие значимых взаимодействий с другими психотропными и соматотропными препаратами, удобная форма приема, безопасность при передозировке (так как всегда возможно использование препарата с целью суицида). Важным фактором для предотвращения самовольного прекращения терапии считается отсутствие влияния приема препарата на массу тела (особенно для женщин), интимную жизнь, когнитивные функции (особенно для учащихся и молодежи).

Определенное движение в сторону выполнения перечисленных пунктов началось в 1980-х годах с появления антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые переносились значительно лучше трициклических, что обеспечивало массовое назначение тимоаналептической терапии [1].

К сожалению, СИОЗС были менее эффективны, чем трициклические антидепрессанты, что во многом объяснялось их «однобоким» влиянием на спектр снижения уровня моноаминов при депрессии. В связи с этим в конце 1990-х годов и в начале XXI в. появилось IV поколение тимоаналептиков – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), из которых в настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 3 препарата: милнаципран, венлафаксин и дулоксетин. Несмотря на общность механизма действия, эти лекарственные средства имеют существенные различия, которые касаются соотношения степени ингибирования обратного захвата двух медиаторов. Если милнаципран примерно в равной степени ингибирует обратный захват как серотонина, так и норадреналина, то у дулоксетина это соотношение выглядит как 10:1, венлафаксина – 30:1 в поль-

зу серотонинергического влияния [8]. Поэтому венлафаксин в дозировке до 100 мг/сут и дулоксетин до 60 мг/сут действуют как СИОЗС. В дозе же 150–300 мг/сут венлафаксин, а 60–90 мг/сут дулоксетин становятся уже «истинными» СИОЗСН. При повышении дозировки дулоксетина до 120 мг/сут он начинает оказывать и определенное дофаминергическое влияние. Таким образом, в максимальной дозе этот препарат оказывает эффект на все 3 варианта нарушения нейротрансмиссии.

Необходимо заметить, что милнаципран, несмотря на гармоничное действие на оба медиатора, отличается умеренностью общего тимоаналептического эффекта. В то же время венлафаксин в высоких дозах, в которых он проявляет свое двойное действие, вызывает выраженную гиперстимуляцию (усиление тревоги, обострение психозов, инверсия аффекта, бессонница, повышение артериального давления).

В связи с изложенным особый интерес в плане сочетания удобства практического применения и эффективности приобретает дулоксетин. За счет совместного действия как на дефицит серотонина, так и норадреналина дулоксетин способен влиять на весь спектр депрессивных симптомов (на тревогу и болевой синдром – за счет серотонинергического эффекта, когнитивные нарушения, заторможенность, утомляемость и также болевой синдром – за счет норадренергического и дофаминергического). Следует отметить, что, согласно многочисленным исследованиям [7, 9–11], уже в дозе 60 мг/сут дулоксетин эффективно и быстро (в течение недели) снижает выраженность проявлений как депрессивного синдрома в целом, так и симптомов тревоги (в том числе в рамках генерализованного тревожного расстройства) [12–14]. При этом целый ряд исследований свидетельствует о преимуществе данного препарата по эффективности и переносимости перед антидепрессантами группы СИОЗС и некоторых других групп [15–17].

Особое значение имеет влияние дулоксетина на болевые синдромы (как связанные с депрессией, так и нет). Применение антидепрессантов при купировании болевых ощущений обусловлено близостью патогенеза депрессии и боли. При болевых синдромах имеет место недостаточная антиноцептивная иннервация из центральной нервной системы и, соответственно, болевой импульс приобретает значительную генерализацию. При назначении антидепрессанта двойного действия и восстановлении активности медиаторов болевой импульс достаточно быстро подавляется [3, 18]. К настоящему времени дулоксетин оценивается как препарат с наиболее выраженным эффектом в отношении купирования болевого синдрома среди всех современных антидепрессантов. Он официально рекомендован и активно используется для купирования болей как у больных, страдающих депрессией, так и у пациентов с болевой формой диабетической нейропатии, хроническим болевым синдромом скелетно-мышечной системы (боль в нижней части спины, остеоартроз коленного сустава), фибромиалгии [1, 13, 18, 19]. Кроме того, имеются данные об эффективности дулоксетина при мигрени [20], болевых ощущениях в рамках синдрома раздраженного кишечника [21, 22], а также при недержании мочи [23].

Помимо перечисленных особенностей клинического спектра действия дулоксетина следует отметить редкость и незначительную выраженность побочных эффектов при его применении [1, 9, 10, 13, 24], а также безопасность препарата для сердечно-сосудистой системы [1, 9, 12, 25]. Важным фактом является незначительное влияние дулоксетина на массу тела, даже при длительном назначении [1, 26]. Эти особенности препарата подтверждаются отдельными исследованиями, выявившими хорошую переносимость данного антидепрессанта даже у таких труд-

ных в плане психофармакотерапии категорий больных, как дети и подростки [27, 28] и пациенты пожилого возраста [19]. Важным фактором для достижения комплаенса, особенно у больных молодого возраста, остается незначительность или отсутствие влияния дулоксетина на сексуальную функцию [29]. Кроме того, при приеме дулоксетина в составе комбинированной психофармакотерапии не выявлялись значимые межлекарственные взаимодействия [30].

В последнее время на российском фармацевтическом рынке появился генерик дулоксетина – препарат Дулоксента®, который производится известной компанией КРКА (Словения). Следует отметить, что до появления препарата в РФ было проведено международное неинтервенционное клиническое исследование, которое показало высокий процент пациентов, ответивших на терапию (82%) [31].

Препарат Дулоксента® показал эффективность как при депрессии, так и при генерализованном тревожном расстройстве и болевом синдроме в структуре диабетической полинейропатии, была подтверждена его хорошая переносимость и безопасность (85,5% пациентов не испытывали побочных эффектов, 56% пациентов с нежелательными явлениями продолжали лечение без принятия каких-либо мер в отношении нежелательных явлений). К этому следует добавить тот факт, что большинство нежелательных явлений купировалось в процессе терапии (к 8-й неделе лечения число больных, испытывающих побочные эффекты, сократилось в 3 раза). Эпидемиологическое исследование показало важный и интересный факт: в 44% дулоксетин назначался в связи с неэффективностью предыдущего лечения, что говорит о не всегда оптимальном выборе антидепрессантов для 1-й линии терапии [32].

В связи с появлением препарата Дулоксента® в РФ возникла необходимость его исследования в отечественных клиниках в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования – изучить терапевтическую эффективность и переносимость препарата Дулоксента® (дулоксетин) при терапии легких и умеренно выраженных депрессивных состояний.

Материал и методы

Обследованы 38 больных (все – женщины) эндогенной депрессией, проходивших стационарное и амбулаторное лечение в клиническом отделении отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ (директор – профессор, доктор медицинских наук Т.П.Клюшник). Исследование осуществлялось методом открытого наблюдения. Возраст больных к моменту исследования составил от 18 до 46 лет (средний возраст – 28,65 года). Средняя длительность заболевания от его первой манифестации равнялась 5,2 года, среднее число перенесенных до исследования депрессивных состояний – 2,4. Продолжительность текущего депрессивного эпизода до начала приема препарата Дулоксента® в среднем составляла 3,7 мес.

Критерии включения: соответствие клинической картины наблюдаемого расстройства диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра для легкого и умеренно выраженного депрессивного эпизода (F32.0, F32.1), рекуррентного депрессивного расстройства, текущего эпизода легкой или умеренной тяжести (F33.0, F33.1), биполярного аффективного расстройства, текущего эпизода умеренной или легкой депрессии (F31.3). Выраженность депрессии не менее 16 баллов по шкале депрессий Гамильтона (HDRS-21). Информированное согласие пациента на участие в исследовании. Адекватные методы контрацепции для женщин детородного возраста.



ДУЛОКСЕНТА®

дулоксетин
капсулы кишечнорастворимые
30 мг, 60 мг

Показания к медицинскому применению:¹

Депрессия

Генерализованное тревожное расстройство

Хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы

Болевая форма периферической диабетической нейропатии

Реклама



Источник информации: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дулоксента®.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы

ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва,

Головинское шоссе, д. 5, корп. 1.

Тел.: (495) 981-10-95, факс (495) 981-10-91,

e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

KRKA

Критериями исключения являлись: наличие психотических расстройств; высокого риска суицида, сведения о злоупотреблении психоактивными веществами в течение 3 мес до момента включения в исследование; наличие признаков органического поражения центральной нервной системы и соматических заболеваний, отклонений в лабораторных тестах.

Типологически депрессивные состояния больных определялись как тоскливые у 8 (21,1%) больных, тревожные – в 18 (47,4%) случаях и апатоабулические – 12 (31,6%). В исследовании использовался дулоксетин компании КРКА (Словения), выпускаемый под торговым наименованием Дулоксента® в капсулах по 30 и 60 мг. Препарат назначался внутрь, начиная с 30–60 мг в день. Терапию дулоксетином (Дулоксента®) проводили по гибкой методике, предполагающей назначение схемы лечения и терапевтических доз препарата в соответствии с психопатологической структурой, тяжестью проявлений и особенностями динамики депрессивного состояния. При необходимости суточную дозу препарата увеличивали, доводя до максимальной для данного больного, но не более чем до 120 мг. В среднем наибольшая используемая средняя доза препарата Дулоксента® составила 92,1–98,2 мг в день. Прием препарата был двукратным, утром и вечером. Согласно протоколу исследования курс терапии дулоксетином (Дулоксента®) составил 42 дня (6 нед). Для оценки тяжести депрессивной симптоматики в динамике на курсовой терапии препаратом Дулоксента® и определения терапевтического эффекта препарата помимо клинического наблюдения использовалась оценочная шкала Гамильтона для депрессий, содержащая 21 признак (HDRS-21). Выраженность депрессивной симптоматики оценивали до начала курсового лечения (0-й день) и затем в конце каждой из 6 нед курсового лечения.

Эффективность антидепрессивного действия дулоксетина (Дулоксента®) оценивалась по степени редукции баллов шкалы Гамильтона в процентах по отношению к 0-му дню лечения. Определялось число больных, положительно отреагировавших на терапию снижением среднего суммарного балла шкалы Гамильтона на 50% и более (респондеры); по шкале CGI выявлялась доля больных, достигших оценок «значительное улучшение» и «существенное улучшение» состояния. Снижение суммарного балла депрессии по HDRS-21 до 6 баллов и меньше означало полный выход в ремиссию. Сохранение балльной оценки тяжести депрессии по HDRS-21 в прежнем значении или увеличение суммарного балла расценивалось как отсутствие эффекта либо «ухудшение» состояния. Для регистрации побочных эффектов использовалась шкала – интервью UKU, которая состоит из 4 подшкал, позволяющих сгруппировать побочные эффекты на психические, неврологические, автономные и так называемые другие.

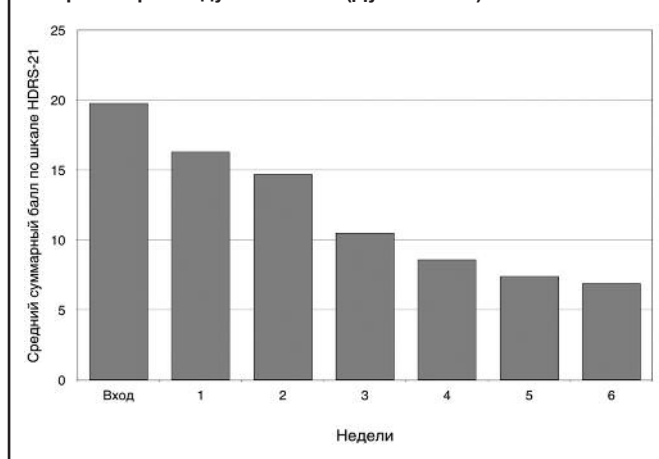
Для оценки спектра антидепрессивного действия дулоксетина (Дулоксента®) определялась степень редукции среднего суммарного балла отдельных признаков шкалы Гамильтона, условно характеризующих меланхолические (тоскливые; пункты 1–3), тревожные (пункты 9, 10) и соматические проявления (пункты 11–13) в структуре депрессивного состояния.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета Statistica 6.0 для Windows с использованием непараметрических методов (парного критерия Вилкоксона; U-теста Манна–Уитни). Интервал наибольшего воздействия препарата (по общему эффекту и по каждой из его составляющих) определялся методом кластерного анализа.

Результаты

Все пациенты полностью завершили протокол исследования. Положительный эффект терапии зарегистрирован

Рис. 1. Динамика суммарного балла шкалы HDRS-21 на фоне терапии дулоксетином (Дулоксента®).



у большинства больных: доля респондеров по шкалам HDRS-21 и CGI составила 71,1%, т.е. снижение интенсивности депрессивных расстройств на 50% и более на лечении препаратом Дулоксента® обнаружилось в подавляющем большинстве случаев – у 27 больных. Среди группы респондеров выделялись пациенты, имевшие наилучшие результаты терапии (15 человек), у которых к моменту завершения исследования депрессия полностью купировалась и наблюдался выход в ремиссию (общий балл HDRS-21 – 6 и ниже). Данная группа пациентов имела сходные синдромальные характеристики депрессивных состояний. Это касалось преобладания тех или иных проявлений аффекта тревоги, слабой выраженности идеомоторного торможения с наличием эпизодов двигательного беспокойства. Имели место инвертированные суточные колебания симптоматики, выраженные нарушения сна, непоследовательность и скачкообразность мышления, навязчивые сомнения и опасения, а также сенестопатии, как алгического, так и неалгического характера. У части больных данной группы наблюдались пароксизмальноподобные состояния со страхом, выраженными вегетативными нарушениями, двигательным беспокойством, близкие к приступам паники, а также сверхценные ипохондрические идеи. Данное описание, по-видимому, соответствует основной синдромальной «мишени» дулоксетина (Дулоксента®) и позволяет предполагать оптимальную эффективность препарата у подобной категории пациентов.

Положительная динамика с редукцией депрессивных расстройств в процессе терапии (постоянное снижение средних суммарных показателей по шкале HDRS-21) графически представлена на рис. 1. Можно видеть, что в ходе лечения наблюдается гармоничная редукция проявлений депрессии. Тенденция к снижению суммы баллов по этой шкале отчетливо выявляется уже к 1-й неделе лечения, а к 4-й неделе более чем 50% снижение значений соответствующих показателей становится статистически значимым ($p < 0,01$).

В результате исследования установлено, что в спектре антидепрессивного действия препарата Дулоксента® все 3 компонента его психотропной активности по конечным результатам представлены практически в одинаковой степени с некоторым перевесом в показателях противотревожного действия (рис. 2). Анксиолитический эффект на фоне терапии препаратом Дулоксента® оказывался наиболее значительным через 7 дней после начала терапии. В то же время активизирующее (тимоаналептическое) действие становится особенно отчетливым позднее, через 3–4 нед лечения. Показатели кластера соматизации обнаружили промежуточный темп положительной динамики между анксиолитическим и тимоаналептическими эффек-

Рис. 2. Динамика средних показателей по кластерам шкалы HDRS-21 (депрессия, тревога, соматизация).

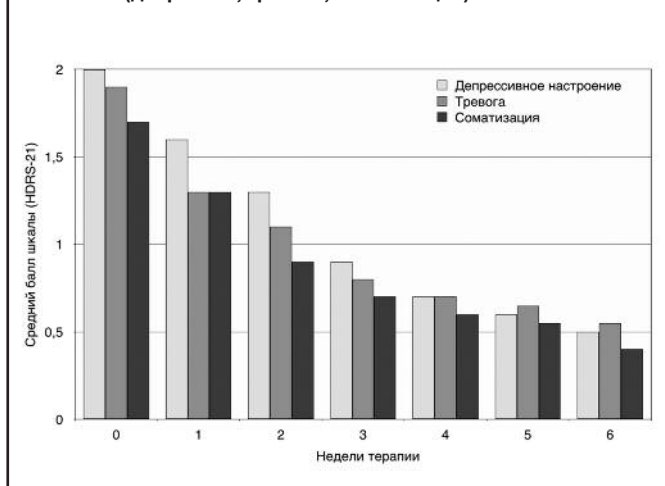
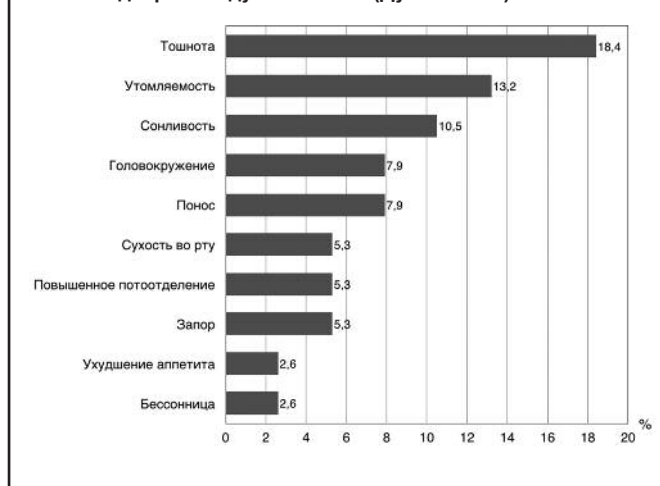


Рис. 3. Нежелательные явления (%), возникавшие в процессе лечения депрессий дулоксетином (Дулоксента®).



тами, при этом показатели соматической тревоги отличались наиболее быстрой редукцией.

Сопровождавшие терапию нежелательные явления, как это показано на **рис. 3**, выявлены у 13 (34,2%) из 38 пациентов. При этом надо учитывать, что у ряда пациентов наблюдались сочетанные побочные эффекты. Все нежелательные явления – тошнота (7 наблюдений), утомляемость (5), сонливость (4), понос (3), головокружение (3), запоры (2), сухость во рту (2), ухудшение аппетита (1), бессонница (1) – относились к числу легких, не требующих не только отмены терапии, но даже снижения дозировок в связи с их полной обратимостью в течение нескольких дней. Таким образом, к 7–14-му дню лечения нежелательных явлений терапии не отмечалось ни у одного пациента.

Обсуждение

Результаты клинического применения препарата Дулоксента® при эндогенных депрессиях показали его высокую антидепрессивную активность. У 71,1% больных имел место отчетливый положительный терапевтический эффект с уменьшением степени тяжести расстройств на 50% и больше (по HDRS-21). Из них у большинства пациентов (65,7%) достигался «значительный» терапевтический эффект с редукцией баллов HDRS-21 больше чем на 80%, а у 39,5% по окончании 6-недельного курсового лечения препаратом Дулоксента® наступала ремиссия высокого качества с полным выходом из депрессии. Весьма важно, что терапевтический эффект препарата Дулоксента® проявляется рано; уже на 2-й неделе лечения он определяется на уровне «умеренного» (до 50% редукции выраженности симптомов по HDRS-21), а к 3–4 нед терапии редукция баллов HDRS-21 достигала 50% и более. К концу курсового лечения эффективность препарата Дулоксента® при тревожных депрессиях была особенно высокой и составляла не менее 83,5% редукции баллов HDRS-21.

Установлено, что препарат Дулоксента® хорошо переносится, его редкие побочные эффекты выражены слабо или умеренно и развиваются в основном в 1-ю неделю терапии, не требуют ее отмены и не влияют на режим дозирования. Несмотря на продолжающееся лечение и повышение суточных доз препарата Дулоксента®, степень выраженности и частота нежелательных явлений явно снижаются, что может служить обоснованием факта их дозозависимости. Важно заметить, что такие тяжелые побочные явления, как задержка мочеиспускания, снижение артериального давления, рвота, судороги, припадки, ортостазия, свойственные обычно трициклическим антидепрессантам, при терапии препаратом Дулоксента® не встречались.

Заключение

Установлено, дулоксетин (Дулоксента®) является эффективным антидепрессантом, обладающим благоприятным профилем переносимости и безопасности, что согласуется с данными литературы.

Дулоксетин (Дулоксента®) обладает сбалансированным действием как на тревогу, так и на апатию и с учетом выраженности антидепрессивного эффекта, быстроты его наступления, а также безопасности применения может в настоящее время рассматриваться в ряду антидепрессантов первого выбора при терапии депрессии различной степени тяжести.

Малые дозировки дулоксетина (Дулоксента®, до 60 мг) обнаруживают выраженный анксиолитический эффект (серотонинергическое действие), а средневые (90–120 мг) – отчетливое воздействие на апатию и адинамию (норадренергическое действие); при этом анксиолитическое действие сохраняется. Следует отметить, что анксиолитический эффект способен развиваться быстрее тимоаналептического, уже на 1-й неделе терапии.

В ряду препаратов СИОЗСН дулоксетин выгодно отличается отсутствием периода гиперстимуляции в 1-е недели терапии и не требует прикрытия седативными средствами.

Помимо лечения депрессий дулоксетин (Дулоксента®) может применяться при терапии как соматогенных, так и психогенных болевых синдромов, при этом по данному показателю он является одним из самых мощных антидепрессантов. Кроме того, имеются данные об эффективности дулоксетина при связанном со стрессом недержании мочи.

К дополнительным преимуществам препарата относится его способность воздействовать на соматические симптомы депрессии, включая состояния неполной ремиссии, в которых проявления соматического компонента считаются стержневым феноменом (ларвированная субдепрессия).

Высокая безопасность дулоксетина, выраженный анальгезирующий эффект, возможность воздействия на соматовегетативные проявления могут использоваться при лечении широкого круга расстройств в общемедицинской практике (неврологическая, эндокринологическая и кардиологическая сферы).

Дулоксетин (Дулоксента®) – препарат выбора при низкой эффективности терапии СИОЗС. Отсутствие значимых лекарственных взаимодействий с большинством препаратов является преимуществом применения дулоксетина у пожилых и соматически ослабленных пациентов и в целом в общемедицинской практике.

Литература/References

- Lu Y, Mallinckrodt C, Goldstein DJ et al. Возможности терапии депрессии с помощью дулоксетина (расширенный реферат). Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (3): 53–60. / Lu Y, Mallinckrodt C, Goldstein DJ et al. Vozmozhnosti terapii depressii s pomoshch'iu duloksetina (rasshirennyi referat). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2006; 8 (3): 53–60. [in Russian]
- Львас С, Монкрифф J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998–2010. Br J Psychiatry 2012; 200 (5): 393–8.
- Kimayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. Am Psychiatry 1993; 150: 734–41.
- Kurian BT, Greer TL, Trivedi MH. Strategies to enhance the therapeutic efficacy of antidepressants: targeting residual symptoms. Expert Rev Neurother 2009; 9 (7): 975–84.
- Воробьева О.В. Депрессия в пожилом возрасте. Consilium Medicum. 2007; 9 (12): 24–8. / Vorob'eva O.V. Depressiia v pozhilom vozraste. Consilium Medicum. 2007; 9 (12): 24–8. [in Russian]
- Олейчик И.В., Копейко Г.И. Эффективность и безопасность монотерапии антидепрессантами эндогенных юношеских депрессий. Рос. психиатрич. журн. 2011; 1: 62–8. / Oleichik I.V., Kopeiko G.I. Effektivnost' i bezopasnost' monoterapii antidepressantami endogennykh iunosbeskikh depressii. Ros. psikiatrich. zhurn. 2011; 1: 62–8. [in Russian]
- Иванов М.В., Мазо Г.Э., Чомский А.Н. К проблеме антидепрессантов «первого выбора» при терапии депрессивного расстройства. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2009; 5: 6–8. / Ivanov M.V., Mazo G.E., Chomskii A.N. K probleme antidepressantov "pervogo vybora" pri terapii depressivnogo rasstroistva. Psikiatriia i psikhofarmakoterapiia im. P.B.Gannushkina. 2009; 5: 6–8. [in Russian]
- Deecheer DC, Beyer CE, Johnston G, Bray G et al. Desvenlafaxine Succinate: a new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. JPET 2006; 318: 657–65.
- Вертоградова О.П., Моисейчева О.В. Особенности динамики депрессии при лечении симбалтой. Соц. и клин. психиатрия. 2009; 19 (4). / Vertogradova O.P., Moiseicheva O.V. Osobennosti dinamiki depressii pri lechenii simbaltoi. Sots. i klin. psikiatriia. 2009; 19 (4). [in Russian]
- Brecht S, Desaiab D, Marechal ES et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg and 120 mg daily in patients hospitalized for severe depression: a double-blind randomized trial. J Clin Psychiatry 2011; 72 (8): 1086–94.
- Oakes TM, Myers AL, Marangell LB et al. Assessment of depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus placebo: primary outcomes from two trials conducted under the same protocol. Hum Psychopharmacol 2012; 27 (1): 47–56.
- Дробизhev М.Ю. Дулоксетин: новый антидепрессант и традиционная система координат (эффективность, терапевтический спектр, безопасность и переносимость). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2005; 2: 84–5. / Drobizhev M.Iu. Duloksetin: novyi antidepressant i traditsionnaia sistema koordinat (effektivnost', terapevticheskii spektr, bezopasnost' i perenosimost'). Psikiatriia i psikhofarmakoterapiia im. P.B.Gannushkina. 2005; 2: 84–5. [in Russian]
- Russell JM, Weisberg R, Fava M, Hartford JT. Efficacy of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder in patients with clinically significant pain symptoms. Depress Anxiety 2008; 25 (7): 1–11.
- Zhang Y, Huang G, Yang S et al. Duloxetine in treating generalized anxiety disorder in adults: A meta-analysis of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Asia Pac Psychiatry 2016; 8 (3): 215–25.
- Huang J, Wang Y, Chen J, Zhang Y. Clinical outcomes of patients with major depressive disorder treated with either duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, or sertraline. Neuropsychiatr Dis Treat 2018; 14: 2473–84.
- Kuga A, Tsuji T, Hayashi S, Fujikoshi S. An observational study of duloxetine versus SSRI monotherapy in Japanese patients with major depressive disorder: subgroup analyses of treatment effectiveness for pain, depressive symptoms, and quality of life. Neuropsychiatr Dis Treat 2017; 13: 2115–24.
- Li G, Wang X, Ma D. Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Drug Investig 2016; 36 (7): 509–17.
- Minami K, Tamano R, Kasai E et al. Effects of duloxetine on pain and walking distance in neuropathic pain models via modulation of the spinal monoamine system. Eur J Pain 2018; 22 (2): 355–69.
- Raskin J, Wiltse CG, Siegal A et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2007; 164 (6): 900–9.
- Artemenko AR, Kurenkov AL, Nikitin SS, Filatova EG. Duloxetine in the treatment of chronic migraine. Zh Nevrol Psikiatr Im SSKorskova 2010; 110 (1): 49–54.
- Дюкова Г.М., Погромов А.П., Леонова М.Л. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: эффективность терапии дулоксетином. Неврология и ревматология. 2010; 1: 43–7. / Diukova G.M., Pogromov A.P., Leonova M.L. Funktsionalnye zaboлевaniia zheludobno-kishechnogo trakta: effektivnost' terapii duloksetinom. Neurologiia i revmatologiia. 2010; 1: 43–7. [in Russian]
- Marangell LB, Clauw DJ, Choy E, Wang F. Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine. Pain 2011; 152 (1): 31–7.
- Norton PA et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. American journal of obstetrics and gynecology 2002; 187 (1): 40–8.
- Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. Neuropsychopharmacol 2004; 14 (6): 457–70.
- Wernicke J, Liedo A, Raskin J et al. An evaluation of the caprofile of duloxetine. Drug Saf 2007; 30 (5): 437–55.
- Frampton JE, Plosker GL. Duloxetine. A review of its use in the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs 2007; 21 (7): 581–609.
- Emslie GJ, Wells TG, Prakash A et al. Acute and longer-term safety results from a pooled analysis of duloxetine studies for the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2015; 25 (4): 293–305.
- Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2014; 24 (4): 170–9.
- Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66 (6): 686–92.
- Knadler MP, Lobo E, Chappell J et al. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet 2011; 50: 281–94.
- Radovanovic M, Pisljar M, Babric-Zagar B et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of depression, generalized anxiety disorder and diabetic peripheral neuropathic pain. Viceversa 2017; 63: 60–72.
- Pišljarić M. Epidemiološka raziskava uporabe duloksetina pri slovenskih bolnikih z veliko depresivno motnjo, generalizirano anksiozno motnjo ali bolečino diabetične periferne nevropatije. KEPSU 08/2015 – DULSEVIA/SI. Zaključno poročilo. Podatki iz dokumentacije Krka, d. d., Novo mesto. 2017.

Сведения об авторах

Олейчик Игорь Валентинович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБНУ НЦПЗ. E-mail: i.oleichik@mail.ru

Баранов Петр Александрович – доц. каф. психиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: pab1960@mail.ru

Исследование гендерных особенностей у лиц с алкогольной зависимостью, эмоционально-личностные и когнитивные нарушения и их коррекция

З.Ш.Ашуров✉, Д.П.Ким

Ташкентская медицинская академия. 100169, Узбекистан, Ташкент, ул. Фароби, 2

✉zardil78@mail.ru

Современная наркологическая ситуация, связанная с увеличением числа пациентов, нуждающихся в адекватной помощи, требует создания новых подходов в реабилитации, основанных на применении психокоррекционных методов, ориентируясь на гендерные особенности у лиц с алкогольной зависимостью, их эмоционально-личностные и когнитивные нарушения.

Ключевые слова: алкоголизм, гендерные особенности, психотерапия.

Для цитирования: Ашуров З.Ш., Ким Д.П. Исследование гендерных особенностей у лиц с алкогольной зависимостью, эмоционально-личностные и когнитивные нарушения и их коррекция. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (1): 43–46.

Study of gender characteristics in persons with alcohol dependence, emotional-personal and cognitive impairment and their correction

Z.Sh.Ashurov✉, D.P.Kim

Tashkent Medical Academy. 100169, Uzbekistan, Tashkent, ul. Farobi, 2

✉zardil78@mail.ru

The current narcological situation associated with an increase in the number patients who need adequate assistance requires the creation of new approaches in rehabilitation based on the use of psycho-corrective methods, focusing on gender-specific features in people with alcohol dependence, their emotional-personal and cognitive impairments.

Key words: alcoholism, gender features, psychotherapy.

For citation: Ashurov Z. Sh., Kim D. P. Study of gender characteristics in persons with alcohol dependence, emotional-personal and cognitive impairment and their correction. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (1): 43–46.

Термин «алкоголизм» вошел в литературу для обозначения совокупности патологических изменений, возникающих в организме под влиянием длительного, неумеренного употребления алкоголя, по аналогии с термином «алкоголизм хронический», введенным в 1849 г. шведским врачом и общественным деятелем Гуссом [1, 2]. Изучение социальных аспектов неумеренного потребления алкоголя населением привело к тому, что понятие «алкоголизм» получило более широкое толкование; социологи, социал-гигиенисты, экономисты и юристы включают в понятие «алкоголизм» также вредные его последствия для общества. Алкогольная зависимость нередко характеризуется быстрым формированием основных клинических симптомов и синдромов болезни, а также ранним появлением и ускоренным нарастанием когнитивных нарушений, алкогольных изменений личности и социальной дезадаптации. В связи с относительно быстрым развитием заболевания, молодым возрастом начала заболевания, резистентностью к терапии, а также достаточно широкой распространенностью, лечение алкоголизма представляет собой важную и актуальную проблему в наркологии [3, 4]. Алкоголизм – комплексная проблема, включающая изучение исторических и социально-психологических корней алкоголизма, характера и механизма действия алкоголя на организм человека и возникающих при этом патологических процессов, социальных последствий алкоголизма, а также разработку мероприятий по борьбе с алкоголизмом как массовым явлением [5].

Известно, что алкогольная зависимость приводит к развитию комплекса заболеваний, затрагивающих различные органы и системы организма, а кроме того включает в себя широкий спектр социальных и психопатологических проблем. Длительное злоупотребление алкоголем вызывает поражение центральной и периферической нервной си-

стемы, включающее в себя специфические неврологические, когнитивные и аффективные расстройства. У пациентов, длительно употребляющих алкоголь, развивается индивидуальная картина поражения нервной системы с определенным набором синдромов и симптомов заболевания, которая также характеризуется различной степенью выраженности тех или иных нарушений [6, 7]. В современных исследованиях пытаются не только глубже понять патогенетические механизмы этих различий, но и выделить связи и факторы, обуславливающие их.

Необходимым и достаточным условием диагностики алкогольной зависимости как основы алкоголизма мы считаем констатацию следующих основных феноменов: 1) алкоголь занимает неподобающе высокое место в иерархии ценностей индивида; 2) употребляемые количества спиртных напитков всегда или в большинстве случаев превосходят предполагаемые или планируемые величины (утрата контроля дозы алкоголя); 3) употребление алкоголя продолжается вопреки возникающим препятствиям, противодействию со стороны окружения, профессиональным и социальным интересам индивида; 4) употребление алкоголя сопровождается развитием синдрома отмены.

Алкоголизм у женщин развивается в 3–5 раз реже, чем у мужчин [8, 9]. Вместе с тем в соответствии с некоторыми данными в последние годы отмечается тенденция к уменьшению различия в мужской и женской заболеваемости. В частности, указывается на то, что если в прежние годы в среде учащихся и студентов злоупотребление алкоголем чаще встречалось у юношей, чем у девушек, то в настоящее время эти показатели уравниваются, а в отдельных молодежных субпопуляциях пьющие девушки количественно превосходят пьющих юношей [10].

В немедицинской среде существует устойчивое представление, разделяемое некоторыми специалистами,

о злокачественной природе и практической неизлечимости женского алкоголизма. Другие специалисты критически оценивают данное представление, относя мнение о злокачественном течении женского алкоголизма за счет стигматизации пьющих женщин [1, 2]. По нашему мнению, представление о злокачественном характере и неизлечимости женского алкоголизма относится к разряду клинических мифов, но вместе с тем нельзя не признать, что у женщин это заболевание во многом протекает иначе, чем у мужчин. Алкогольная зависимость развивается у женщин позже, чем у мужчин, но характеризуется более быстрым прогрессированием [8]. Женщины раньше обращаются за врачебной помощью и демонстрируют более высокую приверженность лечению при несколько худших его результатах.

В соответствии с нашими собственными наблюдениями в основе злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости у женщин значительно чаще лежат очевидные психологические проблемы, чем у мужчин. Наконец, преморбидные пограничные психические расстройства у пьющих женщин выявляются вдвое чаще (60–70%), чем у пьющих мужчин (30%) [11].

Важный момент в создании продуктивной системы связан с актуальностью дифференциации подходов к лечению мужчин и женщин с алкогольной зависимостью. Существующий опыт лечения женщин с алкогольной зависимостью говорит о необходимости применения специфических методов и приемов психокоррекции при работе с ними [12]. Подбор системы психотерапевтических вмешательств достаточно сложен и не гарантирует абсолютного выздоровления. Это обусловлено различиями в скорости возникновения и особенностях изменений личности у женщин и мужчин в результате алкогольной зависимости.

Среди биологических особенностей развития алкогольной зависимости у женщин важную роль играют особенности телосложения и гормональные различия, существенно влияющие на фармакокинетику алкоголя. В целом у женщин ниже активность печеночных ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя. Следствие меньшей массы тела и более высокого соотношения жировой ткани по отношению к мышечной – более высокая концентрация алкоголя в крови у женщин по сравнению с мужчинами при приеме одинаковых доз [13]. Действие алкоголя на центральную нервную систему также существенно зависит от половой принадлежности человека, это связано с центральными механизмами нейротрансмиссии мезокортиколимбической системы у женщин, ведущих к более высокой концентрации дофамина [13].

Рассматривая литературные данные, касающиеся факторов, приводящих к формированию алкогольной зависимости у женщин, мы выявили две тенденции: «мягкую», «социализированную» систему предрасполагающих факторов и «жесткую», «десоциализирующую» систему. Первая формируется в зрелом возрасте, соответствует 1-му (женскому) типу алкогольной зависимости по T.Vabor и ассоциирована с аффективными и тревожными расстройствами. Вторая формируется в детском и подростковом возрасте, соответствует 2-му (мужскому) типу алкогольной зависимости и ассоциирована с расстройствами личности, влечений и поведения [14].

Так, в соответствии с первой тенденцией K.Brady и C.Randall (1999 г.) утверждают, что женщины начинают употреблять алкоголь позже мужчин, вовлекаются в злоупотребление супругами или близкими мужчинами, приходят к осознанию необходимости терапии на более ранних стадиях болезни, чем мужчины. Причинами, способствующими увеличению частоты алкоголизма у женщин, является изменившееся их социальное положение. В настоящее время

женщины участвуют во всех сферах социальной деятельности. Произошли перемены в проблематике жизни. Нередкими «спутниками» женской участи стали одиночество, особое эмоциональное реагирование на динамические профессиональные перемены, изменения социальной среды. По некоторым литературным данным, женщины, работающие на производстве, страдают алкоголизмом реже, чем домохозяйки [5, 15]. Таким образом, женский хронический алкоголизм, как и мужской, имеет разное течение. В возникновении «мягких» форм решающую роль играют неблагоприятные факторы микросоциального окружения, психические травмы. При этом женщины длительное время сохраняют социальный статус. Хотя большинство из них одиночки, в этих случаях можно говорить о хроническом алкоголизме как плато за эмансипацию и независимость женщин [16]. Злокачественное течение характеризуется наследственной отягощенностью хроническим алкоголизмом, наличием в преморбиде характерологических девиаций, доходящих до уровня психопатии, началом алкоголизации в подростковом возрасте. Низкий образовательный уровень, выраженная социальная и личностная дезадаптация являются скорее следствием, а не причиной злокачественного течения.

Важным дополнением звучит сообщение R.Rawson (2002 г.). Автор изучал гендерные различия в сексуальных паттернах лиц, страдающих различными фармакологическими аддикциями. Так, женщины, зависимые от алкоголя, увязывают интимные желания с определенной дозой алкоголя; легче реализуют плюралистические тенденции и не испытывают потребности в моногамии [17]. Таким образом, в данной группе наблюдений речь идет о патогенном раннем травматическом опыте, который приводит к пренебрежению (плюрализм и промискуитет) или отказу (гомосексуальность) от социальных проявлений женского гендера (женственности) по протестным или супрессивным механизмам. Алкоголь первоначально выполняет функцию средства, поддерживающего выбранную защитную стратегию, что приводит на последующих стадиях алкогольной болезни к асоциальности (бездомное существование).

В заключение хочется обратить внимание на некоторые параклинические исследования, подчеркивающие патогенетическую разнородность мужского и женского алкоголизма. Тайваньские исследователи H.Hwu и C.Chen (2000 г.) выявили генетическую разнородность мужского и женского алкоголизма, сочетающегося с нарушениями поведения. Также и R.Ward и C.Coutelle (2003 г.) выявили у страдающих хроническим алкоголизмом женщин особый генотип, способствующий формированию значимо большего количества ацетальдегида в крови. Этот метаболит способствует появлению выраженных полиорганных повреждений у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Кроме того, в контрольной группе, состоявшей из жительниц европеоидной расы, авторы обнаружили неизвестный ферментный фактор, обеспечивающий пресистемный метаболизм этанола и сокращающий его количество в период первого прохождения через печень. Тем самым резко снижался уровень ацетальдегида в крови, что становилось особенно заметным на фоне женщин основной группы. L.Devaud (2003 г.) в опытах на животных пришел к выводу, что особи женского пола испытывают синдром отмены более легко и менее продолжительный период времени, что авторы объясняют характером влияния половых гормонов и особенностями строения ГАМК-рецепторов. Также F.Lancaster (1994 г.) обнаруживает гендерные различия алкогольной зависимости в характере структурных и регулирующих отличий мужского и женского головного мозга. Так, автором показана роль нейростероидов в модуляции эффекта основных нейротрансмиттеров; а также прямое влияние гормонального фона эстрогенов и прогестерона на харак-

тер центральных нейрональных процессов. В. Schweinsburg (2003 г.) провел ЯМР-исследование обменных процессов фронтальной коры у страдающих хроническим алкоголизмом лиц. Было выявлено, что у женщин, в отличие от мужчин, страдает метаболизм серого вещества лобной коры и выявлены в целом более тяжелые метаболические сдвиги. У мужчин же выявлялись нарушения метаболизма белого вещества этой зоны мозга, а общие метаболические сдвиги были не столь выраженными [6, 18].

Таким образом, показана этиологическая, патогенетическая и, отчасти, клиническая неоднородность мужского и женского типов алкогольной болезни, а также намечены варианты алкогольной зависимости у женщин, выявленные по литературным данным. Показано, что исследования различных аспектов алкогольной зависимости у женщин являются одной из самых актуальных проблем современной наркологии.

Согласно данным эпидемиологических исследований, частота хронического употребления алкоголя среди населения старше 18 лет составляет от 3 до 10% [19]. Исследование двигательных, когнитивных и эмоционально-личностных нарушений у больных с алкогольной энцефалопатией приобрело особую медико-социальную значимость ввиду роста числа пациентов, страдающих данным заболеванием, а также нарушения их психосоциальной адаптации и снижения трудоспособности [12, 20].

Результаты исследования Н.Г. Идрисовой (2003 г.), изучавшей личностные изменения при формировании психической зависимости от алкоголя, говорят о том, что при употреблении у больного нарастают импульсивные тенденции в поведении, склонность к асоциальным поступкам, которые маскируются или проявляются социально приемлемыми путями. При употреблении алкоголя теряется контроль над поведением, появляется склонность к самобичеванию, снижается самооценка, наблюдаются затруднения в социальной адаптации, сужаются интересы, возникает безразличие, состояние подавленности, снижается активность. Пациенты характеризуются нарушением способности к самоконтролю, у них значительно выражены эгоистические тенденции, усиливается импульсивность и лабильность [7]. Так, в эмоциональной сфере определяется богатая эмоциональность, если наркозависимый находится в употреблении. Если же он находится в «чистом периоде», то эмоциональное реагирование затруднено. Человек напряжен, демонстрирует неприязнь, раздражительность, что говорит о несоответствии внутреннего патологического личностного статуса тому образу жизни, который ему приходится вести. У химически зависимых людей также отмечается селективность восприятия, т.е. их интересуют преимущественно стимулы, связанные с алкоголем или наркотиками и употреблением. Это касается и выбора партнеров для общения – они легко распознают других пациентов, находящихся в аналогичном личностном статусе.

А.А. Козлов и Т.С. Бузина указывают, что пациенты с алкогольной зависимостью находятся в постоянном эмоциональном стрессе и напряжении из-за фрустрированности потребностей в покое, расслабленности, чувственном удовольствии и участливом отношении окружающих. А.С. Кулаков (1998 г.) выделяет следующие паттерны эмоциональной лабильности у больных алкоголизмом: низкая фрустрационная толерантность и быстрое возникновение тревоги и депрессии; сниженная или нестабильная самооценка; преувеличение негативных событий, минимизация позитивных, и, как следствие, еще большее снижение самооценки, неприятие обратной связи, способствующие закрытию личности [4].

Изменения, происходящие в когнитивной сфере личности больных с алкогольной зависимостью, во многом затрудняют их способность к обучению и усвоению новых

социальных навыков в ходе социально-психологических реабилитационных мероприятий.

В исследовании А.А. Козлова и Т.С. Бузиной говорится, что хронический алкоголизм приводит к снижению интеллектуальных способностей. Длительный отказ от употребления алкоголя приводит к определенному улучшению интеллектуально-мнестических функций. По данным А.А. Козлова и М.Л. Рохлиной, снижение интеллекта проявляется в виде обедненности воображения, нарушения непосредственного и опосредованного запоминания, мотивационного компонента памяти и динамики мнестической деятельности [12, 17].

Нарушение социальной адаптации больных алкоголизмом вследствие агрессивного поведения включает в себя потерю социально направленных чувств, недоверие к ближайшему окружению, негативное отношение к требованиям общепризнанных норм, конфликтность, неадекватность оценки собственных возможностей. У больных алкоголизмом выраженные нарушения приспособления напрямую связаны с имеющимися психическими нарушениями и в большей степени представлены у лиц, обнаруживающих психопатические черты характера или психопатоподобные проявления в рамках иной психической патологии [5]. Таким образом, возникающий при прогрессировании алкогольной зависимости агрессивный вектор поведения значительно утяжеляет ситуацию, приводя к многим негативным социально-значимым последствиям.

Больным алкоголизмом, свойственна, как правило, низкая мотивация на лечение и формальное отношение к нему. Их госпитализация в наркологический стационар часто была обусловлена настоянием родственников, реже – начальства, либо нахождением в судебно-следственной ситуации. Прогноз лечения ухудшался также в связи с тем, что у таких пациентов обнаруживались эмоциональные расстройства, преимущественно дисфорического или тревожного спектра [9]. Эффективность лечения достигалась лишь при непрерывности и согласованности комплексного психофармакологического и психотерапевтического воздействия в условиях постоянного взаимодействия психиатра-нарколога и психотерапевта, а также внимательной и кропотливой работы специально подготовленного среднего и младшего медицинского персонала отделения.

Базовыми целями психотерапевтического вмешательства у больных алкоголизмом являлись: понимание пациентом своих индивидуальных личностных особенностей; осознание пациентом дезадаптивных, возникших в процессе прогрессирования алкогольной зависимости, отношений и обусловленных ими нарушенных эмоциональных и поведенческих стереотипов; изменение больным своих патологических эмоциональных и поведенческих паттернов, возможно полное восстановление адекватного и адаптивного всестороннего функционирования личности; помощь пациенту в постановке позитивных целей на этапе трезвой жизни [6, 7].

Таким образом, психотерапия была обращена к целостной личности пациента, и указанные цели реализовывались в ходе психотерапии с использованием трех «инструментов» воздействия – когнитивного (познавательного), эмоционального и поведенческого. Соответственно и планируемые психотерапевтом изменения, связанные с психотерапевтической динамикой, лежали в данных плоскостях – когнитивной, эмоциональной и поведенческой.

Основными мишенями для психотерапевтической работы в рамках лечения больных алкоголизмом с агрессивным поведением являлись: поведенческие стереотипы агрессивного поведения, нарушение контакта с социальным окружением и присущие большинству пациентов аффективные расстройства. Психотерапевтическая коррекция агрессивного поведения в случаях превалирования аффективных нарушений подразумевала первоочередное

решение следующих задач: снижение эмоционального напряжения, десенсибилизация негативного опыта; обучение адекватным, социально приемлемым способам реагирования в состоянии фрустрации; повышение способности к самоконтролю; формирование ценностной, а не аффективной регуляции поведения.

Анализ современных тенденций наркоситуации показывает необходимость разработки системы медико-психолого-социальных реабилитационных мероприятий для людей, употребляющих наркотики. Применение этих мер не может быть эффективным без учета личностных изменений человека, зависящих от ряда факторов, среди которых наиболее значимые: гендерные особенности у лиц с алкогольной зависимостью, их эмоционально-личностные и когнитивные нарушения.

Важный момент в создании продуктивной системы социально-психологической реабилитации связан с актуальностью дифференциации подходов к лечению наркозависимых мужчин и женщин. Существующий опыт лечения женщин с алкогольной зависимостью говорит о необходимости применения специфических методов и приемов психокоррекции при работе с ними. Подбор системы психотерапевтических вмешательств достаточно сложен и не гарантирует абсолютного выздоровления. Это обусловлено различиями в скорости возникновения и особенностях изменений личности у женщин и мужчин при алкогольной зависимости [14].

Таким образом, современная наркологическая ситуация, связанная с увеличением числа пациентов, нуждающихся в адекватной помощи, требует создания новых подходов в реабилитации, основанных на применении психокоррекционных методов, ориентируясь на гендерные особенности у лиц с алкогольной зависимостью, их эмоционально-личностные и когнитивные нарушения.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что результаты углубляют представления о структуре личности мужчин и женщин с алкогольной зависимостью, что является вкладом в развитие наркологии. Получены данные, характеризующие систему психологической защиты наркозависимых. Определено, что в структуре личностных изменений женщин доминирует эмоциональный дискомфорт, а у мужчин – социально-психологическая дезадаптация.

Литература/References

1. Абабков ВА. Проблема научности в психотерапии. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2008. / Ababkov VA. Problema nauchnosti v psikhoterapii. SPb.: Izd-vo SPbGU, 2008. [in Russian]
2. Айвазова АЕ. Психологические аспекты зависимости. СПб.: Речь, 2003. / Aivazova AE. Psikhologicheskie aspekty zavisimosti. SPb.: Rech', 2003. [in Russian]
3. Александров АА. Личностно-ориентированные методы психотерапии. СПб.: Речь, 2000. / Aleksandrov AA. Lichnostno-orientirovannye metody psikhoterapii. SPb.: Rech', 2000. [in Russian]
4. Найденова НГ, Радченко АФ, Власова ИБ. Клиническая диагностика опийной интоксикации. В кн.: Актуальные вопросы лечения и реабилитации в психиатрии и наркологии. М.; Томск; Краснодар, 1992; с. 76–9. / Naidenova N.G., Radchenko A.F., Vlasova I.B. Klinicheskaya diagnostika opiinoy intoksikatsii. V kn.: Aktualnye voprosy lecheniia i reabilitatsii v psikiatrii i narkologii. M.; Tomsk; Krasnodar, 1992; s. 76–9. [in Russian]
5. Шабанов ПД. Руководство по наркологии. СПб.: Лань, 1999. / Shabanov P.D. Rukovodstvo po narkologii. SPb.: Lan', 1999. [in Russian]
6. McCance-Katz EF, Carroll KM, Rounsaville BJ. Gender differences in treatment-seeking cocaine abusers: Implications for treatment and prognosis. *Am J Add* 2009; 8: 300–11.
7. Verbeyden SL, Henry JA, Curran HV. Acute, sub-acute and long-term subjective consequences of 'ecstasy' (MDMA) consumption in 430 regular users. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18 (7): 507–17.
8. Бехтерева Н.Н. Здоровый и больной мозг человека. Л.: Наука, 1988. / Bekhtereva N.N. Zdorovyi i bol'noi mozg cheloveka. L.: Nauka, 1988. [in Russian]
9. Гузиков ВМ, Мейроян АА. Алкоголизм у женщин. Л.: Медицина, 2008. / Guzikov V.M., Meiroian A.A. Alkogolizm u zhenshchin. L.: Meditsina, 2008. [in Russian]
10. Ильин Е.П. Мотивация и мотивы. СПб.: Питер, 2000. / Ilin E.P. Motivatsiia i motivy. SPb.: Piter, 2000. [in Russian]
11. Агеев В.С. Психологические и социальные функции полоролевых стереотипов. *Вопр. психологии*. 2008; 2: 152–8. / Ageev V.S. Psikhologicheskie i sotsial'nye funktsii polorolevykh stereotipov. *Vopr. psikhologii*. 2008; 2: 152–8. [in Russian]
12. Абишаихова УА, Сирота НА. Клинико-катамнестическое исследование подростков, больных гашишной наркоманией. Саморазрушающее поведение у подростков. Л.: Изд-во «Ленинградский психоневрологический институт», 2011. / Absbaikhova UA, Sirota NA. Kliniko-katamnesticeskoe issledovanie podrostkov, bol'nykh gasbisbnoi narkomaniei. Samorazrushaushchee povedenie u podrostkov. L.: Izd-vo "Leningradskii psikhonevrologicheskii institut", 2011. [in Russian]
13. Рохлина МЛ, Козлов АА. Наркомании. Медицинские и социальные последствия. Лечение. М.: Анахарсис, 2001. / Rokhlina M.L., Kozlov A.A. Narkomanii. Meditsinskie i sotsial'nye posledstviia. Lecbenie. M.: Anakbarsis, 2001. [in Russian]
14. Кершенгольц ВМ. Биологические аспекты алкогольных патологий и наркоманий. Учеб. пособие для студентов биол. и мед. специальностей. Якутск: Изд-во ЯГУ, 2008. / Kershengol'ts V.M. Biologicheskie aspekty alkogol'nykh patologii i narkomanii. Ucheb. posobie dlia studentov biol. i med. spetsial'nostei. Yakutsk: Izd-vo IaGU, 2008. [in Russian]
15. Markel H, Lee A, Holmes RD et al. LSD flashback syndrome exacerbated by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in adolescents. *J Pediatr* 2004; 125 (5 Pt. 1): 817–9.
16. Вальдман АВ, Бабаян ЭА, Звартай ЭЭ. Психофармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий. М.: Медицина, 1988. / Val'dman A.V., Babaian EA, Zvartai EE. Psikhofarmakologicheskie i mediko-pravovye aspekty toksikomanii. M.: Meditsina, 1988. [in Russian]
17. Всемирная организация здравоохранения. Доклад. Нейронаучные основы употребления психоактивных веществ и зависимости от них. ВОЗ, 2004. / Vsemirnaia organizatsiia zdoravookhraneniia. Doklad. Neironauchnye osnovy upotrebleniia psikhobaktivnykh veshchestv i zavisimosti ot nih. VOZ, 2004. [in Russian]
18. Завьялов В.Ю. Психологические аспекты формирования алкогольной зависимости. Новосибирск: Наука, 2008. / Zav'ialov V.Yu. Psikhologicheskie aspekty formirovaniia alkogol'noi zavisimosti. Novosibirsk: Nauka, 2008. [in Russian]
19. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's principles of Neurology. NY, 2001.
20. McCauley K, Luebbbers S, Carter J et al. Chronic MDMA (ecstasy) use, cognition and mood. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173 (3–4): 434–9.

Сведения об авторах

Ашуров Зарифжон Шарифович – д-р мед. наук, зав. каф. психиатрии и наркологии ТМА. E-mail: zardif78@mail.ru

Ким Денис Петрович – ассистент каф. психиатрии и наркологии ТМА

Есть ли основания для различий между мужской и женской депрессией? Обзор литературы

Ю.Ю.Осадший^{✉1}, М.Н.Крючкова¹, И.Н.Барыкина², С.М.Баканов³

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1;

³ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая психиатрическая больница №2». 400005, Россия, Волгоград, ул. Чуйкова, д. 51

✉osadshiy@mail.ru

Последнее время в психиатрии все большее внимание получает персонифицированный подход, позволяющий оказывать помощь в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Пол является значимым фактором в распространенности, клинической картине, прогнозе, лечении и профилактике психических расстройств. В данном обзоре рассматриваются возможные предпосылки для особенностей депрессивных расстройств в контексте биопсихосоциальной гипотезы, а также отражаются клинические особенности течения депрессивных расстройств у мужчин и женщин и гендерные аспекты их терапии.

Ключевые слова: депрессия, гендерные особенности, мужской пол.

Для цитирования: Осадший Ю.Ю., Крючкова М.Н., Барыкина И.Н., Баканов С.М. Есть ли основания для различий между мужской и женской депрессией? Обзор литературы. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (1): 47–60.

Is there any basis for gender differences in depression? Literature review

Yu.Yu.Osadshiy^{✉1}, M.N.Kryuchkova¹, I.N.Barykina², S.M.Bakanov³

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29;

²Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, d. 1;

³Volgograd State Psychiatry Hospital. 400005, Russian Federation, Volgograd, ul. Chuykova, d. 51

✉osadshiy@mail.ru

Clinical practice in psychiatry is shifting toward personalized approach. In other words, clinicians aim to help patients based on their individual characteristics. Sex differences are a significant factor in the prevalence, symptoms, prognosis, treatment and prevention of mental disorders. In this review we are considering possible basis for the sex differences in depression in the context of biopsychosocial approach. Also, we are discussing the features of the symptoms and treatment depression depend on gender.

Key words: depression, gender differences, male.

For citation: Osadshiy Yu.Yu., Kryuchkova M.N., Barykina I.N., Bakanov S.M. Is there any basis for gender differences in depression? Literature review. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (1): 47–60.

Введение

Изучение депрессии в течение последних лет позволило обнаружить множество особенностей и различий течения заболевания в зависимости от разнообразных факторов. Одним из факторов, который может повлиять на клиническую картину, лечение и профилактику депрессии, бесспорно, является пол [1, 2]. Так, депрессия у мужчин клинически может существенно отличаться от депрессии у женщин, что зачастую снижает уровень ее выявляемости, приводя к увеличению различных рисков в этой гендерной группе. И, хотя большое количество научных работ указывает на необходимость учитывать гендерный фактор при диагностике депрессии [3], международные классификаторы болезней (DSM, Международная классификация болезней 10-го пересмотра) в основе диагностических критериев не имеют гендерных специфических симптомов.

Тот факт, что распространенность депрессии в 2 раза выше среди женщин [1, 2, 4, 5], чем среди мужчин, привел к тому, что большинство научных исследований в этой сфере было сфокусировано на ответе на вопрос, почему женщины относятся к группе высокого риска [6]. Исследователи находили объяснения в различных теориях, так, женщины более склонны к негативной оценке событий, межличностных отношений и восприятию своего тела, они сообщают о большем количестве сексуального насилия [7], у них отмечается эстрогениндуцированное усиление ответа на стресс [8], а генетические исследования показали,

что наследование депрессии более характерно для женщин [9–11]. Были обнаружены гендерные особенности в работе системы моноаминов [12], эндокринной системы [13], а также то, что женщины более подвержены факторам, которые провоцируют воспалительные процессы, как известно, влияющие на развитие депрессии [7], и чаще обращаются за помощью врачей-психиатров [1].

Однако эта ориентированность на объяснение высокой распространенности депрессии среди женщин привела к тому, что из поля зрения выпали мужчины и особенности их физиологических и психологических процессов, которые могут изменять клиническую картину заболевания. При этом работы последних лет указывали на то, что мужчины имеют «альтернативные» симптомы депрессии, при поправке на которые разница в распространенности существенно снижается, так, FZierau и соавт., используя Готландскую шкалу мужской депрессии, обнаружили, что если дополнительно учитывать симптомы депрессии, характерные для мужчин, то предположительный диагноз можно было выставить в 39%, в то время как при применении стандартных опросников лишь 17% мужчин имели признаки депрессии [3].

Исследование, которое включило в себя 78 458 участников из 6 европейских стран, также подтвердило большую распространенность депрессии среди женщин, но только в рамках большого депрессивного расстройства, если же необходимое количество диагностических критериев

снижалось, то эта разница сокращалась и почти полностью нивелировалась [14]. Авторы данного исследования делают вывод, что различная распространенность депрессии может зависеть от количества симптомов, которые сообщают пациенты. Так, мужчины с депрессией сообщают меньшее количество симптомов ввиду их психологических особенностей, и если диагностические инструменты требуют наличия не менее определенного количества симптомов, то это может приводить к меньшей выявляемости депрессии среди мужчин [14].

И, несмотря на то что распространенность депрессии среди женщин в 2 раза выше, мужчины совершают суицид в 4 раза чаще [15], злоупотребляют алкоголем и наркотиками в 2 раза чаще [1, 16, 17] и совершают 86% всех насильственных преступлений. Эти показатели могут отражать лежащую в основе недиагностированную мужскую депрессию, которая остается без какой-либо терапии. Все это привело к тому, что за последние годы термин «мужская депрессия» получил большое внимание в СМИ, но в то же время научных данных все еще недостаточно [18], что и привело к необходимости обзора научной литературы по проблеме мужской депрессии и ее особенностей.

Нейромедиаторные системы

Учитывая, что моноаминовая теория остается одной из ведущих в объяснении депрессивных расстройств, многие исследования сфокусировались на поиске различия в работе моноаминовых нейромедиаторов среди мужчин и женщин [19, 20]. В частности, снижение уровня триптофана может приводить к обратимому снижению уровня серотонина и часто используется в качестве модели формирования депрессии. В исследовании F.Moreno и соавт. (2006 г.) снижение уровня триптофана приводило к меньшему количеству обострений у мужчин с установленным диагнозом большого депрессивного расстройства в отличие от женщин, что позволило авторам сделать вывод о гендерных различиях в работе моноаминовой системы и большей ее уязвимости у женщин [12]. Данные позитронной эмиссионной томографии также обнаружили подобные различия, а именно то, что среди пациентов со сниженным уровнем триптофана синтез серотонина у женщин был на 48% ниже, чем у мужчин [21]. Разные концентрации серотонина и его метаболитов были зафиксированы в мозге мужчин и женщин одного возраста [22], что также было подтверждено с использованием позитронной эмиссионной томографии в группе молодых мужчин и женщин, где показатели синтеза серотонина у мужчин были на 52% выше, чем у женщин [23], в отличие от уровня метаболизма серотонина и его метаболита 5-Н_{1АВ}, который у мужчин был ниже, чем у женщин [24], что возможно объяснить более низкой активностью транспортера серотонина 5-НТТ у мужчин [25]. Таким образом, исследователи пытаются объяснить большую распространенность депрессии среди женщин нарушением работы именно серотониновой системы. Эта теория отчасти подтверждается связывающим потенциалом серотониновых рецепторов 5-НТ_{1А}, ассоциированных с патогенезом депрессии. Данный потенциал существенно снижается с возрастом у мужчин, но не у женщин, что может в некоторой степени объяснить нивелирование с возрастом различий в распространенности депрессий в зависимости от пола, которые были обнаружены в некоторых исследованиях [26], однако следует оговориться, что не все работы подтверждают эту возрастную динамику и указывают на большую распространенность депрессии у женщин во всех возрастных группах [14].

Последнее время в механизмах депрессивных расстройств была обнаружена значительная роль дофаминергической системы [27], а именно снижение уровня или

нарушение работы рецепторного аппарата, где также были зафиксированы гендерные различия. Методы нейровизуализации позволили выявить меньшую концентрацию дофамина в стриатуме у мужчин по сравнению с женщинами. Эти исследования также показывают, что у мужчин ниже возможность синтеза дофамина в стриатуме и что с возрастом она снижается в большей степени, чем у женщин [28]. Данный факт может в некоторой степени объяснить большую склонность мужчин к зависимому поведению, что подтверждается тем, что у женщин отмечается меньший выброс дофамина после использования амфетамина и кокаина [29, 30].

Несмотря на то что большое количество исследований демонстрируют разницу в работе системы нейромедиаторов между мужчинами и женщинами, которая в какой-то мере может объяснить различные клинические проявления, важность этих различий и их влияние на увеличение или снижение риска депрессии в зависимости от пола требует дальнейших исследований [31].

Структурные и функциональные различия в головном мозге

Структурные различия в головном мозге мужчин и женщин достоверно задокументированы [17, 32–34]. В течение внутриутробного и раннего неонатального развития мужские гормоны оказывают постоянное воздействие на мозг, влияя на нейрональные связи и выживаемость нейронов [35, 36]. Одно из наиболее достоверных отличий – это общий объем мозга, который больше у мужчин, чем у женщин, что обнаруживается с младенчества [37]. Если же рассмотреть общий объем головного мозга более структурно, то женщины имеют больший процент серого вещества, в то время как мужчины белого вещества [38, 39].

Однако гендерные различия имеются не только в объеме головного мозга, но и в отдельных его структурах, которые обнаруживают свою вовлеченность при депрессии, таких как амигдала [32], передняя поясная извилина [40], мозжечок [41]. И, хотя последний рассматривался как участок мозга, отвечающий за координацию движений, в настоящее время доказана его роль в регуляции эмоций и когнитивных функций через обширную связь с лимбической системой и корой [42]. Он принимает участие в таких процессах, как память, внимание, эмоциональный интеллект, и был назван «эмоциональным водителем ритма» [43]. Следует отметить, что у мужчин, страдающих депрессией, фиксируется снижение объема мозжечка [33], а также его гипоактивация в ответ на негативные эмоциональные стимулы [43]. X.Yang и соавт. объясняют это нарушением связей коры и мозжечка или как компенсаторный ответ на дисфункцию префронтальной коры у мужчин с депрессией, которую в последнее время определяют как одну из ведущих областей мозга, имеющих отношение к депрессии как у мужчин, так и у женщин [33]. Префронтальная кора вовлечена в такие симптомы депрессии, как нарушение внимания, исполнительных функций и замедление психических процессов [44]. Недавний метаанализ подтвердил снижение объема префронтальной коры при депрессии и у мужчин и у женщин [45]. Однако исследование X.Yang и соавт. выявило некоторые гендерные различия, а именно снижение объема вентромедиальной префронтальной коры (вмПК) у мужчин и дорсомедиальной префронтальной коры (дмПК) у женщин. Предыдущие исследования обнаружили, что именно нарушение в работе дмПК было связано с измененной самооценкой и руминациями при депрессии [46], т.е. с классическими депрессивными симптомами, которые в большей степени проявляются у женщин, чем у мужчин [47]. Учитывая, что женский мозг склонен задействовать больше областей префронтальной коры во время процесса эмоциональной регуляции, снижение

объема дмПК может быть особенно важно для женщин, приводит к дисрегуляции негативного аффекта и увеличению депрессивных симптомов [33]. В подтверждение исследования пациентов с изолированным поражением дмПК и вмПК продемонстрировали, что поражение вмПК было ассоциировано с меньшим количеством депрессий, в то время как пациенты с поражением дмПК были более склонны к ним [48]. Эти данные могут в какой-то мере объяснить большую распространенность депрессии среди женщин, хотя бы с точки зрения классического симптомокомплекса.

Кроме префронтальной коры важную роль в структурных изменениях при депрессии играет гиппокамп. Так, в нейровизуализационных исследованиях объем гиппокампа у пациентов с депрессией мужского пола был меньше, чем у женщин, при этом авторы отмечают, что это касалось лишь объемов левого гиппокампа, таким образом отсылая нас к вопросу об асимметрии мужского и женского мозга [49]. T.Frodл и соавт., обследовав 30 пациентов с первым эпизодом депрессии, обнаружили снижение объема гиппокампа как у мужчин, так и у женщин по сравнению с контрольной группой, однако более выраженное снижение отмечалось у пациентов мужского пола, но авторы не обнаружили значимых различий слева и справа. При этом исследователи отмечают, что размеры гиппокампа существенно не коррелировали с возрастом начала заболевания, продолжительностью болезни или тяжестью депрессии [50]. Однако ряд исследователей обнаружили, что с возрастом у мужчин, страдающих депрессией, происходит более выраженное снижение объемов гиппокампа, чем у женщин [51], что заставляет делать вывод об ускоренном возрастном снижении объемов гиппокампа у мужчин, страдающих депрессией, в то время как в изменениях со стороны гиппокампа у женщин с депрессией лежат несколько другие механизмы [52].

Что не менее важно, так это то, что все эти структурные отличия могут изменять ответ на терапию депрессии. Например, среди женщин, имеющих больший объем гиппокампа, число респондеров больше, чем среди здоровых женщин, в то время как мужчины такой зависимости не обнаруживали [53, 54]. Более того, пациенты, которые не получали лечение, имели меньший объем гиппокампа, чем здоровые [55], что может свидетельствовать о возможно большей протективной роли антидепрессантов в отношении снижения объемов гиппокампа у женщин [56].

Кроме структурных различий головного мозга у мужчин и женщин отмечаются и функциональные особенности. Исследования, проводимые при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии, обнаруживают функциональные различия, которые могли бы также подтвердить объяснения гендерных различий в клинической картине и течении депрессивных расстройств и послужить основой для них. Так, P.Wright и соавт. подтвердили большую активацию у женщин участков мозга, ассоциированных с негативными эмоциями после предъявления им отрицательных эмоциональных стимулов [57]. При этом в настоящее время большая роль отводится не столько эмоциям в отдельности, сколько взаимодействию когнитивного и эмоционального процессов. Так, выполнение когнитивных задач непосредственно после предъявляемого негативного эмоционального стимула приводило к гиперактивации у женщин участков мозга, связанных с эмоциональным процессом, в то время как у мужчин в большей степени активизировались участки, больше ассоциированные с когнициями и когнитивным контролем, что подтверждает тот факт, что эмоциональные стимулы неодинаково активируют участки головного мозга у мужчин и женщин [58]. Долгое время именно эмоциональные нарушения в большей степени ассоциировались с депрессией,

определяя диагностические модели и классификации, однако в последнее время продемонстрировано, что нарушение когнитивных функций является неотъемлемой частью депрессивного синдрома [59, 60] и именно этот симптомокомплекс может вносить существенный вклад в клиническую картину мужских депрессий, учитывая структурные и функциональные особенности их головного мозга.

Эндокринная система

Учитывая, что различия в распространенности депрессии обычно не обнаруживаются до подросткового возраста, исследования предполагают, что это может быть объяснено отличиями в работе эндокринной системы мужчины и женщины [13, 61, 62].

Так, большое количество исследований обнаружили изменения в гормональном уровне, связанном с депрессивными симптомами, которые происходят в пубертате, при менструации и в менопаузе [63, 64]. В подтверждение этой теории некоторые исследователи приводят данные об отсутствии разницы в количестве депрессивных симптомов между мужчинами и женщинами в периоде постменопаузы [65]. Однако четкого понимания, связано ли это с изменением женского эндокринного статуса или же вызвано снижением выработки тестостерона у мужчин, нет.

Известно, что гонадотропные гормоны и тестостерон в частности влияют на регуляцию эмоциональных реакций и настроения, что может быть объяснено половыми различиями в эмоциональном статусе мужчин и женщин. J.Van Honk и соавт. показали положительные корреляции и у мужчин, и у женщин между уровнем тестостерона и восприимчивостью к изображению лиц с выражением агрессии [66], а также то, что тестостерон является предиктором агрессивного и доминирующего поведения [67].

Имеющиеся исследования показывают значимую взаимосвязь депрессии и уровня тестостерона. Так, большинство данных говорят об увеличении риска развития депрессии у пациентов со сниженным уровнем тестостерона [68, 69], но в них остается некоторая неопределенность. Например, ряд авторов указывают на взаимосвязь низкого уровня тестостерона только с отдельными подтипами депрессий. Так, пациенты с атипичной депрессией продемонстрировали более низкие показатели тестостерона по сравнению с пациентами, страдающими меланхолической депрессией [70]. Не существует и единого мнения относительно того, какие именно показатели тестостерона следует оценивать, например, A.Ford и соавт. обнаружили, что низкий уровень общего тестостерона был связан с более высоким риском развития депрессии, причем эти различия сохранялись после поправок на возраст и коморбидную патологию, а увеличение риска депрессии сохранялось в течение 9,4 года, однако уровень дигидротестостерона или количество свободного тестостерона такой взаимосвязи не показали [71], в то время как другие авторы сообщают об изменениях при депрессии уровня как раз свободного тестостерона [72].

Несмотря на то что влияние тестостерона на различные аспекты настроения достоверно подтверждено, механизм их действия до конца не изучен. Не может быть исключено, что некоторые симптомы депрессии (например, уменьшение сексуальной и физической активности) могут приводить к снижению тестостерона [73], но в большей степени оно может быть связано с изменениями активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в результате депрессии [74]. Однако известно, что сами стероидные гормоны оказывают модулирующее влияние на нейротрансмиттеры и ассоциированные рецепторы, вовлеченные в патофизиологию депрессивного расстройства. Так, тестостерон оказывает влияние на дофамин, увеличивая его выброс в мезолимбической системе, полоса-

том теле и прилежащем ядре [74], также назначение тестостерона увеличивает плотность доступных для связывания серотониновых рецепторов [75]. При этом пациенты, принимающие антидепрессанты из группы селективных обратных ингибиторов серотонина для терапии депрессии, имели в слюне выше уровень тестостерона в сравнении с пациентами, не принимающими препараты этой группы [76]. Тестостерон также обладает анксиолитическим воздействием через систему γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), назначение антагонистов ГАМКА блокирует анксиолитический эффект тестостерона, указывая на его схожее с бензодиазепинами влияние на эту систему. Кроме этого, антидепрессивный и противотревожный эффект тестостерона и его активного метаболита эстрадиола объясняется их действиями в области зубчатой извилины и изменением экспрессии генов и синаптической пластичности в гиппокампальной области, которая демонстрирует одно из ключевых значений при тревоге, депрессии и стрессиндуцированных расстройствах [77]. Таким образом, тестостерон может служить естественной защитой мужчин от депрессивных расстройств, однако при его снижении эта защита теряется, что может приводить к увеличению риска развития депрессии у мужчин, которая может потребовать заместительной терапии тестостероном. Эффективность подобного лечения доказана как в виде монотерапии тестостероном, так и в виде аугментации антидепрессантов у пациентов со сниженным уровнем тестостерона [78].

Что же касается женщин, то у них есть свои нейропептиды, которые играют важное значение в модулировании сложного социального поведения и социальных когний и эмоций – окситоцин и вазопрессин [79], которые представлены в гипоталамических ядрах, лимбической области и амигдале, т.е. в отделах мозга, принимающих активное участие в регуляции эмоционального процесса [80].

Окситоцин вызывает чувство релаксации и седации, а также снижает тревожность и чувствительность к боли [81]. Взаимосвязь между уровнем окситоцина и депрессивными симптомами или депрессивным расстройством была доказана в различных исследованиях. Так, M.Skrundz и соавт. продемонстрировали, что низкий уровень окситоцина в III триместре беременности является предиктором развития депрессивных симптомов [82]. Похожие результаты были обнаружены и в исследовании E.Cox и соавт., который продемонстрировал, что кормящие матери со сниженным уровнем тестостерона чаще испытывали симптомы депрессии [83].

Данные исследований на животных указывают на потенциальную роль окситоцина в лечении послеродовой депрессии [84]. Антидепрессивный и анксиолитический эффект окситоцина теоретически может быть объяснен взаимодействием системы окситоцина с серотониновой системой и кортикотропин-релизинг-гормоном [85]. Возрастные изменения в работе эндокринной системы женщин, так же как и у мужчин, приводят к увеличению риска развития депрессии [86, 87].

Однако не все исследования так однозначны и всегда обнаруживают влияние половых гормонов на депрессивные симптомы [88, 89]. В некоторых исследованиях половые различия распространенности депрессии были обнаружены в более молодом возрасте, т.е. до начала выраженных различий в уровне половых гормонов.

Таким образом, на настоящее время существует достаточно убедительных данных о возможном влиянии уровня основных половых гормонов у мужчин и женщин на развитие депрессии, однако до конца нет четкого понимания этого влияния и возможного использования дополнительной гормональной терапии в лечении депрессий.

Смертность

В группе людей с любой психической патологией в анамнезе смертность у мужчин была выше, чем у женщин, и составляла 1,5 и 1,2 соответственно [90]. Подобные результаты сохранились и через 50 лет после первых исследований, несмотря на более современное и доступное лечение [91]. Известно, что депрессия существенно увеличивает общую смертность и несет огромное бремя расходов [92]. Так, у пациентов с нарушением настроения смертность была выше на 18%, чем у пациентов без нарушений настроения [93].

Но одинаково ли это справедливо и для мужчин и женщин? Исследования, проведенные как с использованием самоопросников, так и с помощью диагностических интервью, показывают, что смертность среди мужчин, страдающих депрессией, значительно выше, чем среди женщин с данным заболеванием [94, 95]. Однако лонгитудинальное исследование, проведенное S.Gilman и соавт. с 1952 по 2011 гг., показало, что увеличение смертности среди мужчин с депрессией отмечалось в первых десятилетиях исследования, в то время как начиная с 1990-х произошло увеличение смертности среди женщин. К концу исследования смертность, ассоциированная с депрессией, была одинакова для обоих полов (отношение рисков 1,5) [96]. Такие показатели могут отражать кумулятивное влияние депрессии, неравномерно распределенное среди мужчин и женщин за счет влияния на различные факторы, связанные со здоровьем. Например, курение и злоупотребление алкоголем более распространено среди мужчин, в том числе страдающих депрессией, как и риск суицида, что может приводить к более раннему увеличению смертности. И, несмотря на то что распространенность курения существенно снизилась за последние годы в общей популяции, гендерная разница в смертности могла сократиться за счет увеличения курения среди женщин [97].

Тем не менее на данный момент не существует достаточно убедительных данных о связи какого-то конкретного фактора с увеличением смертности при депрессии. Пациенты с нарушением настроения и без него имеют примерно одинаковые причины смерти [93]. Мы знаем о связи депрессии с более низким качеством диеты, недостаточной физической активностью, курением, злоупотреблением алкоголем [98–101], а также с возможными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, что увеличивает риск кардиоваскулярной патологии [102]. Зачастую именно эти факторы более выражены у мужчин, что помещает их в группу риска, если у них дополнительно диагностирована депрессия.

Хотя суицид не является основным фактором, приводящим к увеличению смертности у пациентов с депрессией, в вопросе гендерных различий, на нем хотелось бы остановиться чуть подробнее. Суицид занимает второе место в списке причин смерти в возрастной группе от 10 до 34 лет и входит в 4 ведущие причины смерти от 35 до 54 лет, сохраняя значительную гендерную неравномерность (3,4) в пользу мужчин [103, 104]. При этом количество суицидов среди мужчин за последние несколько лет увеличилось от 17,7 в 2000 г. до 21,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. [104]. И хотя риск суицида выше для мужчин, чем для женщин, в любой отрезок времени и по всему миру, существуют исключения для некоторых стран. Так, например, в Китае и Бангладеш риск суицида выше для женщин, чем для мужчин, что объясняется комбинацией уникальных для этих стран социокультуральных факторов [105]. И если риск суицида у мужчин преобладает над таковым у женщин во всех возрастах, то внутри самой группы отмечается некоторая возрастная неоднородность с резким скачком в возрастной группе мужчин старше 65 лет, составляя 48,7 на 100 тыс. населения, что в несколько раз выше, чем в общей

популяции без поправки на возраст [106]. Это в какой-то мере можно объяснить возрастным снижением уровня тестостерона у мужчин, который рассматривается многими авторами как гормон, обеспечивающий стресслимитирующие свойства, и его снижение способно увеличивать вероятность депрессии [68]. Также возможным объяснением может быть большая уязвимость мужчин к ситуациям, сопровождающимся угрозой социального статуса, таким как безработица и пенсионный возраст [107].

Исследования демонстрируют достоверную взаимосвязь расстройств настроения и суицида, указывая на то, что примерно у 60% совершивших суицид было диагностировано расстройство настроения [108]. При этом следует обратить внимание на исследование D.Stone и соавт., в котором они обнаружили, что мужчины, погибшие от суицида, существенно реже обращались за помощью по поводу какого-либо психического расстройства [109]. Эти данные стали лишь подтверждением предыдущих работ. Так, например, J.Angst, C.Ernst (1990 г.) обнаружили, что 75% тех, кто обратился за помощью в службы по предотвращению суицида, были женщины, в то время как 75% тех, кто совершил суицид в этот же самый год, были мужчины, что подтолкнуло авторов к устрашающему выводу: женщины ищут помощь, мужчины умирают [110]. Учитывая, что вероятность успешной попытки у мужчин в 2–4 раза выше, чем у женщин, что можно объяснить зачастую выбором более летальных способов, таких как повешение, отравление угарным газом или использование огнестрельного оружия [108, 111], следует еще раз обратить внимание на необходимость пересмотра моделей оказания помощи мужчинам с депрессивными расстройствами.

Основное объяснение такой разницы в смертности от суицида большинство авторов находят в низкой выявляемости депрессий среди мужчин за счет «неклассической» картины течения, избегания обращения за психиатрической помощью, высоком уровне стигмы психических расстройств как угрозы традиционных представлений о маскулинности [112, 113].

Психология

Считается, что особенности психологии мужчин играют важную роль в понимании мужской депрессии. Сами проявления депрессии не совместимы с понятием мужественности и маскулинности, которые опираются на силу, достижения, успех, гетеросексуальность, рациональность, контроль, и, несмотря на то что меньшинство мужчин соответствуют этим идеалам, практически всеми мужская депрессия рассматривается как признак поражения и слабости [114]. Необходимость соответствия гендерному статусу больше контролируется по отношению к мужчинам, чем к женщинам. Так, когда мужчины не придерживаются общепринятого понятия мужественности, то они более склонны получать открытую негативную оценку от окружающих, чем отступающие от общепринятых гендерных стандартов женщины. Например, мальчики подвергаются чаще наказаниям в детстве за проявление «женских» реакций [115, 116], а во многих культурах одно из наибольших оскорблений для мальчика – это сказать, что он бегаёт, бросает, выглядит, ведет себя как девочка [117]. При этом и мужчины и женщины воспринимают риск потери гендерного статуса в большей степени от «нетипичных», чем для «характерных» их полу заболеваний. Это более выражено именно среди мужчин, что позволяет предположить о большей угрозе мужскому статусу при диагностике у него «нетипичных» для мужчин расстройств, чем женскому статусу при диагностике у них «нетипичных» заболеваний для женщин. Одним из таких заболеваний для мужского пола и является депрессия, диагностика которой у мужчин приводит в их глазах к угрозе их социального статуса [118].

В дополнение к восприятию самого термина «депрессия» как угрожающего у мужчин не всегда верно сформировано представление о самом заболевании, и его симптомы не распознаются или принимаются за симптомы других расстройств. Например, 2/3 мужчин считают, что признаками депрессии может быть «существование нескольких отдельных личностей», и «люди с депрессией часто говорят бессвязно», а больше 1/2 мужчин считают, что пациенты с депрессией «слышат голоса, которых нет». Следует отметить, что женщины имели более высокую грамотность в отношении депрессий, чем мужчины [119].

Растущее число исследований указывает на то, что мужчины реже, чем женщины, обращаются за помощью в медицинскую службу, как по поводу физических, так и по поводу психических расстройств [120, 121]. Низкая вовлеченность мужчин в процесс поиска помощи влечет за собой ряд проблем, так как оказание медицинской помощи на ранних этапах заболевания увеличивает выживаемость и снижает бремя прямых и непрямых расходов [121]. При этом особенностью при депрессии является то, что эмоциональные барьеры заставляют мужчин оставаться сильными и действовать независимым и социально активным способом, что менее достижимо в контексте этой патологии и может ухудшать прогноз [122]. Их стремление к контролю и независимости приводит к замалчиванию симптомов депрессии, однако трудности появляются, когда поддержание гендерных установок из-за депрессии становится невозможным, что рождает порочный круг, еще больше ограничивая мужчин в поиске помощи и приводя в дальнейшем к саморазрушительному поведению, включая суицид [123]. Отказ говорить о депрессии и обращаться за помощью зачастую используется как демонстрация мужественности и попытка избежать понижение статуса относительно женщин и других мужчин [124], а ощущение счастья, которое можно рассматривать как обратное состояние депрессии, мужчинами не рассматривается как естественное и логичное проявление их маскулинности, что может отражать пассивное принятие сниженного настроения некоторыми мужчинами, которые не рассматривают его как атипичное или немужественное и неассоциированное с необходимостью обращения за помощью [125]. Таким образом, мужчины, которые больше всего нуждаются в помощи, меньше всего ищут этой помощи [126].

Если они все-таки обращаются к специалисту, то реже высказывают жалобы на нарушение настроения, грусть, тревогу, иными словами, те симптомы, которые считаются внутренне ориентированными. Однако у них чаще диагностируются заболевания, характеризующиеся нарушением импульсивного контроля [127, 128]. Зачастую это может приводить к нарастанию негативных эмоций, увеличению рискованного поведения, агрессии (в том числе аутоагрессии и суицида) или преступлений с целью попытки компенсировать позиции своей гендерной роли, которые подвергаются угрозе при депрессии [129].

Интересно, что изменение восприятия понятия «маскулинность» может повлиять на отношение к помощи. Так, в исследовании S.Hernandez (2014 г.) были опрошены мужчины с диагностированной депрессией. Факторами, которые вызывали особое беспокойство у мужчин при поиске помощи, были потеря контроля и автономности [122], а сам разговор о депрессии мужчины рассматривают как неудобный, трудный и угрожающий [125]. Респонденты воспринимали мужскую депрессию как частую проблему, однако они полагали, что другие мужчины в их окружении не разделяют такого мнения. Участники объясняли это склонностью мужчин отрицать заболевания и отсутствием в обществе понимания понятия «мужская депрессия». Несмотря на то что мужчины признавали выраженное

влияние депрессии на маскулинность, фундаментальную для идентичности мужчин, те люди, которые обращались за помощью по поводу депрессии, адаптировали свое понятие маскулинности, что позволяло им обращаться за помощью без ущерба восприятия их мужской самоидентификации. Это позволило авторам сделать вывод, что конфликт между заученными гендерными ролями и обращением за помощью может быть решен только после того, как мужчины смогут изменить восприятие социальных и психологических последствий [122]. Следует подчеркнуть, что мужчины, которые придерживаются традиционных понятий маскулинности, более склонны к негативному отношению к поиску помощи [130].

На процесс поиска помощи существенное влияние могут оказывать и такие факторы, как культуральные и национальные особенности. Так, чернокожие американцы более склонны по сравнению с европеоидами отрицать серьезность депрессивных симптомов и реже обращаются за медицинской помощью по их поводу, что во многом может быть связано со страхом госпитализации и ущемления прав, а также дискриминаций на работе из-за факта наличия психического расстройства [131, 132]. В некоторых исследованиях было обнаружено, что студенты из Азии испытывали депрессивные симптомы чаще, чем представители других этнических групп, и реже других обращались за психиатрической помощью [133], что объясняется культуральными особенностями, а именно централизацией роли родителей и более тесными связями с ними в азиатской культуре, в то время как в европейской культуре поступление в вуз является показателем успешного взросления и развития автономии и не оказывает выраженного дистресса [134]. Низкий процент обращаемости можно объяснить тем, что в азиатской культуре поощряется ограничение эмоционального выражения и страхом «осрамить» семью фактом обращения за психиатрической помощью [135], подобные поправки, скорее всего, возможно сделать и на представителей отдельных культур в России.

В то же время некоторые исследования обнаруживают, что мужчины могут использовать эффективные стратегии для преодоления депрессии, такие как незапланированный отдых, переосмысление негативных событий, физическая активность, усиление социальных контактов [136]. Однако дезадаптивный ответ более распространен среди мужчин, страдающих депрессией. И если они и прибегают к использованию эффективных стратегий, то только после значительного ухудшения симптомов, отказа от обращения за помощью или неэффективности стратегий, которые приносили лишь временное облегчение [136, 137], что делает необходимым более внимательную и раннюю диагностику депрессий у мужчин.

Диагностика депрессивных расстройств

Гендерные различия являются важной частью депрессивных расстройств и определяют не только их распространенность и психологические реакции на них, но и влияют на клиническую картину заболевания [1, 2]. В настоящее время не так много исследований сфокусированы на разнице в симптомах депрессии у мужчин и женщин. Имеющиеся данные показывают, что первые сообщают меньшее количество депрессивных симптомов, а различия в них отсутствуют или незначительные [138–140]. Однако нельзя исключить, что эти данные могут быть связаны с гендерной предвзятостью, так как только «женские» симптомы депрессии входят в диагностические критерии, что не позволяет в полной мере оценить депрессию у мужчин, так как они не попадают под диагностические критерии [3].

Депрессия у мужчин может маскироваться атипичными симптомами, которые отличаются от общепринятых депрессивных симптомов и не диагностируются в рамках

стандартного депрессивного синдрома [141]. На основании ряда крупных исследований, проведенных в Швеции, W.Rutz предлагает следующий дополнительный симптомокомплекс, характерный для мужской депрессии: периодическое и беспричинное снижение стрессоустойчивости, импульсивно-агрессивное или психопатическое поведение, которого до этого не отмечалось, эндорфин- или серотонинориентированное поведение, такое как злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) и нехимические зависимости (работоголизм, чрезмерные занятия спортом) [142]. С целью дополнительного выявления этих симптомов был разработан скрининговый инструмент для диагностики депрессий у мужчин, Gotland Scale Male Depression [142, 143], который состоит из 13 вопросов с количественной шкалой для каждого от 0 (нет симптома) до 3 (присутствует почти постоянно). Первоначально шкала была разработана единой, но чуть позже F.Zierau и соавт. предложили разделить ее на две субшкалы: шкалу дистресса (7 пунктов: ощущение стресса, агрессивность, раздражительность, чувство неудовольствия, злоупотребление ПАВ, изменения поведения, жалость к себе) и субшкалу депрессии (6 пунктов: чувство выгорания, усталость, трудности в принятии решений, нарушение сна, ощущение безнадежности, депрессия и суицид в анамнезе). Общая оценка всех 13 пунктов варьирует от 0 до 39. Оценка результатов осуществляется в соответствии со следующими показателями: 0–12 – отсутствие депрессии, 13–26 – возможная депрессия, 27–39 – отчетливая депрессия [3]. Данная шкала была валидизирована в различных популяциях [3, 144–146]. Однако некоторые исследователи говорят о несовершенстве и необходимости дальнейшего развития этой шкалы [147].

L.Martin и соавт. предложили свои шкалы: Male Symptoms Scale (MSS), которая включает в себя альтернативные мужские симптомы депрессии, и Gender Inclusive Depression Scale (GIDS), объединяющую традиционные депрессивные симптомы и симптомы MSS.

Шкала MSS состоит из 8 пунктов и направлена на внешне ориентированные симптомы: раздражительность, вспышки гнева/агрессии, нарушения сна, злоупотребление ПАВ, гиперактивность, стресс, рискованное поведение, ангедонию. GIDS включает в себя кроме указанных выше симптомов MSS 7 традиционных симптомов депрессии: сниженное настроение, потерю интересов, слабость, амбивалентность, тревогу, жалость к себе. Однако в своем исследовании авторы шкал отмечают, что, хотя мужчины чаще испытывали агрессию, прибегали к ПАВ и рискованному поведению, женщины сообщали о нарушениях сна, раздражительности, потере интересов чаще мужчин, что позволяет говорить о валидности шкалы MSS лишь для части мужчин, которые испытывают внешне ориентированные симптомы, что можно связать с их представлением о понятии маскулинности, в то время как другая часть мужчин нуждается в дополнительной диагностике классических симптомов. Именно поэтому в диагностике мужской депрессии следует ориентироваться и на общепринятые симптомы депрессии, и на симптомы, характерные для мужчин [6].

Таким образом, несмотря на попытки разработать шкалу, учитывающую клинические особенности депрессивных расстройств у мужчин, в настоящее время основой диагностики является клиническое мышление врача, которое может взвешивать индивидуальные особенности пациента, а не только апеллировать к шкалам и классификаторам. На какие же симптомы следует обратить внимание при диагностике депрессии у мужчин?

Исследование 217 пациентов (113 мужчин) обнаружили следующие гендерные различия в проявлении депрессии: мужчины чаще жаловались на снижение либидо, агрессию, импульсивное поведение и были более ипохондричны, но

следует обратить внимание, что если предъявляемые жалобы зависели от пола, то тяжесть депрессии такой взаимосвязи не имела [148]. M.Magovcevic, M.Addis (2008 г.) также продемонстрировали большую экстернализацию симптомов при депрессии у мужчин и большой процент соматических жалоб, но это было характерно для мужчин, которые придерживались стандартных представлений о мужественности, чем для мужчин с менее традиционным представлением [149]. Внешнюю ориентированность симптомов у мужчин отмечают и другие авторы [143], к этому понятию относятся агрессия/раздражительность, рискованное поведение, излишняя увлеченность работой или спортом и злоупотребление ПАВ, в то время как женщины чаще испытывают грусть, тревогу, снижение самооценки и самообвинение [141].

Агрессивное поведение и раздражительность является одним из основных симптомов, отличающих проявления мужских депрессий от женских, и обнаруживается в большинстве исследований [3, 6, 150]. Однако остается неясным, является ли агрессия среди мужчин с депрессией симптомом заболевания или это попытка преодолеть болезнь в соответствии с представлениями о маскулинности [151]. Так, в анализе стратегий по преодолению угроз маскулинности было обнаружено, что мужчины склонны к гипертрофированному мужскому стилю реагирования и избеганию женского стиля [152]. Они часто используют агрессию как один из возможных сценариев снижения угрозы и восстановления маскулинности [153]. Использование подобных малоэффективных стратегий удлинит время течения депрессии, снижает ее выявляемость и откладывает начало лечения [129, 154].

Однако индивидуальные реакции достаточно разнообразны. Существует много мужчин, которые не любят спорт, и много женщин, которые любят, так же как многие мужчины могут быть более эмоциональными, чем некоторые женщины. Описываемый внешний тип реагирования сильнее соотносится с понятием маскулинности, чем с понятием мужчины, так как некоторые мужчины могут проявлять классические симптомы депрессии, в то время как некоторые женщины могут обнаруживать признаки маскулинной депрессии. Однако из-за культуральных особенностей соответствовать гендерным ожиданиям большинство испытывающих маскулинную депрессию все-таки мужчины [141]. Этим можно объяснить и тот факт, что они в 2 раза реже сообщают о желании плакать/слезливости, чем женщины [14], а о сниженном настроении и переживании депрессии мужчины чаще сообщали в группе, которая собирается только один раз, а если группа собирается несколько раз, то мужчины, в отличие от женщин, склонны занижать количество депрессивных симптомов, что можно объяснить восприятием мужчинами отсутствия дальнейшего контакта с группой как менее опасной ситуацией для их статуса [155].

И если в большинстве исследований основной акцент в клинических различиях делался на особенности психологии, то в одном из самых крупных исследований депрессии за последние годы STAR*D эти акценты были смещены. В этом исследовании женщины чаще обнаруживали увеличение аппетита и массы тела, межличностную сензитивность и ощущение тяжести в руках и ногах [156]. У мужчин чаще встречалось позднее начало первого депрессивного эпизода и более короткая его продолжительность [157]. Такое позднее начало может быть связано с более ранним пубертатом у женщин. Исследования, сфокусированные на взаимосвязи пубертата и депрессивных расстройств, предполагают, что более раннее прохождение стадий Таннера и гормональные изменения ассоциированы с более ранним началом депрессий у женщин. Данные о более раннем начале проявления депрессивных симптомов у женщин обна-

руживают и отечественные авторы [158]. Внешним фактором, способствующим более раннему началу депрессивных расстройств у некоторых женщин, может быть более высокий уровень сексуального насилия [159].

Другими симптомами, которые чаще сопровождают депрессию у женщин, являются тревога и страх [158, 160]. И именно увеличением риска сочетания депрессии и тревоги некоторые авторы объясняют большую распространенность депрессии среди женщин [160].

Мужская депрессия чаще сочеталась со злоупотреблением ПАВ. Мужчины испытывают большую необходимость потреблять алкоголь в период депрессии [14], а в исследовании коморбидности употребления ПАВ и депрессии было обнаружено, что в общесоматическом звене среди пациентов с депрессией 8,3% женщин и 19% мужчин сообщили о злоупотреблении алкоголем [161], и именно злоупотребление ПАВ может стать поводом для обращения к специалисту.

В исследовании Н.Н.Иванца и соавт. были обнаружены следующие различия клинических проявлений: для женщин более характерно снижение аппетита, наличие суточных колебаний настроения с ухудшением в большинстве случаев в утренние часы, суицидальных мыслей, отсутствие сил, энергии, постоянное чувство усталости по сравнению с мужчинами. Для мужчин же было характерно изменение двигательной активности в виде заторможенности и снижение мотивации. Женщины достоверно чаще жаловались на нарушение засыпания и отсутствие чувства сна. Среди психических симптомов у женщин достоверно чаще встречались идеи самообвинения и самоумищления, избегание контактов с окружающими людьми [158].

Немаловажными аспектами клинической картины депрессивных расстройств являются стресс и реагирование на него [162]. В крупном европейском исследовании, которое ставило целью определить гендерные различия депрессии, практически 90% участников говорили о различных стрессовых факторах, которые предшествовали депрессии. Наиболее частыми из них были соматические болезни, особенно среди мужчин, они также чаще, чем женщины, связывали начало депрессии с проблемами на работе и безработицей. В то же время женщины чаще реагировали на проблемы в семейных отношениях и болезнь или смерть родственников [14]. Эти же данные подтверждает K.Kendler, в исследовании которого женщины в качестве жалоб чаще сообщали о домашних проблемах, потере уверенности, нарушении взаимодействия с окружающими и болезнях их ближнего окружения. Мужчины же чаще говорили о проблемах на работе или ее потере и проблемах с законом. Таким образом, женщины имели больше межличностных стрессовых факторов, в то время как у мужчин были факторы, в основном связанные с работой или законом [163].

Результаты популяционного исследования в Дании указывают на то, что у женщин ранние симптомы расстройства адаптации переходят непосредственно в депрессию, в то время как у мужчин – в депрессию через агрессию, злоупотребление ПАВ и снижение стрессоустойчивости [164], а Z.Walinder и W.Rutz говорят о следующей последовательности депрессия–алкоголизм–суицид, что отражает концепцию гендерных различий в стратегиях преодоления используемых мужчинами и женщинами, а именно внешнюю ориентированность симптомов у мужчин и внутреннюю у женщин [143]. Хотя до конца непонятны причинно-следственные связи, что именно, стресс или депрессия, является первичным, некоторые авторы указывают на большую значимость стресса в мужских депрессиях и рекомендуют использовать в качестве дополнительных диагностических критериев у мужчин снижение стрессоустойчивости [165].

Следует отметить, что депрессивные симптомы у мужчин могут отличаться в зависимости и от культуральных особенностей. Так, в исследовании 329 мужчин, 58% из которых были австралийцы, а 42% англичане, было обнаружено, что у первых депрессия чаще протекала с изменениями в соматическом и эмоциональном статусе, но не отмечалась таким симптомом, как сниженное настроение, в то время как у выборки мужчин из Англии ощущение грусти и сниженное настроение было ведущим симптомом [166]. Австралийские исследования показывают, что у мужчин были выше показатели аффективной ригидности и притуленного аффекта, также они чаще испытывали вспышки агрессии [148], а исследование, проведенное в Германии, более характерными симптомами мужской депрессии обнаружилось агрессивность, раздражительность и антисоциальное поведение, в то время как тяжесть депрессивных симптомов не коррелировала с полом [164].

Один из вопросов, которые задают исследователи относительно специфичности мужских симптомов депрессии: является ли это отдельным типом депрессии или это коморбидное расстройство к таким состояниям, как расстройство личности, зависимость от ПАВ, проявления биполярного аффективного расстройства или синдром дефицита внимания с гиперактивностью [167]. Z.Rihmer настаивает, что, поскольку нарушение стрессоустойчивости, в том числе раздражительность, чаще всего рассматривается как наиболее частый симптом мужской депрессии, следует обратить внимание, что этот же симптом в 2 раза чаще встречается при биполярном аффективном расстройстве [150]. Вполне вероятно, что мужская депрессия больше связана с биполярным расстройством, чем с униполярной депрессией. При этом биполярная депрессия чаще ассоциирована с нарушением поведения в подростковом возрасте, и риск суицида в группе пациентов с биполярным аффективным расстройством намного выше, чем при униполярной депрессии [168]. И если эти данные подтвердятся, то в терапии мужских депрессий необходимо использовать алгоритмы терапии биполярного аффективного расстройства.

Таким образом, большинство исследователей сходятся на том, что диагностика депрессий у мужчин требует оценки дополнительных симптомов и разработки новых алгоритмов. Объединяя различные данные, S.Kilmartin предлагает при диагностике депрессии у мужчин к базовым депрессивным симптомам добавить агрессию, злоупотребление ПАВ, физическое и сексуальное рискованное поведение, эмоциональную холодность, излишнюю вовлеченность в спорт и/или работу и снижение дружеских контактов [141], однако требуются дальнейшие исследования с целью определения взаимосвязи этих симптомов и депрессивных расстройств у мужчин.

Синдромология

Отечественная психиатрия всегда уделяла внимание не только симптому, который преобладает у пациента, но и ведущему синдрому, который зачастую позволяет более четко оценить текущий статус пациента, его диагноз и возможный прогноз [169, 170], а также может влиять на выбор терапии [171].

На основании этого подхода разными авторами дается различная типология депрессивных расстройств в зависимости от ведущего синдрома. Несмотря на то что единой общепринятой классификации депрессии в зависимости от ведущего синдрома до сих пор нет, большинство авторов выделяют следующие подтипы: тревожная, тоскливая (меланхолическая), динамическая, ларвированная, атипичная, дерелезационно-деперсонализационная, анестетическая и др. [172].

В открытом доступе не удалось найти большого объема исследований, касающихся преобладания той или иной

типологии депрессии в зависимости от пола, ряд авторов указывают на подобные различия. Так, в исследованиях, проведенных И.Л.Степановым и Е.К.Горячевой, у женщин преобладают тоскливые депрессии, что, по мнению авторов, отчетливо соотносится со снижением волевых характеристик, определяя их «аффективную зависимость», а также влияет на снижение уровня социального функционирования в целом. Авторы обращают внимание, что у женщин депрессивное состояние с доминированием тоскливого аффекта проявляет себя как генерализованный фактор, нарушающий как социально-психическое функционирование, так и усилия по поддержанию и сохранению его прежнего уровня [173].

Учитывая, что симптоматика тоскливой депрессии является более «типичной» и легче диагностируется специалистами как депрессивное расстройство, преобладание тоскливого варианта депрессии у женщин также может быть одним из факторов большей распространенности и выявляемости депрессивных расстройств в этой группе.

Что касается атипичных депрессий, то тут следует несколько остановиться на определении самого понятия «атипичная депрессия». Так, ряд авторов под данным понятием подразумевают состояние, в клинической картине которых возможно появление любой симптоматики, несвойственной типичному депрессивному аффекту, к этой симптоматике относятся: явления деперсонализации, дереализации, сенесто-ипохондрических расстройств, параноидных образований, чувственного бреда, элементов нарушенного сознания (например, делириозных включений), выраженный тревожный аффект и преобладание соматических жалоб и т.д. При этом типичные аффекты (тоска, тревога или апатия) психопатологически модифицируются (искажаются), отодвигаются на второй план или полностью маскируются [174]. Другие авторы, дополняя, рассматривают атипичные депрессии как депрессивные расстройства, которые вытекают из личностных девиаций истерического, избегающего и зависимого типов с чертами аффективной лабильности, тревожности, сенситивности в интерперсональных отношениях. И исходя из синдромологической классификации они делятся на апатическую, адинамическую, астеническую, тревожную, ипохондрическую депрессии [171]. В то время как в зарубежной литературе под понятием «атипичная депрессия» чаще подразумеваются депрессивные расстройства с такими симптомами, как повышение аппетита, сонливость, свинцовый паралич (чувство тяжести в ногах и руках, медлительности) и патологическая чувствительность к межличностным изменениям [175, 176]. Атипичные депрессии, как в западной трактовке, так и некоторые подтипы депрессий, опирающиеся на синдромологическую классификацию, такие как тревожная и адинамическая депрессии [158, 160], чаще встречаются среди женщин [176, 177].

В то же время ряд авторов указывают на атипичность симптомов мужской депрессии в целом [3], что несколько размывает понятие мужской депрессии. Однако атипичные симптомы, характерные для мужчин, возможно систематизировать в трактовках имеющихся подтипов депрессий, предлагаемых отечественной психиатрией, например дисфорические депрессии, включающие устойчивые проявления раздражительности, вспыльчивости, враждебности, гневливости и ипохондрические депрессии, в которых преобладают соматические жалобы. И те и другие являются более характерными вариантами депрессивного синдрома у мужчин [148, 149, 173].

Лечение

Как писалось выше, основная проблема в терапии мужской депрессии – это низкая обращаемость за помощью. A.Rochlen и соавт. провели исследования возможных пре-

пятствий в терапии мужской депрессии, и одним из барьеров в получении медицинской помощи оказалось восприятие мужчинами медицинской службы как некомпетентной (включая врачей), также они испытывали скептицизм в отношении методов лечения. И если коснуться конкретных методов лечения депрессии, то мужчины рассматривают психотерапию как неактивный и нецелеориентированный метод, который стоит много денег, а антидепрессанты неэффективными лекарственными препаратами. На основании своего исследования авторы делают выводы, что помощь психиатра в терапии мужской депрессии должна начинаться с обязательного психообразования и объяснения депрессии как медицинского состояния. Одним из наиболее полезных подходов в работе с мужчинами они рассматривают биологическое объяснение природы депрессии, что позволяет использовать особенности мужских алгоритмов мышления для признания заболевания и принятия помощи [125].

Если же говорить о фармакологической помощи, то в терапии депрессий к ней прибегают чаще женщины, чем мужчины. При этом они чаще, чем мужчины, хотят использовать лекарства как способ преодоления стресса, что существенно противоречит психологическим концепциям, которые утверждают, что женщины хотят говорить о своих чувствах, а мужчины ищут наиболее быстрое решение [178]. Несмотря на то что женщины получают чаще мужчин все виды психотропных препаратов, наибольшая разница касается транквилизаторов, а не антидепрессантов, т.е. тех препаратов, которые дают наиболее быстрый результат в отношении отдельных симптомов [14]. Если же все-таки мужчины начинают терапию депрессии, то они могут быть более склонны прервать прием медикаментов преждевременно, что может требовать с ними большей психообразовательной работы и объяснения важности приема поддерживающей терапии, даже при отсутствии симптомов депрессии [141]. Однако данные о количестве drop out у мужчин неоднозначны. Так, в недавнем исследовании O'Keefe и соавт. анализировали различные факторы, которые влияли на досрочное прекращение лечения, и обнаружили, что более старший возраст, низкий уровень комплаенса, антисоциальное поведение, более низкий уровень некоторых показателей интеллекта существенно чаще ассоциировались с досрочным выходом из исследования. В то время как пол, раса, тяжесть симптомов не имели такой ассоциации [179].

Несмотря на десятилетия исследований гендерных различий терапии антидепрессантами, четких выводов о том, существует ли такая разница, до сих пор нет. Если же она обнаруживается, то может зависеть от класса антидепрессанта, индекса массы тела, менопаузы и др. Например, некоторые исследования обнаружили больший терапевтический ответ среди мужчин на терапию трициклическим антидепрессантом (ТЦА) имипраминем [180, 181]. Другие же исследования продемонстрировали данные, что женщины лучше отвечали на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина – СИОЗС (сертралин), чем на ТЦА (имипрамин), однако в этом исследовании имипрамин не имел преимуществ перед сертралином в терапии симптомов депрессии у мужчин, и оба препарата показали одинаковый результат [182].

Напротив, существует большое количество работ, которые не обнаружили гендерных различий в эффективности антидепрессантов, даже когда исследовались те же самые препараты, которые использовались в исследованиях с положительным результатом.

Например, исследование A. Entsuah и соавт. (2001 г.) не показало различия в эффективности между селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и СИОЗС, и ответ был равнозначным у мужчин и

женщин [183]. Крупное ретроспективное исследование ТЦА, ингибиторов моноаминоксидазы и СИОЗС также не обнаружило различий в эффективности в зависимости от пола или менопаузы [184]. Различные исследования не смогли подтвердить больший ответ среди женщин на терапию СИОЗС [185] или среди мужчин на ТЦА [186]. Метаанализ 30 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований имипрамина и amitриптилина также не обнаружил различий в эффективности в зависимости от пола [187]. M. Hildebrandt и соавт. в своем исследовании подытожили сравнение различных групп антидепрессантов и не обнаружили влияния пола на терапевтический эффект у пациентов, получающих ТЦА (кломипрамин), СИОЗС (пароксетин и циталопрам), ингибиторы моноаминоксидазы (моклобемид) [188].

Таким образом, существует множество противоречивых данных, которые можно объяснить различными методологическими нюансами. Например, не все исследования используют одинаковые критерии ремиссии и ответа на терапию. Возрастные особенности пациентов также могут играть роль, например, женщины и мужчины с возрастом испытывают существенные гормональные изменения, которые могут влиять на эффективность антидепрессантов и их метаболизм [31], а сами исследования имеют различный дизайн. Само же понятие мужской депрессии не имеет четкого понимания, что также может приводить к неверному смещению акцентов в симптом-мишенях мужской депрессии.

Влияние пола на эффективность психотерапии также до конца не изучены. И хотя, некоторые исследования указывают на то, что мужчины отвечают на психотерапию хуже женщин [189], подчеркивается неравнозначная эффективность различных методов. Так, мужчины имели более положительную динамику при интерпретативной терапии, а женщины в поддерживающей терапии [190]. Некоторые авторы объясняют такую разницу тем, что мужчины более склонны использовать стратегии преодоления, которые подавляют или отрицают их эмоции, таким образом, психотерапия, позволяющая оценивать и интерпретировать их эмоции может быть более перспективна в терапии мужчин [191]. Что же касается наиболее доказательного метода в психотерапии, то исследования эффективности когнитивно-поведенческой терапии не обнаружили каких-либо половых различий в ее предпочтении или эффективности в зависимости от пола [192]. Метаанализ 2008 г., включивший 84 клинических исследования психотерапии при депрессии, не обнаружил значимых различий в зависимости от пола, за исключением того, что женщины с послеродовой депрессией, отвечали на психотерапию лучше, чем другие женщины. Из 84 исследований 67 были посвящены когнитивно-поведенческой терапии. Авторы обратили внимание, что большинство участников исследований были женщины, а некоторые исследования включали только женщин, что снова поднимает вопрос о вовлеченности мужчин в терапевтический процесс и статистической силе исследований терапии и распространенности депрессии [193].

Некоторое влияние может оказывать и пол психотерапевта, в частности мужчины и женщины могут иметь различные предпочтения [194]. Например, исследования показывают, что женщины больше предпочитают психотерапевта женщину, а большинство мужчин не отдают какого-либо предпочтения психотерапевту в зависимости от пола, однако, те мужчины для которых пол психотерапевта оказывается важен, предпочитают работу с женщинами [195]. Эти данные также не всегда подтверждаются в других исследованиях, которые не обнаруживают различия в предпочтениях или эффективности психотерапии в зависимости от пола пациента [196, 197].

Выводы

Проведенный анализ литературы показывает, что проблема мужских депрессий в настоящее время недооценена. Большая часть научных статей направлена на изучение особенностей проявлений депрессий у женщин в связи с более высокой частотой обращения за психиатрической помощью. Однако большая выявляемость женской депрессии не отражает истинной распространенности данного расстройства среди мужчин. Мужские депрессии имеют отличия разной степени выраженности практически на всех уровнях: нейрофизиологический, эндокринологический, психологический, клинический. Использование стандартных алгоритмов диагностики и лечения депрессий у мужчин снижает уровень выявляемости данного расстройства и не позволяет оказать полноценный объем необходимой помощи.

Таким образом, проблема мужских депрессий требует более пристального внимания и дальнейшей разработки алгоритмов диагностики и лечения, основанной на нейрофизиологических, психологических, эндокринологических и клинических особенностях депрессий у мужчин.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России по теме «Клинико-психопатологическая оценка урологического варианта синдрома хронической тазовой боли у мужчин».

Литература/References

1. Тювина НА. Депрессия у женщин. М.: Кафедра психиатрии и медицинской психоневрологии ММА им. И.М.Сеченова, 2003; с. 32–62. / *Tiuvina NA. Depressiia u zhenshchbin. M.: Kafedra psikhiiatrii i meditsinskoi psikhonevrologii MMA im. I.M.Sechenova, 2003; s. 32–62. [in Russian]*
2. Краснов ВН. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2010; с. 47–8. / *Krasnov VN. Rasstroistva affektivnogo spektra. M.: Prakticheskaya meditsina, 2010; s. 47–8. [in Russian]*
3. Zierau F, Bille A, Rutz W, Bech P. The Gotland Male Depression Scale: a validity study in patients with alcohol use disorders. *Nord J Psychiatry* 2002; 56: 265–71.
4. Nolen-Hoeksema S. Gender differences in coping with depression across the lifespan. *Depression* 1998; 3: 81–90.
5. Cyranowski JM, Frank E, Young E, Shear MK. Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (1): 21–7.
6. Martin LA, Neighbors HW, Griffith DM. The experience of symptoms of depression in men vs women: analysis of the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 1100–6.
7. Derry HM, Padin AC, Kuo JL et al. Sex Differences in Depression: Does Inflammation Play a Role? *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17 (10): 78.
8. Thapar A, Collishaw S, Pine DS. Depression in adolescence. *Lancet* 2012; 379 (9820): 1056–67.
9. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron* 2014; 81 (3): 484–503.
10. Verbagen M, van der Meij A, van Deurzen PA et al. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry* 2010; 15 (3): 260–71. DOI: 10.1038/mp.2008.109
11. Fernandez-Pujals AM, Adams MJ, Thomson P et al. Epidemiology and Heritability of Major Depressive Disorder, Stratified by Age of Onset, Sex, and Illness Course in Generation Scotland: Scottish Family Health Study (GS: SFHS). *PLoS ONE* 2015; 10 (11): e0142197. DOI: 10.1371/journal.pone.0142197
12. Moreno FA, McGabuey CA, Freeman MP, Delgado PL. Sex differences in depressive response during monoamine depletions in remitted depressive subjects. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1618–23.
13. Nolen-Hoeksema S. Sex differences in depression. *Stanford University Press, Stanford CA, 1990.*
14. Angst J, Gamma A, Gastpar M et al. Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 201–9.
15. Moscicki E. Epidemiology of suicidal behavior. *Suicide and life threatening behavior* 1995; 25: 22–35.
16. Sue David, Sue Derald, Sue S. *Understanding abnormal behavior. 7th ed. Boston: Houghton-Mifflin, 2003.*
17. Солдаткин ВА. Клинико-патогенетическое сравнительное исследование игровой и алкогольной зависимости. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: Московский государственный медико-стоматологический университет, 2010. / *Soldatkin VA. Kliniko-patogeneticheskoe sravnitel'noe issledovanie igrovoi i alkogol'noi zavisimosti. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M.: Moskovskii gosudarstvennyi mediko-stomatologicheskii universitet, 2010. [in Russian]*
18. Lambert G, Jobansson M, Agren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 787–93.
19. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl. 1): 5–12.
20. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994; 40: 288–95.
21. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5308–13.
22. Legato MJ. Gender-specific physiology: how real is it? How important is it? *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42: 19–29.
23. Sakai Y, Nishikawa M, Leyton M et al. Cortical trapping of alpha-[(11)C]methyl-L-tryptophan, an index of serotonin synthesis, is lower in females than males. *Neuroimage* 2006; 33: 815–24.
24. Young SN, Smith SE, Pibb RO, Ervin FR. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 87 (2): 173–7.
25. Staley JK, Krishnan-Sarin S, Zoghbi S et al. Sex differences in [123I]beta-CIT SPECT measures of dopamine and serotonin transporter availability in healthy smokers and nonsmokers. *Synapse* 2001; 41 (4): 275–84.
26. Cidic Meltzer C, Drevets WC, Price JC et al. Gender-specific aging effects on the serotonin 1A receptor. *Brain Res* 2001; 895 (1–2): 9–17.
27. Missale C, Nash SR, Robinson SW et al. Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 378–88.
28. Laakso A, Vilkkumäki H, Bergman J et al. Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 759–63.
29. Munro CA, McCaul ME, Wong DF et al. Sex differences in striatal dopamine release in healthy adults. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 966–74.
30. Sofuoglu M, Mitchell E, Kosten TR. Effects of progesterone treatment on cocaine responses in male and female cocaine users. *Pharmacol Biochem* 2004.
31. Sramek JJ, Cutler NR. The impact of gender on antidepressants. *Curr Top Behav Neurosci* 2011; 8: 231–49. DOI: 10.1007/7854_2010_118Behav 78: 699–705
32. Van der Plas EA, Boes AD, Wemmie JA et al. Amygdala volume correlates positively with fearfulness in normal healthy girls. *Soc Cognitive Affect Neurosci* 2010; 5 (4): 424–31.
33. Yang X, Peng Z, Ma X et al. Sex differences in the clinical characteristics and brain gray matter volume alterations in unmedicated patients with major depressive disorder. *Sci Reports* 2017; 7: 2515. DOI: 10.1038/s41598-017-02828-4
34. Солдаткин ВА, Бухановский АО, Калмыков ЕА. Нейровизуализационная характеристика головного мозга больных, страдающих игровой зависимостью. *Рос. психиатрич. журн.* 2011; 1: 15–22. / *Soldatkin VA, Bukhanovskii AO, Kalmykov EA. Neirovizualizatsionnaya kharakteristika golovnogo mozga bol'nykh, stradauiushchikh igrovoi zavisimost'iu. Ros. psikhiatrich. zburn.* 2011; 1: 15–22. [in Russian]
35. De Vries GJ, Rissman EF, Simerly RB et al. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci* 2002; 22 (20): 9005–14.

36. Negri-Cesi P, Colciago A, Celotti F, Motta M. Sexual differentiation of the brain: Role of testosterone and its active metabolites. *J Endocrinol Invest* 2004; 27 (6 Suppl.): 120L–127.
37. Gilmore JH, Lin W, Prastawa MW et al. Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. *J Neurosci* 2007; 27 (6): 1255–60.
38. Gur RC, Turetsky BI, Matsui M et al. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J Neurosci* 1999; 19 (10): 4065–72.
39. Luders E, Steinmetz H, Jancke L. Brain size and grey matter volume in the healthy human brain. *Neuro Report* 2002; 13: 2371–4.
40. Boes AD, Tranel D, Anderson SW, Nopoulos P. Right anterior cingulate: A neuroanatomical correlate of aggression and defiance in boys. *Behavioral Neurosci* 2008; 122 (3): 677–84.
41. Yucel K et al. Cerebellar vermis volume in major depressive disorder. *Brain Structure Function* 2013; 218: 851–8. DOI: 10.1007/s00429-012-0433-2
42. Chuang J-Y, Hagan CC, Murray GK et al. Adolescent Major Depressive Disorder: Neuroimaging Evidence of Sex Difference during an Affective Go/No-Go Task. *Front Psychiatry* 2017; 8: 119. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00119
43. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex* 2010; 46: 831–44.
44. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosomatic Res* 2002; 53: 647–54. DOI: 10.1016/S0022-3999(02)00428-2
45. Zhang H et al. Brain gray matter alterations in first episodes of depression: A meta-analysis of whole-brain studies. *Neurosci Biobehavioral Rev* 2016; 60: 43–50. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.10.011/
46. Lemogne C, Delaveau P, Freton M et al. Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *J Affect Dis* 2012; 136: e1–e11. DOI: 10.1016/j.jad.2010.11.034
47. Thayer JF, Rossy LA, Ruiz-Padial E, Johnsen BH. Gender Differences in the Relationship between Emotional Regulation and Depressive Symptoms. *Cognitive Ther Res* 2003; 27: 349–64. DOI: 10.1023/A:1023922618287
48. Koenigs M et al. Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci: Official J Soc Neurosci* 2008; 28: 12341–8. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2324-08.2008
49. Kronmüller KT, Schröder J, Köhler S et al. Hippocampal volume in first episode and recurrent depression. *Psychiatry Res* 2009; 174 (1): 62–6. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.08.001
50. Prodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (7): 1112–8.
51. Prodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (7): 1112–8.
52. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yucel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affective Dis* 2009; 117: 1–17. DOI: 10.1016/j.jad.2008.11.021
53. Vakili K, Pillay SS, Lafer B et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1087–90.
54. Vytilingam M et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 101–12. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.04.002
55. Saylam C, Ucerler H, Kitis O et al. Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. *Surg Radiol Anatomy: SRA* 2006; 28: 82–7. DOI: 10.1007/s00276-005-0050-3
56. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516–8. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.8.1516
57. Wright P, He G, Shapira NA et al. Disgust and the insula: fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neuroreport* 2004; 15: 2347–51.
58. Koch K, Pauly K, Kellermann T et al. Gender differences in the cognitive control of emotion: An fMRI study. *Neuropsychologia* 2007; 45 (12): 2744–54.
59. McIntyre RS et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depres Anxiety* 2013; 30: 515–27.
60. Азимова Ю.Э. Депрессия и когнитивные нарушения: опыт использования вортиоксетина в неврологической практике. *МС*. 2017; 11. <https://cyberleninka.ru/article/n/depressiya-i-kognitivnye-narusbeniya-opyt-ispolzovaniya-vortioksetina-v-nevrologicheskoy-praktike> / Azimova Ju.E. Depressia i kognitivnye narusheniia: opyt ispolzovaniia vortioksetina v nevrologicheskoi praktike. *MS*. 2017; 11. <https://cyberleninka.ru/article/n/depressiya-i-kognitivnye-narusbeniya-opyt-ispolzovaniya-vortioksetina-v-nevrologicheskoy-praktike> [in Russian]
61. Тювина НА. Депрессии у женщин. М.: Серв'е, 2006. / Tiuvina NA. Depressii u zhenshchbin. М.: Serv'e, 2006. [in Russian]
62. Тювина НА, Балабанова В.В., Воронина Е.О. Депрессии у женщин, манифестирующие в период климактерия. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2017; 3: 22–7. / Tiuvina NA, Balabanova VV, Voronina E.O. Depressii u zhenshchbin, manifestiruiuschie v period klimakterii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii*. 2017; 3: 22–7. [in Russian]
63. Schmidt R, Baumann F, Hanschmann H et al. Gender difference in ifosfamide metabolism by human liver microsomes. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001; 26: 193–200.
64. Freeman EW, Sammel MD, Liu L et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 62–70.
65. Bebbington P, Dunn G, Jenkins R et al. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Int Rev Psychiatry* 2003; 15: 74–83.
66. Van Honk J, Tuiten A, Verbaten R et al. Correlations among salivary testosterone, mood, and selective attention to threat in humans. *Horm Behav* 1999; 36 (1): 17–24.
67. Van Honk J, Schutter DJ. Testosterone reduces conscious detection of signals serving social correction: Implications for antisocial behavior. *Psychol Sci* 2007; 18 (8): 663–7.
68. Amanatkar HR, Chibnall JT, Seo BW et al. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry* 2014; 26 (1): 19–32.
69. Wooderson SC, Gallagher P, Watson S, Young AH. An exploration of testosterone levels in patients with bipolar disorder. *BJPsych Open* 2015; 1 (2): 136–8. DOI: 10.1192/bjpo.bp.115.001008
70. Rodgers S, Grosse Holtforth M, Hengartner MP et al. Serum Testosterone Levels and Symptom-Based Depression Subtypes in Men. *Front Psychiatry* 2015; 6: 61. DOI: 10.3389/fpsy.2015.00061
71. Ford AH, Yeap BB, Flicker L et al. Prospective longitudinal study of testosterone and incident depression in older men: The Health In Men Study. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 64: 57–65. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.11.012
72. Westley CJ, Amdur RL, Irwig MS. High Rates of Depression and Depressive Symptoms among Men Referred for Borderline Testosterone Levels. *J Sex Med* 2015; 12 (8): 1753–60. DOI: 10.1111/jsm.12937
73. Hsu B, Cumming RG, Blyth FM et al. The longitudinal relationship of sexual function and androgen status in older men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (4): 1350–8. DOI: 10.1210/jc.2014-4104
74. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsiveness. *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 2017; 20 (5): 476–94. DOI: 10.1080/10253890.2017.1369523
75. Kranz GS, Wadsak W, Kaufmann U et al. High-Dose Testosterone Treatment Increases Serotonin Transporter Binding in Transgender People. *Biol Psychiatry* 2015; 78 (8): 525–33. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.09.010
76. Giltay EJ, Enter D, Zitman FG et al. Salivary testosterone: associations with depression, anxiety disorders, and antidepressant use in a large cohort study. *J Psychosom Res* 2012; 72 (3): 205–13. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2011.11.014

77. McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M. Sex Differences in Anxiety and Depression: Role of Testosterone. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35 (1): 42–57. DOI: 10.1016/j.yfrne.2013.09.001
78. Maniakar HR, Chibnall JT, Seo BW et al. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry* 2014; 26 (1): 19–32.
79. Bos PA, Panksepp J, Bluthé RM, Honk JV. Acute effects of steroid hormones and neuropeptides on human social-emotional behavior: A review of single administration studies. *Fron Neuroendocrinol* 2012; 33 (1): 17–35. DOI: 10.1016/j.yfrne.2011.01.002
80. Jiang Y, Platt ML. Oxytocin and vasopressin flatten dominance hierarchy and enhance behavioral synchrony in part via anterior cingulate cortex. *Sci Reports* 2018; 8: 8201. DOI: 10.1038/s41598-018-25607-1
81. Uvnas-Moberg K, Petersson M. Oxytocin, a mediator of anti-stress, wellbeing, social interaction, growth and healing. *Z Psychosomatic Med Psychother* 2005; 51 (1): 57–80.
82. Skrudz M, Bolten M, Nast I et al. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacol: Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2011; 36: 1886–93. DOI: 10.1038/npp.2011.74
83. Cox EQ, Stuebe A, Pearson B et al. Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 55: 164–72. DOI: 10.1016/j.psneuen.2015.02.009
84. Slattery DA, Neumann ID. Oxytocin and major depressive disorder: experimental and clinical evidence for links to aetiology and possible treatment. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 702–24. DOI: 10.3390/ph3030702
85. Neumann ID, Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci* 2012; 35: 649–59. DOI: 10.1016/j.tins.2012.08.004
86. Юренева С.В., Каменецкая Т.Я. Депрессивные расстройства у женщин в пери- и постменопаузе. *Журн. гинекол.* 2007; 9 (2): 5–12. / Iureneva SV, Kamenetskaia TA. Depressivnye rasstroistva u zhenщин в peri- i postmenopauze. *Zburn. ginekol.* 2007; 9 (2): 5–12. [in Russian]
87. Тювина Н.А. Психические нарушения у женщин в период климактерия. М.: Крон-пресс, 1996. / Tiuvina NA. Psikhicheskie narusheniia u zhenщин в period klimakteriia. М.: Kron-press, 1996. [in Russian]
88. Arnold AP, Chen X. What does the four core genotypes mouse model tell us about sex differences in the brain and other tissues? *Fron Neuroendocrinol* 2009; 30 (1): 1–9.
89. Sanchez FJ, Vilain E. Genes and brain sex differences. *Progress Brain Res* 2010; 186: 65–76.
90. Rorsman B, Hagnell O, Lanke J. Mortality in the Lundby Study. Natural death in different forms of mental disorder in a total population investigated during a 25-year period. *Neuropsychobiology* 1982; 8: 188–97.
91. Hansen V, Arnesen E, Jacobsen BK. Total mortality in people admitted to a psychiatric hospital. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 186–90.
92. Lépine J-P, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treatment* 2011; 7 (Suppl. 1): 3–7. DOI: 10.2147/NDTS19617
93. Mattisson C, Bogren M, Bradvik L et al. Mortality of subjects with mood disorders in the Lundby community cohort: a follow-up over 50 years. *J Affect Dis* 2015; 178: 98–106.
94. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J et al. Is excess mortality higher in depressed men than in depressed women? A meta-analytic comparison. *J Affect Dis* 2014; 161: 47–54.
95. Murphy JM, Gilman SE, Lesage A et al. Time trends in mortality associated with depression: findings from the Stirling County Study. *Can J Psychiatry* 2010; 55 (12): 776–83.
96. Gilman SE, Sucha E, Kingsbury M et al. Depression and mortality in a longitudinal study: 1952–2011. *CMAJ* 2017; 189: E1304–10. DOI: 10.1503/cmaj.170125
97. Murphy JM, Horton NJ, Monson RR et al. Cigarette smoking in relation to depression: historical trends from the Stirling County Study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1663–9.
98. Appelbans BM, Whited MC, Schneider KL et al. Depression severity, diet quality, and physical activity in women with obesity and depression. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 693–8.
99. Kingsbury M, Dupuis G, Jacka F et al. Associations between fruit and vegetable consumption and depressive symptoms: evidence from a national Canadian longitudinal survey. *J Epidem Community Health* 2016; 70: 155–61.
100. Roshanaei-Mogbaddam B, Katon WJ, Russo J. The longitudinal effects of depression on physical activity. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 306–15.
101. Larson SL, Owens PL, Ford D et al. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001; 32: 1979–83.
102. Fiedorowicz JG. Depression and cardiovascular disease: an update on how course of illness may influence risk. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16: 492.
103. Bradvik L, Mattisson C, Bogren M, Nettelbladt P. Mental disorders in suicide and undetermined death in the Lundby Study. *Arch Suicide Res* 2010; 14 (3): 266–75.
104. Hedegaard H, Curtin SC, Warner M. Suicide Rates in the United States Continue to Increase. *NCHS Data Brief No. 309 of severe depression and alcohol dependence. Arch Suicide Res* 2018; 14: 260–75.
105. World Health Organization. *World Health Statistics 2017: Monitoring health for the SDGs.* <http://apps.who.int/gbo/data/view/sdg3-4-data-ctry?lang=en>
106. Yeates C, Thompson C. Suicidal Behavior in Elders. *The Psychiatric clinics of North America* 2008; 31 (2): 333–56. DOI: 10.1016/j.jpsc.2008.01.004
107. Milner A, McClure R, De Leo D. Socio-economic determinants of suicide: An ecological analysis of 35 countries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47: 19–27.
108. Oquendo MA, Ellis SP, Greenwald S et al. Ethnic and sex differences in suicide rates relative to major depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1652–8.
109. Stone DM, Simon TR, Fowler KA et al. Vital Signs: Trends in State Suicide Rates – United States, 1999–2016 and Circumstances Contributing to Suicide – 27 States, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2018; 67 (22): 617–24. DOI: 10.15585/mmwr.mm6722a1
110. Angst J, Ernst C. Geschlechtsunterschiede in der Psychiatrie. In *Weibliche Identität im Wandel.* Heidelberg, Germany: Ruprecht-Karls-Universität, 1990.
111. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT. Youth suicide attempts: a social and demographic profile. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32: 349–57.
112. Robertson S, Bagnall A, Walker M. Evidence for a gender based approach to mental health programmes: Identifying the key considerations associated with "being male". *The Movenber Foundation* 2015. <http://eprints.leedsbeckett.ac.uk/1773>
113. Oliffe JL, Han CS. Beyond workers' compensation: Men's mental health in and out of work. *Am J Mens Health* 2014; 8: 45–53.
114. Warren LW. Male intolerance of depression: a review with implications for psychotherapy. *Clin Psychol Res* 1983; 3: 147–56.
115. Sirin S, McCreary D, Mabalik J. Differential reactions to men and women's gender role transgressions: Perceptions of social status, sexual orientation, and value dissimilarity. *J Men's Studies* 2004; 12: 119–32. DOI: 10.3149/jms.1202.119
116. McCreary D. The male role and avoding femininity. *Sex Roles* 1994; 31: 517–31. DOI: 10.1007/BF01544277
117. McPherson DG. Men and sexual assault. Address at West Virginia State University, Charleston, WV, 2003.
118. Michniewicz KS, Bosson JK, Lenes JG, Chen JI. Gender-Atypical Mental Illness as Male Gender Threat. *Am J Mens Health* 2016; 10 (4): 306–17. DOI: 10.1177/1557988314567224
119. Oliffe JL, Hanman-Leith MN, Ogradniczuk JS et al. Men's depression and suicide literacy: A nationally representative Canadian survey. *J Ment Health* 2016; 25: 520–6.
120. Farrell M, Boys A, Singleton N et al. Predictors of mental health service utilization in the 12 months before imprisonment: Analysis of results from a national prisons survey. *Austral New Zeal J Psychiatry* 2006; 40: 548–53.

121. Galdas PM, Cheater F, Marshall P. Men and health helpseeking behaviors: Literature review. *J Advanc Nursing* 2005; 49: 616–23. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2004.03331
122. Sierra Hernandez C. Understanding helpseeking among depressed men. *Psychol Men Masc* 2014; 13: 346–54.
123. Oliffe JL, Robertson S, Kelly MT et al. Connecting masculinity and depression among international male university students. *Send Qual Health Res* 2010; 20 (7): 987–98. DOI: 10.1177/ 1049732310365700
124. Courtenay WH. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. *Soc Sci Med* 2000; 50: 1385–401.
125. Rochlen AB, Paterniti DA, Epstein RM et al. Barriers in Diagnosing and Treating Men With Depression: A Focus Group Report. *Am J Men's Health* 2010; 4 (2): 167–75. DOI: 10.1177/ 1557988309335823
126. Good GE, Wood PK. Male gender role conflict, depression, and help-seeking: Do college men face double jeopardy? *J Counsel Development* 1995; 74: 70–5.
127. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 617–27. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.617
128. Seedat S, Scott K, Angermeyer MC et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 785–95. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.36
129. Brounhill S, Wilhelm K, Barclay L, Schmied V. "Big build": Hidden depression in men. *Austral New Zeal J Psychiatry* 2005; 39 (10): 921–31.
130. Levant RF, Stefanov DG, Rankin TJ et al. Moderated path analysis of the relationships between masculinity and men's attitudes toward seeking psychological help. *J Counsel Psychol* 2013. DOI: 10.1037/a0033014
131. Cheung F, Snowden L. Community mental health and ethnic minority populations. *Community Mental Health J* 2001; 26 (3): 277–91.
132. Ward E, Besson D. African American men: A qualitative analysis of beliefs about mental illness, perceived stigma, and barriers to seeking treatment for mental illness. Paper presented at the American Psychological Association Annual Convention; Toronto, Canada, 2009.
133. Cress C, Ikeda E. Distress under duress: The relationship between campus climate and depression in Asian American college students. *NASPAJ* 2003; 40 (2): 84–97.
134. Ying Y, Lee PA, Tsia JL. Attachment, sense of coherence, and mental health among Chinese American college students: Variation by migration status. *Int J Intercultural Relat* 2007; 31: 531–44.
135. Kim B, Atkinson D, Umemoto D. Asian cultural values and the counseling process: Current knowledge and directions for future research. *Counsel Psychol* 2001; 29: 570–603.
136. Ramirez JL, Badger TA. Men navigating inward and outward through depression. *Arch Psychiatr Nurs* 2014; 28: 21–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apnu.2013.10.001>
137. Whittle EL, Fogarty AS, Tugendrajch S et al. Men, depression, and coping: are we on the right path? *Psychology of Men & Masculinity. No Pagination Specified* 2015. DOI: 10.1037/a0039024
138. Wilhelm K, Parker G, Asghari A. Sex differences in the experience of depressed mood state over fifteen years. *Soc Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 16–20.
139. Wittchen H-U, Schuster P, Pfister H et al. Depressionen in der Allgemeinbevölkerung – Schlecht erkannt und selten behandelt. *Nervenheilkunde* 1999; 18: 202–9.
140. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME et al. Gender differences in chronic major and double depression. *J Affect Dis* 2000; 60: 1–11.
141. Kilmartin CT. Depression in men: communication, diagnosis and therapy. *J Men Health Gender* 2013; 2: 95–9.
142. Rutz W, von Knorring L, Pihlgren H et al. Prevention of male suicides: lessons from Gotland study. *Lancet* 1995; 345: 524. Rutz W. Improvement of care for people suffering from depression: the need for comprehensive education. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 27–33.
143. Wälinder J, Rutz W. Male depression and suicide. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16 (Suppl. 2): S21–24.
144. Chu C-L, Chen Y, Jiang K-H et al. Validity and clinical utilization of the Chinese version of the Gotland Male Depression Scale at a men's health polyclinic. *Neuropsychiatr Dis Treatment* 2014; 10: 1707–14.
145. Innamorati M, Pompili M, Gonda X et al. Psychometric properties of the Gotland Scale for Depression in Italian psychiatric patients and its utility in the prediction of suicide risk. *J Affect Dis* 2011; 132: 99–103.
146. Sharpley CF, Bitsika V, Christie DRH, Hunter MS. Factor Structure of the Gotland Scale of Male Depression in Two Samples of Men With Prostate Cancer: Implications for Treating Male Depression. *Am J Men's Health* 2017; 11 (1): 170–5. DOI: 10.1177/ 1557988315599029
147. Rice SM, Aucote HM, Möller-Leimkühler AM, Amminger GP. Confirmatory factor analysis of the Gotland Male Depression Scale in an Australian community sample. *Eur J Psychol Assessment* 2017; 33 (3): 190–5.
148. Winkler D, Pjrek E, Heiden A et al. Gender differences in the psychopathology of depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 209–14.
149. Magoucevic M, Addis ME. The masculine depression scale: Development and psychometric evaluation. *Psychol Men Masculinity* 2008; 9: 117–32.
150. Benazzi F, Akiskal HS. Irritable-hostile depression: further validation as a bipolar depressive mixed state. *J Affect Dis* 2005; 84: 197–207.
151. Oliffe JL, Galdas PM, Han CSE, Kelly MT. Faux masculinities among college men who experience depression. *Health* 2012; 17: 75–92.
152. Cheryan S, Schwartz Cameron J, Katagiri Z, Monin B. Maiming Up. Threatened men compensate by disavowing feminine preferences and embracing masculine attributes. *Soc Psychol* 2015; 46: 218–27.
153. Bosson JK, Vandello JA, Burnaford RM et al. Precarious manhood and displays of physical aggression. *Pers Soc Psychol Bull* 2009; 35: 623–34.
154. Hausmann A, Rutz W, Meise U. Women seek for help—Men die! Is depression really a female disease? *Neuropsychiatrie* 2008; 22: 43–8.
155. Sigmon S, Pells J, Boulard N et al. Gender differences in self-reports of depression: The response bias hypothesis revisited. *Sex Roles* 2005; 53: 401–11.
156. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH et al. The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (1): 57–66.
157. Marcus SM, Young EA, Kerber KB et al. Gender differences in depression: findings from the STAR*D study. *J Affect Dis* 2005; 87 (2–3): 141–50. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.09.008
158. Иванец НН, Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ. Особенности депрессивных расстройств у женщин и мужчин. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2018; 11: 15–9. / Ivanets N.N, Tiwina NA, Voronina E.O., Balabanova V.V. Osobennosti depressivnykh rasstroistv u zhenshchin i muzhchin. *Zhurn. neurologii i psikiatrii*. 2018; 11: 15–9. [in Russian]
159. Bifulco A, Brown GW, Moran P et al. Predicting depression in women: the role of past and present vulnerability. *Psychol Med* 1998; 28: 39–50.
160. Breslau N, Schultz L, Peterson E. Sex differences in depression: a role for preexisting anxiety. *Psychiat Res* 1995; 58: 1–12.
161. Roeloffs CA, Fink A, Unutzer J et al. Problematic substance use, depressive symptoms, and gender in primary care. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 1251–3.
162. Агилалова ТВ, Александровский ЮА, Бочеева ЕА. и др. Посттравматическое стрессовое расстройство. Международная (Россия – Армения – Беларусь – Украина) коллективная монография. Ростов н/Д, 2015. / Agibalova T.V., Aleksandrovskii Yu.A., Bочеева ЕА. i dr. Posttraumaticheskoe stressovoe rasstroistvo. *Mezhdunarodnaia (Rossiia – Armeniia – Belarus' – Ukraina) kollektivnaia monografiia*. Rostov n/D, 2015. [in Russian]
163. Kendler KS, Thornton LM, Prescott CA. Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 587–93. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.4.587
164. Bech P. Male depression: stress and aggression as pathways to major depression. In: Dawson A, Tylee A. (Eds.) *Depression – Social and Economic Timebomb*. Br Med J Books, London 2001; p. 63–6.

165. Möller-Leimkühler AM, Heller J, Paulus N. Subjective well-being and "male depression" in male adolescents. *J Affect Dis* 2007; 98: 65–72.
166. Sbarpley CF, Bitsika V, David RH et al. Hunter, Factor Structure of the Gotland Scale of Male Depression in Two Samples of Men With Prostate Cancer: Implications for Treating Male Depression. *Am J Men's Health* 2017; 11 (1): 170–75.
167. Ribmer Z. Is "Male Depressive Syndrome" bipolar rather unipolar? *J Bipolar Dis: Rev Comment* 2004; 3: 19.
168. Ribmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behavior. *Bipolar Dis* 2002; 4 (Suppl. 1): 21–5.
169. Бухановский А.О., Выгонский С.И., Дубатова И.В. и др. Психиатрия. Ростовская научно-педагогическая школа. Учебник. Под ред. В.А. Солдаткина. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Ростов н/Д: Профпресс, 2016. / Bukhanovskii AO, Vygonskii SI, Dubatova IV, et al. *Psikhiatriia. Rostovskaia nauchno-pedagogicheskaia shkola. Uchebnik. Pod red. V.A. Soldatkina. FGBOU VO RostGMU Minzdrava Rossii. Rostov n/D: Profpress, 2016. [in Russian]*
170. Солдаткин В.А., Мавани Д.Ч. CIAS: проблема доверия. *Неврологический вестник. Журн. им. В.М. Бехтерева*. 2016; XLVIII. Вып. 3; с. 98–105. / Soldatkin VA, Mavani D.Ch. CIAS: problema doveriia. *Neurologicheskii vestnik. Zhurn. im. V.M. Bekhtereva*. 2016; XLVIII. Вып. 3; с. 98–105. [in Russian]
171. Снежневский А.В. О нозологической специфичности психопатологических синдромов. *Журн. невропатологии и психиатрии*. 1960; 1: 91–6. / Snezhnevskii AV. O nozologicheskoi spetsifichnosti psikhopatologicheskikh sindromov. *Zhurn. neuropatologii i psikhiatrii*. 1960; 1: 91–6. [in Russian]
172. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессии. В кн.: *Депрессия (психопатология, патогенез)*. М., 1980; с. 9–16. / Vertogradova OP. Vozможные podkbody k tipologii depressii. V kn.: *Depressiia (psikhopatologiia, patogenez)*. М., 1980; с. 9–16. [in Russian]
173. Степанов И.Л., Горячева Е.К. Гендерные особенности структуры депрессивного состояния и социального функционирования больных рекуррентным депрессивным и биполярным аффективным расстройствами. *Соц. и клин. психиатрия*. 2012; 22 (1). / Stepanov IL, Goriacheva EK. Gendernye osobennosti struktury depressivnogo sostoiianiia i sotsial'nogo funktsionirovaniia bol'nykh rekurrentnym depressivnym i bipoliarnym affektivnym rasstroistvami. *Sots. i klin. psikhiatriia*. 2012; 22 (1). [in Russian]
174. Мосолов С.Н. Атипичные депрессии. *Медицина для всех*. 1997; 2 (4). / Mosolov SN. Atipichnye depressii. *Meditsina dlia vsekh*. 1997; 2 (4). [in Russian]
175. Singh T, Williams K. Atypical Depression. *Psychiatry (Edgmont)* 2006; 3 (4): 33–9.
176. Петрунько О.В., Швецова А.В., Магонова Е.Г., Хамарханова А.А. Атипичная симптоматика в клинике монополярной депрессии. *Сиб. мед. журн.* 2009; 5: 72–5. / Petrun'ko OV, Shvetsova AV, Magonova EG, Khamarkhanova AA. Atipichnaia simptomatika v klinike monopoliarnoi depressii. *Sib. med. zburn.* 2009; 5: 72–5. [in Russian]
177. Angst J, Gamma A, Sellaro R et al. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Dis* 2002; 72: 125–38.
178. Liddon L, Kingerlee R, Barry JA. Gender differences in preferences for psychological treatment, coping strategies, and triggers to help-seeking. *Br J Clin Psychol* 2018; 57 (1): 42–58. DOI: 10.1111/bjc.12147
179. Wilkinson M, Midgley PN. IMPACT Consortium. Predicting dropout in adolescents receiving therapy for depression. *Psychother Res* 2017. DOI: 10.1080/10503307.2017.1393576
180. Hamilton JA, Grant M, Jensvold MF. Sex and treatment of depression: when does it matter? In: Jensvold MF (Ed). *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones*. Am Psychiatr Press, Inc, Washington, DC, 1996; p. 241–57.
181. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000a; 157: 1445–52.
182. Baca E, Garcia-Garcia M, Porras-Chavarino A. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 57–65.
183. Entsuab AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 869–77.
184. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1848–54.
185. Thiels C, Linden M, Grieger F, Leonard J. Gender differences in routine treatment of depressed outpatients with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 1–7.
186. Parker G, Parker K, Austin MP et al. Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: two negative studies. *Psychol Med* 2003; 33: 1473–7.
187. Woblfarth T, Storosum JG, Elferink AJ et al. Response to tricyclic antidepressants: independent of gender? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 370–2.
188. Hildebrandt MG, Steyerberg EW, Stage KB et al. Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1643–50.
189. Jones EE, Zoppell CL. Impact of client and therapist gender on psychotherapy process and outcome. *J Consult Clin Psychol* 1982; 50: 259–72. Kirsbner LA, Genack A, Hauser ST. Effects of gender on short-term psychotherapy. *Psychotherapy* 1978; 15: 158–67.
190. Ogrodniczuk JS, Piper WE, Joyce AS, McCallum M. Effect of Patient Gender on Outcome in Two Forms of Short-Term Individual Psychotherapy. *J Psychother Pract Res* 2001; 10 (2): 69–78.
191. Allen JA, Gordon S. *Creating a framework for change, in Men in Therapy: The Challenge of Change*, edited by Meth RL, Pasick RS. New York, Guilford, 1990; p. 121–51. Fine R. *Troubled Men*. San Francisco, CA, Jossey-Bass, 1988.
192. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 739–52.
193. Cuijpers P, Van Straten A, Warmerdam L, Smits N. Characteristics of effective psychological treatments of depression: a meta-regression analysis. *Psychother Res* 2008; 18: 225–36.
194. Ogrodniczuk JS, Piper WE, Joyce AS, McCallum M. Effect of Patient Gender on Outcome in Two Forms of Short-Term Individual Psychotherapy. *J Psychother Pract Res* 2001; 10 (2): 69–78.
195. Pikus CF, Heavey CL. Client preferences for therapist gender. *J Coll Student Psychother* 1996; 10 (4): 35–43. https://doi.org/10.1300/J035v10n04_05
196. Beutler LE, Machado PPP, Neufeldt SA. Therapist variables, in *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change, 4th edition*, edited by Bergin AE, Garfield SL. New York, Wiley, 1994; p. 229–69.
197. Zlotnick C, Shea MT, Pilkonis PA et al. Gender, type of treatment, dysfunctional attitudes, social support, life events, and depressive symptoms over naturalistic follow-up. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1021–7.

Сведения об авторах

Осадший Юрий Юрьевич – мл. науч. сотр., работающий по государственному заданию в рамках исследования по теме «Клинико-психопатологическая оценка урологического варианта синдрома хронической тазовой боли у мужчин», ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: osadshiy@mail.ru

Крючкова Марина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. психиатрии и наркологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: marina.gemchugina@yandex.ru

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: irinbarykin@yandex.ru

Баканов Станислав Михайлович – зав. 2-м отд-нием ГБУЗ ВОКПБ №2. E-mail: lbakanovl@gmail.com

У кого любовь к истине в сердце, а ум в голове, тот не боится того, что скажет лживый гнев и зависть.
Стефано Лоренцо Бизио

Стефано Лоренцо Бизио – итальянский профессор у истоков российской научной психиатрии

В.В.Дукорский✉

Управление Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Могилевской области. 212022, Республика Беларусь, Могилев, ул. Лазаренко, д. 58а

✉dukars84@yandex.by

В данной статье мы описываем жизнь и профессиональную деятельность первого психиатра Великого княжества Литовского, стоящего у истоков российской научной психиатрии – Стефано Лоренцо Бизио.

Ключевые слова: Стефано Лоренцо Бизио, история психиатрии.

Для цитирования: Дукорский В.В. Стефано Лоренцо Бизио – итальянский профессор у истоков российской научной психиатрии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (1): 61–66.

Stefano Lorenzo Bisio – the italian professor at the origins of russian scientific psychiatry

V.V.Dukorsky✉

Mogilev Regional Department of the State Committee on Forensics of the Republic of Belarus. 212022, Republic of Belarus, Mogilev, ul. Lazarenko, d. 58a

✉dukars84@yandex.by

In this article, we describe the life and professional activity of Stefano Lorenzo Bisio, the first psychiatrist of the Grand Duchy of Lithuania, who stands at the origins of Russian scientific psychiatry.

Key words: Stefano Lorenzo Bisio, history of psychiatry.

For citation: Dukorsky V.V. Stefano Lorenzo Bisio – the italian professor at the origins of russian scientific psychiatry. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (1): 61–66.

Психиатр не может обойтись без знакомства с самыми значительными достижениями прошлого в области своей профессии [1]. Если же историческое знание касается зарождения отечественной научной психиатрии, то каждый психиатр обязан быть с ним знаком. В частности, все мы должны помнить имена ученых, которые имеют непосредственное отношение к зарождению и развитию избранной нами специальности, в особенности – имя ученого, который особняком стоит у самых истоков отечественной научной психиатрии.

Вторым аспектом, который мы осветим в нашей работе, является восполнение пробела, существующего в отечественной литературе в отношении того, как в нашем регионе произошел переход от религиозно-мистического воззрения на психические расстройства к научно-медицинскому. Самое прямое отношение к зарождению отечественной научной психиатрии и закату религиозно-мистической парадигмы в отношении психических заболеваний имеет уроженец Италии – Стефано Лоренцо Бизио.

Принято считать, что в Российской империи психиатрия стала самостоятельной дисциплиной в 1842 г., после издания 24 января указанного года царским правительством приказа о переводе из упраздненной Виленской медико-хирургической академии профессора О.И.Мяновского «для отдельного преподавания психиатрии и независимо от сего для руководства и клинического постановления студентов во втором военно-сухопутном госпитале в практической терапии» [2, 3].

Таким вот образом научная психиатрия переместилась из Вильно в столицу Российской империи. Стоит отметить, что до самого своего закрытия в 1842 г. Виленская медико-хирургическая академия готовила ученых медиков и практикующих врачей для всей России. Выпускники указанного учебного заведения в первой половине XIX в. со-

ставляли 4–5-ю часть всех врачей Российской империи [4–6].

В свою очередь, в Вильно в 1781 г. преподавать сведения о психических болезнях и их лечении начал доктор медицины и философии Стефано Лоренцо Бизио [2, 5, 7, 8]. Еще раньше он написал первую в наших краях монографию по психиатрической тематике – «Ответ другу философу о меланхолии, мании и колтуне» (рис. 1) [9]. Данные обстоя-

Рис. 1. Фотокопия титульного листа монографии профессора С.Л.Бизио «Ответ другу философу о меланхолии, мании и колтуне» (1772 г.).

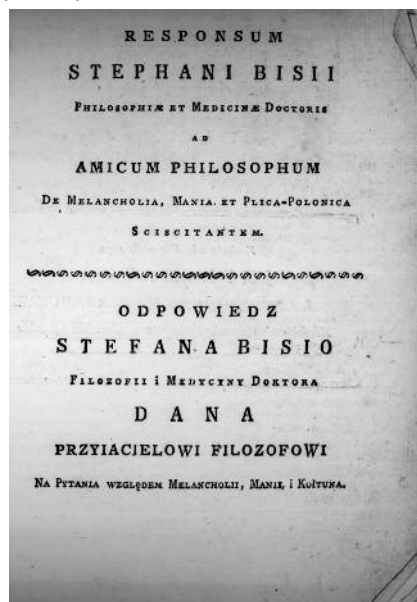


Рис. 2. Фотокопия регистрации крещения Стефано Лоренцо Бизио.

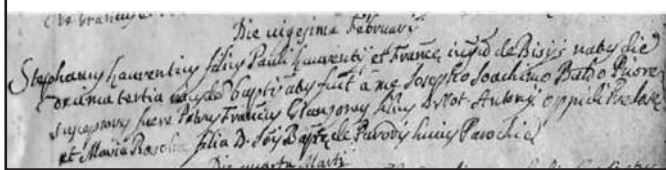


Рис. 3. Княгиня Анна Паулина Сапега-Яблоновская (1728–1800).



Рис. 4. Кароль Станислав Радзивилл (1734–1790).



тельства позволили нам назвать итальянского профессора первым психиатром Великого княжества Литовского (ВКЛ) [5].

Стефано Бизио родился 13 или 14 февраля 1724 г. в итальянском поселении Фрезонара (в настоящее время это коммуна, расположенная в регионе Пьемонт провинции Алессандрия) [10–12], а уже 20 февраля новорожденный был крещен в церкви Фрезонары. Как следует из

регистрации крещения, записанной настоятелем Джузеппе Джокино Балди (рис. 2), родителями младенца Стефано Лоренцо были Паоло Лоренцо и Франческа. Крестными родителями записаны Пьетро Франческо Гилланзони, сын нотариуса Антонио, и Мария Росолия, дочь Джованни Баттиста Пароди.

Далее известно, что в 1741 г. С.Л.Бизио поступил в гизлирианскую коллегию в Павии, которую окончил в 1746 г., защитив докторскую диссертацию по медицине и философии. С 1748 г. он был профессором врачебного колледжума в Турине, далее переехал в колледжум Венеции, где практиковал до прибытия в ВКЛ в 1762 или 1763 г., которое в последующем целиком вошло в состав Российской империи [4, 5].

Приняв приглашение от княгини Анны Паулины Сапег-Яблоновской (рис. 3), С.Л.Бизио прибыл в ВКЛ, где начал работать личным врачом княгини в поместье Семятичи (позже вошло в состав Гродненской губернии). Княгиня была типичным представителем эпохи Просвещения, стремилась со страстным интересом учиться естественным наукам и различным нововведениям в медицине. Она основала большую библиотеку в своем поместье, а также музей естественной истории, где хранила различные экспонаты со всего мира. В поместье княгини доктор проявил себя не только как талантливый практикующий врач, но и как активный ученый медик. Около 3 лет он жил и работал в Семятичах, где принимал активное участие в организации музея естествознания и школы повивальных бабок [4, 12, 13].

Проведя около 3 лет в Семятичах, в 1766 г. С.Л.Бизио переехал в Несвиж к князьям Радзивиллам, прибыв ко двору Кароля Станислава Радзивилла по прозвищу Пане Коханку (рис. 4), являющегося одним из самых известных представителей древнейшего княжеского рода. Во время практики в Несвиже С.Л.Бизио получил широкую известность как выдающийся практикующий врач. Он провел там всего несколько лет (до 1772 г.), но, как показывает анализ его личной переписки, Радзивиллы оставались близки ему на всю оставшуюся жизнь. Доктор обсуждал с ними важные события своей жизни, также давал членам княжеской семьи советы по различным медицинским вопросам [4, 5, 12, 13].

Проживая в Несвиже, С.Л.Бизио посещал Вильно, где лечил близких Радзивиллам шляхтичей. В 1772 г. он переехал в город на постоянное место жительства, куда был приглашен по инициативе виленского епископа Игнатия Якуба Массальского (рис. 5).

Епископ был убежден в том, что Вильно будет под хорошим медицинским присмотром в том случае, если на благо города станет служить врач, который был признан самыми известными итальянскими медицинскими учебными заведениями, со степенями по философии и медицине, человеком, которого он лично знал уже много лет. Так, итальянский ученый медик начал служить в столице ВКЛ. В Вильно С.Л.Бизио открыл частную практику, предоставлял медицинские консультации и делился своими идеями с епископом И.Я.Массальским. Примерно в это же время доктор подписал контракт с Иезуитской Виленской академией и стал врачом этого учреждения [4, 5, 12, 13].

Работая в Вильно, доктор С.Л.Бизио занимался исследовательской деятельностью и опубликовал несколько научных трудов. Одной из наиболее значимых работ своего времени, раскрывающих новаторские и смелые идеи автора, является небольшая монография – «Ответ другу философу о меланхолии, мании и колтуне» [9]. Стоит отметить, что XVIII в. – век появления самых первых монографий, посвященных отдельному освещению психиатрической тематики [14]. Таким образом, видно, что благодаря С.Л.Бизио на славянских территориях развитие психиатрии не отставало от общемирового.

ИСТОРИЯ ПСИХИАТРИИ / HISTORY OF PSYCHIATRY

Труд профессора издан в 1772 г. параллельно на латинском и польском языках (рис. 6). Вынесенные автором в название монографии заболевания считались серьезными болезнями души, обычно объясняемыми божьим наказанием за грехи или происками злых (сатанинских) сил [4, 7, 8, 12].

Монография С.Л.Бизио написана в эпистолярно-полемическом стиле и начинается типичным для своего стиля вступлением: «...Спрашиваешь меня, Ваша Милость господин, в своем последнем письме, что я думаю о причинах и лечении, меланхолии и мании; просишь также, чтобы представил свои рассуждения про колтун; про эти многочисленные и разные болезни в этой стране многие врачи по-разному говорят. Чтобы удовлетворить желание Вашей Милости господина, начну с меланхолии и мании...».

Собственные рассуждения автора начинаются с констатации схожести проявлений обсуждаемых им расстройств. С.Л.Бизио считает манию и меланхолию расстройствами «очень близкими между собой, которые отличаются только степенью, а часто одна другую заменяют, про них можно подумать, что имеют одну и ту же причину и такое же нарушение». Учитывая изложенное, можно предположить, что итальянский исследователь своим проницательным умом, возможно, уловил общую суть проявления расстройства, которое спустя 136 лет назовут шизофренией.

Далее автором предлагаются определения мании и меланхолии.

«Меланхолия – это сумасшествие без лихорадки, сопровождается страхами, печалью и постоянным беспокойством, в котором фантазия к некоторым объектам очень сильно привязывается».

«Мания – это сумасшествие без лихорадки, сочетается с подвижностью, смелостью, шумливостью и большой силой в конечностях».

Стоит отметить, что исследователи, которые провели анализ больших листов того времени, установили, что местные врачи часто не отличали психические нарушения, которые сопровождалась лихорадкой, как проявления соматических и инфекционных болезней от проявления мании и меланхолии [7, 8]. В свою очередь, как мы видим, С.Л.Бизио четко отделял проявления мании и меланхолии от болезней, сопровождающихся лихорадкой.

Далее автор дает определение сумасшествию как заболеванию и указывает на мозг как на источник психической деятельности, а его повреждения связывает с возникновением психических расстройств.

«Сумасшествие – это болезнь, которая мешает более или менее в соответствии использовать ум, в связи с чем происходит повреждение органов тела, которые служат его функциям. Органы, которыми руководит душа и которые взаимно имеют отношение к душе, все философы и анатомы этого века относят к мистическим нитям или деликатным частям мозга».

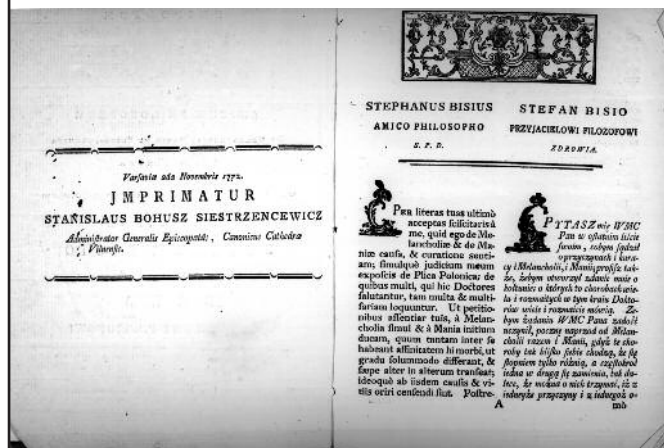
В своей монографии ученый резко отвергает религиозно-мистические воззрения на расстройства психики, утверждая, что «великой глупостью было бы причины слабоумия сбрасывать на пороки души», и отмечает, что причины расстройств психики «мыслящему медику неприлично приписывать чарам, или черту, или колтуну, или иным баламученьям».

Примечательно то, что С.Л.Бизио четко отделял душу от «психики» («возможность использовать ум», «возможность распорядиться телом»): «...Души разных людей не отличаются как человеческие существа: это значит, что душа самого глупого человека является духовной, вечной и так же может думать и понимать, как и душа самого мудрого философа, в этом никто сомневаться не может... разница между глупым и мудрым находится в разнице в умении распо-

Рис. 5. Игнатий Якуб Массальский (1727–1794).



Рис. 6. Разворот первых страниц монографии профессора С.Л.Бизио «Ответ другу философу о меланхолии, мании и колтуне» (1772 г.).



ряжаться телом и дает неравные умения, а что до органов тела, с которыми Бог соединил душу, они особенные, как и особенная в действиях душа...».

Далее профессор упоминает о том, что «надо оговорить связь души и тела, но эту материю нельзя обойти без Божьих постулатов, чтобы потом физику не смешивали с метафизикой, я бы хотел про это промолчать», и после отправляет своих читателей к труду Джона Локка (Essay Concerning Human Understanding), работе Антония Ле Камю (La Médecine de l'esprit), произведению Ренье Нуэля (Les entretiens physiques d'Ariste et d'Eudoxe ou Physique nouvelle en dialogues) и работам «многих других ученых людей, которые про эту связь души с телом умно написали».

В последующем профессор отмечает, что «Бог создал человеческую душу без разных физических недостатков, что когда она соединена с телом, через механические органы свои проводит операции, а их порядок, мимо своей воли, по причине какой-то порчи в тех органах, часто смешивается, как видим это у пьяных, слабоумных и сумасшедших, или суть души никаким не поддается изменениям».

Дополняет свою работу итальянский ученый описанием структуры человеческого мозга, ссылаясь на последние научные работы в области анатомии и физиологии извест-

ных исследователей Западной Европы. Всего в монографии упоминаются имена более тридцати прогрессивных ученых того времени и их научных работ.

Вместе с тем, как отмечает С.Л.Бизио, исследования по поиску причин мании и меланхолии не увенчались успехом: «...Какая часть мозга нарушена у того, кто страдает манией или меланхолией, определить сложно для опытного анатома... при анализе тел меланхоликов и маньяков ничего особого... не выявили знаменитые медики... чтобы они сами и медики в другие времена на других человеческих телах, по другим так же причинам умерших не изучали... то же самое случалось находить у тех, кто никогда не болел манией...».

Далее С.Л.Бизио дает свое видение причин возникновения расстройств психики. Основывает свои выводы исследователь на достижениях в области физиологии и анатомии и собственных наблюдениях на протяжении 10 лет практической работы. С точки зрения итальянского исследователя мания и меланхолия возникают «по причине наследственности, или из-за случая, или из-за плохого соблюдения относительно шести ненатуральных вещей». Необходимо пояснить, что в соответствии с подходами ученых медиков тех времен «ненатуральными» являются следующие «шесть вещей»: воздух, еда и питье, движение и покой, выделение и задержка, сон и отсутствие сна, страстность души. С.Л.Бизио считал, что из-за перечисленных причин портятся лимфа и кровь, что вызывает нарушение кровообращения, которое, в свою очередь, повреждает тонкую структуру головного мозга: «...нити становятся поврежденными, которые душу для своих операций используют, скоро в той же пропорции рассудок безумствует, а человек становится меланхоликом или маньяком...».

В соответствии со своими теоретическими воззрениями и практическим опытом С.Л.Бизио рекомендовал и методы лечения рассматриваемых им психических расстройств. Предлагаются к использованию те описанные в литературе виды терапии, которые уже зарекомендовали себя на практике за время работы ученого. Кроме того, активный исследователь к описанным ранее эффективным методам лечения добавил и свои наработки («Я из них взял некоторые вещи и добавил свидетельства»). В общем и целом методы лечения мании и меланхолии можно кратко изложить в одном абзаце из работы ученого: «...разумный лекарь будет иметь наготове пускание крови, средства для рвоты, поноса, отвар мочегонный и против цинги, внутренний электуарий, ванны, эликсиры против меланхолического и маниакального действия, лекарства, что обычную силу нервом возвращают и прочее, которые когда пропорционально в соответствии со степенью болезни и телосложением больного выбираются, а в соответствии с рекомендациями медицины даются, то со временем, при терпении и с Божьей помощью (исключение составляют нарушения в мозге, полученные по наследству, давние болезни, усиленные болезни от старости) возвращают часто человека к первичному здоровью...».

В своей монографии С.Л.Бизио описывает каждый из предлагаемых им видов лечения, указывает, кто из ученых и почему какие виды терапии рекомендовал, рассказывает о механизмах действия разных видов лечения на патологические процессы, которые являются предполагаемыми причинами психических расстройств.

Отдельно ученый упоминает о лечении изучаемых им расстройств с помощью «шпанской мушки»: «...О шпанской мушке (которую не могу похвалить) не представлю своего мнения. Для этого смотри, что Фридрих Хоффман медикам написал... Шпанская мушка в лечении мании помогает мало или вообще не помогает... Послушай также мнение Жозефа Питтона де Турнефора... с шпанской мушкой, говорит он, так же надо осторожно обходиться, как и с мышьяком...».

Далее исследователь переходит к изложению своего мнения о колтуне, который был в свое время очень распространенным явлением. После подробного изучения вопроса С.Л.Бизио отверг распространенное мнение о том, что колтун является последствием колдовства или деятельности нечистой силы, а утверждал: это следствие несоблюдения людьми элементарной гигиены. Выводы ученого таковы: «...таким образом, заключаю, что колтун – это не болезнь, но общая ошибка, где небрежность со слепотой связана, предупреждаю, что начало и существование этому дали хитрые бабы и глупость шарлатанов, а рост, силу, неразумное легковерие – некоторые ксендзы, что привело к уважению и популярности явления...».

Совершенно естественно, что С.Л.Бизио, как и все ученые своего времени, был еще далек от современного понимания психики и ее расстройств. Вместе с тем его концепция о психической деятельности и психических заболеваниях в то время была передовым явлением и сыграла положительную роль в борьбе с религиозно-мистическим пониманием в отношении психики и ее расстройств. Следует еще раз уточнить, что и мания, и меланхолия, и колтун в то время считались серьезными болезнями души, обычно объясняемыми божьим наказанием за грехи или происками злых (сатанинских) сил [4, 5, 9, 12].

Врачебная практика и прогрессивные работы итальянского исследователя не остались без внимания недоброжелателей. Они подняли целую волну недовольств даже среди врачей, которые, в свою очередь, начали публиковать грубые анонимные работы, дискредитирующие С.Л.Бизио как врача. В особенности сам С.Л.Бизио в своей монографии «Ответ другу философу о меланхолии, мании и колтуне» написал, как анонимный автор пытался оклеветать его самого и его методы лечения, применяемые к пациенту, страдавшему манией: «...Не удивляйся, что такой же самый способ лечения не найдешь и прочитать не мог в какой-то Раде медиков, которая была составлена 29 августа, без сомнения Ваша Милость господину известной, в которой мое лечение одного маньяка хотел неправильно описать один из консультантов (кто бы это был из четырех не могу догадаться), не удивляйся, говорю, что моего способа там не нашел, но скорее это злобному писарю припиши. Тот не описал ни болезни, ни ее происхождения, ни рецидивов, ни причин и симптомов, все, что я когда-нибудь делал на протяжении долгого лечения в соответствии с общими показаниями и правилами разумной медицины, специально опустил, кроме того, все мои предписания от аптекаря взятые, имея перед глазами, только четыре последних, относящихся к резолюции нервов голени (о чем у него в реляции нет упоминания), злобно выписал, хотел неосторожного читателя ввести в заблуждение, чтобы верил, что на этих четырех предписаниях все лечение мании заключается, а что я для внешнего натирания, то это (странно будет для тебя) он использует для внутреннего, это или со злости, или с неумения сделал. Посмотри, что за человек, не хочу я действительно его грубую подделку и необразованность на глаза показывать, так как с них смеюсь, часто себе эти стихи повторяя...».

Епископ И.Я.Массальский, покровитель доктора, активно занялся его защитой после публикации серии работ с грубой критикой методов лечения С.Л.Бизио. В 1773 г. епископ даже разослал специальный циркуляр по всей своей епархии, в котором выразил свой гнев по поводу издевательств над С.Л.Бизио. Епископ написал, что городу придется многократно сожалеть о том, что такой образованный человек, способный лечить серьезные болезни, будет вынужден покинуть Вильно, поскольку устал от противостояния и нападений ревнивого и невежественного недоброжелателя. Но усилия виленского епископа оказались напрасными, и в 1773 г. из-за непрекращающихся нападков

С.Л.Бизио покинул Вильно. Далее известно, что он некоторое время проживал в Варшаве, а с 1777 по 1781 г. находился во Львове [7, 8, 12].

В это же время, в 1780 г., было принято решение о создании в Главной школе ВКЛ отдельного медицинского факультета (медицинского коллегияума), для чего в 1781 г. в Вильно перевели Гродненскую медицинскую академию, образованную ранее в 1775 г. В свою очередь, ректор Главной школы ВКЛ Мартин Почобут-Одлянчикский (рис. 7) начал призывать С.Л.Бизио вернуться в Вильно и возглавить создаваемый медицинский факультет [2, 4, 13].

Ректор Главной школы ВКЛ считал, что участие в образовательном процессе С.Л.Бизио жизненно необходимо и что итальянского ученого нужно было убедить вернуться в Вильно. Мартин Почобут-Одлянчикский уже был знаком с работами итальянца и даже сам лечился у него в 1776 г. [12].

Первоначально С.Л.Бизио ответил ректору отказом и сообщил, что он планирует отправиться в Вену на год, а затем в Милан. Тем не менее 25 апреля 1781 г. он передумал и сообщил, что согласен возглавить факультет при условии предоставления ему комфортного жилья, небольшой библиотеки, содержащей работы по медицине, и маленького сада для его жены. Главе созданного медицинского факультета была предложена огромная по тем временам зарплата в 10 000 злотых, что было в несколько раз больше того, что получали другие ученые медики, работавшие на факультете [2, 4, 12].

В качестве лектора С.Л.Бизио читал студентам-медикам на латыни анатомию и физиологию. Литовские исследователи установили, что в своих лекциях С.Л.Бизио проводил довольно обширный разбор анатомии головного мозга и, как мы уже знаем, связывал его функционирование с психической деятельностью и возникновением психических заболеваний. Кроме того, в своих лекциях профессор также рассказывал о популярной в те времена гуморальной теории темперамента [7, 8].

Вместе с тем профессор С.Л.Бизио был руководителем медицинского факультета только неполных 4 года, официально покинув свою должность в 1784 г. В 1787 г. профессор вовсе подал в отставку в качестве профессора медицины [12].

Часть историков утверждают, что он был вынужден оставить медицинский факультет и страну в связи с продолжающимся преследованием со стороны духовенства и их ревностных последователей. Связывают причины нападок на профессора с тем, что он проводил эксперименты над животными и анатомическими препаратами, занимался публичными анатомическими вскрытиями человеческих тел, кроме того, как мы помним, он утверждал, что мания, меланхолия и колтун не являются божьим наказанием за грехи [4, 13].

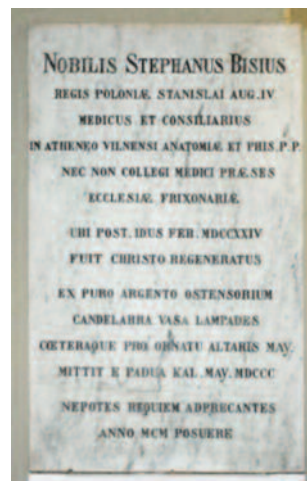
Тем не менее существует и более прозаичная причина, по которой С.Л.Бизио решил уйти из академической жизни и уехать на родину. Профессор 5 февраля 1787 г. написал председателю Эдукационной комиссии М.Е.Понятовскому и попросил освободить его «по старости» от обязанностей профессора до конца текущего учебного года. Вместе с тем отставка С.Л.Бизио была принята Эдукационной комиссией только после окончания учебного года, летом 1787 г. По словам современников профессора, доктор С.Л.Бизио скопил значительное состояние от своего профессорства и частной медицинской практики. Со своим капиталом около 20 000 дукатов доктор покинул Вильно и вернулся в родную Италию [12].

Последние вести, полученные от профессора, пришли 9 августа 1790 г. В своем письме к Радзивиллам, вероятнее всего, к своему давнему покровителю князю Каролу Станиславу, так как он обратился «Мой дорогой сэр». Доктор С.Л.Бизио выразил благодарность Радзивиллам, отметив,

Рис. 7. Мартин Почобут-Одлянчикский (1728–1810).



Рис. 8. Мемориальная плита в Приходской церкви в Фрезонаре (Италия), посвященная С.Л.Бизио.



что в свои последние дни он никогда не забудет их доброту, проявленную к нему, и пишет, что всегда готов служить семье этого рода [12].

Он также рассказал, что волнения в Европе заставили его и его жену поселиться в счастливой и мирной Венецианской Республике, что в настоящее время они находятся на празднике в Местре (материнская Венеция), а позже переедут в саму Венецию. По недавно полученным данным известно, что С.Л.Бизио, скорее всего, провел последние годы в Падуе и умер 1800 г. или даже позже [9, 10].

В честь ученого спустя 100 лет после предполагаемой даты его смерти в Приходской церкви в Фрезонаре (место крещения) была установлена мемориальная плита (рис. 8). Среди прочего на ней выгравировано, что Стефано Лоренцо Бизио был придворным врачом и советником последнего короля польского и великого князя литовского – Станислава Августа IV.

Как видно из изложенного, С.Л.Бизио является первым ученым, который начал изучать, преподавать и распространять знания о психических болезнях на наших землях. С него началась научная психиатрия в Вильно, которая в последующем уже как отдельная научная дисциплина переместилась в столицу Российской империи.

К самым значимым заслугам итальянского исследователя относится то, что благодаря его научной деятельности произошел слом религиозно-мистической парадигмы, и то, что психиатрическая наука своевременно заняла свое законное место среди преподаваемых врачам медицинских дисциплин. В свою очередь, итальянское происхождение и образование ученого объясняют его передовые воззрения на психику и ее расстройство. Из Италии вышли целые поколения ученых-медиков XVII–XVIII вв., которые стали самыми важными авторитетами в мировой медицинской науке, в том числе и в области психиатрии.

Более того, вполне можно допустить, что Италия является исторической родиной психиатрии как научной дисциплины: итальянец Виченцо Киаруиджи (1759–1820) первым в мире (еще в конце XVIII в.) начал читать клинические лекции по душевным болезням, а итальянца Павла Заккиаса (1584–1659) принято считать первым в мире судебным психиатром [5, 14]. Таким образом, зарождение, развитие и высокий уровень отечественной психиатрии на раннем этапе напрямую связано с местом рождения психиатрии как науки – Италией через ее уроженца Стефано Лоренцо Бизио.

Литература/References

1. Ясперс К. *Общая психопатология. Пер. с нем. М., 1997.* / Jaspers K. *Obschchaja psikhopatologija. Per. s nem. M., 1997.* [in Russian]
2. Костейко ЛА. *Развитие психиатрии в Белоруссии (конец XVIII в. – 1960 г.). Дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1970.* / Kosteiko LA. *Razvitie psikhiiatrii v Belorussii (konets XVIII v. – 1960 g.). Dis. ... kand. med. nauk. Minsk, 1970.* [in Russian]
3. Литвинцев С.В., Шамрей В.К. *Военная психиатрия. СПб: ВМедА, ЭЛБИ–СПб, 2001.* / Litvincev S.V., Shamrev V.K. *Voennaya psibiatriya. St. Petersburg, VMedA, ELBI-SPb, 2001.* [in Russian]
4. Грицкевич ВЛ. *С факелом Питоократа: Из истории белорусской медицины. Минск: Наука и техника, 1987.* / Gritskevich V.P. *S fakelom Gipokrata: Iz istorii belorusskoi meditsiny. Minsk: Nauka i tekhnika, 1987.* [in Russian]
5. Дукорский В.В., Дукорская ОЛ. *Первый психиатр Великого княжества Литовского. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2016; 7 (4): 579–86.* / Dukorskiy V.V., Dukorskaya O.L. *Perviy psibiatr Velikogo knyazbestva Litovskogo. Psibiatriya, psiboterapiya i klinicheskaya psibologiya. 2016; 7 (4): 579–86.* [in Russian]
6. Дукорский В.В., Дукорская ОЛ. *Первый белорусский психиатр. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2017; 8 (2): 273–82.* / Dukorskiy V.V., Dukorskaya O.L. *Perviy belorusskiy psibiatr. Psibiatriya, psiboterapiya i klinicheskaya psibologiya. 2017; 8 (2): 273–82.* [in Russian]
7. Шуркус ИИ. *Развитие психиатрии в Литве. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Каунас, 1960.* / Sburkus I.I. *Razvitie psibiatrii v Litve. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kaunas, 1960.* [in Russian]
8. Шуркус ИИ. *История психиатрической науки в Литве. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Каунас, 1969.* / Sburkus I.I. *Istoriya psibiatricheskoy nauki v Litve. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kaunas, 1969.* [in Russian]
9. Bisio S.L. *Odpowiedz Stefana Bisio filozofii i medycyny doktora dana przyjacelowi filozofowi na pytania wzgledem melancholii, manii i koltuna. Warszawa, 1772.*
10. Bisio D. *Il medico del Re di Polonia (1a puntata).* http://www.loscagnofresonara.it/index.php?option=com_remository&Itemid=150&func=startdown&id=46
11. Bisio D. *Il medico del Re di Polonia (2a puntata).* http://www.loscagnofresonara.it/index.php?option=com_remository&Itemid=150&func=startdown&id=40
12. Ramonait M. *The Career of the Doctor of Medicine and Philosophy Stefano Lorenzo Bisio in the Grand Duchy of Lithuania.* *Lituan Hist Studie.* 2017; 21: 31–59.
13. Эльяшевич Е.Г., Попов М.А. *Краткая история медицины Беларуси. Лекции. Минск: БГМУ, 2011.* / El'iashevich E.G., Popov M.A. *Kratkaia istoriia meditsiny Belarusi. Lektzii. Minsk: BGMU, 2011.* [in Russian]
14. Каннабих Ю.В. *История психиатрии. Минск: Харвест, 2002.* / Kannabikh Ju.V. *Istoriia psikhiiatrii. Minsk: Kharvest, 2002.* [in Russian]

Сведения об авторе

Дукорский Владимир Владимирович – канд. мед. наук, государственный медицинский судебный эксперт-психиатр Управления Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Могилевской области. E-mail: dukar84@yandex.by



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

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



Бенджамин Раш – автор первых
американских трудов в области
психиатрии



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 клинико-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 лизинприла 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 оральная контрацептив Белара®, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормегестона ацетата.



Кардионат®

Кардиология

Компания: STADA CIS

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



Мидиана®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Мидиана® – комбинированный низкодозированный оральная 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 архивах 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.

