



№1 | том 20 | 2018

журнал имени

П.Б.ГАННУШКИНА

психиатрия и психофармакотерапия





«Consilium Medicum»

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



«Справочник Поликлинического Врача»

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



«Системные гипертензии»

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



«Кардиогазета»

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



«Кардиосоматика»

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



«Участковый Терапевт»

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



Хирургия – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год.
- тираж 20 000 экз.



Педиатрия – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 4 номера в год.
- гл. редактор И.Н.Захарова
- тираж 5 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



Болезни органов дыхания – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



Гастроэнтерология – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.



Дерматология – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 4 номера в год.
- тираж 15 000 экз.



Неврология и Ревматология – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.

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



«Гинекология»

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



«Современная Онкология»

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



«Психиатрия и психофармакотерапия»

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



«Психические расстройства в общей медицине»

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



«Дневник психиатра»

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



«Женская Консультация»

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



«Справочник провизора»

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



«Первостольник» (газета)

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



«ЖКТ»

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



Dental Tribune
Стоматологическая газета (лицензионный проект)

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



«Участковый Педиатр»

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



«Газета Невролога»

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

ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

PSIHIATRIJA I PSINOFARMAKOTERAPIJA – PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOTHERAPY



Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б.Ганнушкина – рецензируемый научно-практический журнал для профессионалов в области здравоохранения.

Основан в 1999 году П.В.Морозовым
Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б.Ганнушкина индексируется в следующих электронных поисковых системах/базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Google Scholar

Том 20, №1, 2018 / Vol.20, No. 1, 2018



Журнал имени П.Б.Ганнушкина
Gannushkin Journal

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

Международный совет International council

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

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

ММА «МедиаМедика»/ММА «MediaMedica»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Директор

Т.Л.Скоробогат

Директор по рекламе

Н.М.Сурова

Менеджер по рекламе

Н.А.Зуева (nelly@con-med.ru)

Работа с подписчиками

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

Объединённая редакция/Ob'edinyonnaya redaktسيا

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

Медицинский директор

Б.А.Филимонов

Исполнительный директор

Э.А.Батова

Арт-директор

Э.А.Шадзевский

Дизайнер

Д.А.Антонова

Адрес издателя: 117071, Москва, Ленинский пр-т, 16
Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электровзаводская, 21

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

Общий тираж 30 тыс. экз.
Учредитель ЗАО «Медицинские издания».
Издание распространяется бесплатно.
Каталог «Пресса России» 29575.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2018 г.

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЩАЯ ПСИХОПАТОЛОГИЯ Вариативность клинических проявлений психических и поведенческих расстройств (значение для диагностики и систематики) В.И.Крылов	GENERAL PSYCHOPATHOLOGY Variability of clinical manifestations of mental and behavioral disorders (meaning for diagnosis and systematic) V.I.Krylov	4
В ФОКУСЕ Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: диссоциированная постприступная депрессия с негативной аффективностью. Часть III Е.Ю.Антохин, В.Г.Будза, Е.М.Крюкова, Р.И.Паляева	IN FOCUS Psychopathology of depressions at the post-phase stage of the first episode of schizophrenia: dissociated post-attack depression with negative affectivity. Part III E.Yu.Antokhin, V.G.Budza, E.M.Kryukova, R.I.Palyaeva	7
ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ Перспективы достижения ремиссии у пациентов с депрессией (по материалам 30-го конгресса ECNP, 2–5 сентября 2017 г., Париж) М.П.Марачев	RESEARCHER – TO THE PRACTICE The depressed patient's perspective in achieving remission (Materials of the 30th ECNP congress, 2–5 September 2017, Paris) M.P.Marachev	16
Терапия аутистических расстройств препаратом Тералиджен® (алимемазин) в детской практике в амбулаторных условиях Н.В.Алешина	Therapy of autistic disorders with drug Teraligen® (alimemazine) in children's practice on an outpatient basis N.V.Aleshina	23
Антидепрессивная терапия и социальное функционирование: выбор антидепрессанта для водителей Н.Н.Петрова, А.В.Маркин	Antidepressive therapy and social functioning: choosing antidepressant for drivers N.N.Petrova, A.V.Markin	27
Ранняя диагностика первых психотических проявлений О.С.Белугина	Early detection of psychosis O.S.Belugina	32
Велаксин® в капсулах: представление новой пролонгированной формы и обзор новейших данных об эффективности и безопасности. Часть II Р.А.Беккер, Ю.В.Быков	Velaxin® in capsules: A presentation of a new prolonged release form and a review of the latest data on the efficacy and tolerability of venlafaxine. Part II R.A.Bekker, Yu.V.Bykov	36
АКАДЕМИЯ ВПА-СЕРВЬЕ Психическое здоровье переселенцев – вызов для психиатрии XXI века (обзор материалов 25-го Европейского психиатрического конгресса) И.А.Франкова	WPA-SERVIER ACADEMY Refugee mental health – the psychiatric challenge of the 21st century (25th European Congress of Psychiatry materials review) I.A.Frankova	44
ОТКРЫТАЯ ТРИБУНА Поддерживающая антипсихотическая терапия в ремиссии: перевешивают ли риски преимущества? А.В.Павличенко	ON OPEN TRIBUNE Maintenance antipsychotic treatment in remission: do the risks outweigh the benefits? A.V.Pavlichenko	51

Вариативность клинических проявлений психических и поведенческих расстройств (значение для диагностики и систематики)

В.И.Крылов✉

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

В статье рассматриваются вопросы количественной и качественной, симптоматической и синдромальной вариативности психопатологической симптоматики. Обсуждается значение диапазона вариативности для диагностики психических и поведенческих расстройств.

Ключевые слова: диапазон вариативности, симптоматическая и синдромальная вариативность, количественная и качественная вариативность.

Для цитирования: Крылов В.И. Вариативность клинических проявлений психических и поведенческих расстройств (значение для диагностики и систематики). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (1): 4–6.

Variability of clinical manifestations of mental and behavioral disorders (meaning for diagnosis and systematic)

V.I.Krylov✉

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

In the article considering the questions of quantitative and qualitative, symptomatic, syndromic and nosological variability of psychopathological symptoms. Range value of variability mental and behavioral disorders is discussed.

Key words: range of variability, symptomatic and syndromic variability, quantitative and qualitative variability.

For citation: Krylov V.I. Variability of clinical manifestations of mental and behavioral disorders (meaning for diagnosis and systematic). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (1): 4–6.

Изменение диагностических принципов и традиционных классификационных схем, достижения в области изучения биологических основ психических и поведенческих расстройств делают актуальным рассмотрение не только прикладных, но и теоретических аспектов клинической психопатологии. Дальнейший прогресс в области изучения природы психических заболеваний невозможен без развития общей психопатологии – изучения об общих закономерностях. Непременным условием проведения исследований, направленных на изучение генетических, нейрохимических, нейрофизиологических маркеров психических расстройств является формирование гомогенных групп сравнения.

Трудности квалификации психического состояния, дифференциальной диагностики, выбора оптимальной лечебной тактики часто связаны с вариативностью клинических проявлений большинства психических и поведенческих расстройств. В настоящей публикации освещается проблема вариативности клинической картины психических и поведенческих расстройств.

В рамках традиционного подхода психопатологический синдром рассматривается в качестве патологической системы с иерархической структурой. Как известно, под системой понимается «соединение элементов, которое приводит к возникновению свойств, не присущих элементам в их разобщенности». Постулат об иерархической структуре синдрома предполагает признание неравнозначности составляющих его элементов – симптомов. Клинический анализ направлен на выделение синдромообразующих элементов синдрома (облигатных) симптомов и вторичных (факультативных и дополнительных) симптомов.

Теоретическую основу альтернативной модели составляет вероятностный принцип, предполагающий равнозначность и независимость компонентов синдрома. Вероятностный принцип реализуется в выделении дискретного набора симптомов. В структуре синдрома допускаются различные комбинации симптомов, при этом все компоненты синдрома признаются равнозначными.

Категориальная диагностика может базироваться на монотетическом либо политетическом принципах. При монотетической категоризации для постановки диагноза необходимо наличие всех основных признаков болезни. Диагностический алгоритм, основанный на монотетическом принципе категоризации, исключает вариативность основных симптомов и признаков болезни.

При политетической категоризации необходимым и достаточным условием диагностики является наличие определенного числа признаков и симптомов с учетом возможной вариативности клинической картины болезни. На наш взгляд, достоверность диагностики может обеспечиваться выделением группы облигатных для данной диагностической категории признаков только на основе монотетического подхода. Перечень факультативных для определенной диагностической категории признаков может быть составлен уже на основе политетического принципа.

Положение о вариативности клинических проявлений психических расстройств наиболее отчетливо реализуется в рамках размерной модели диагностики. Размерный подход предполагает различную степень выраженности относительно автономных составляющих психического статуса – измерений. Принцип вариативности психопатологической симптоматики лежит в основе диагностического подхода в двух основных современных классификациях психических расстройств – Международной классификации болезней 10-го пересмотра и DSM-5. Понятие вариативности (от лат. variation – изменение) предполагает видоизменение второстепенных ча-

стей системы при сохранении основных сущностных элементов. В зависимости от степени клинической значимости симптомы и признаки болезни в Международной классификации болезней 10-го пересмотра разделены на две группы: 1-ю составляют обязательные для диагностики данного расстройства признаки (симптом должен быть в наличии), 2-ю – факультативные (симптома может не быть).

Вариативность психопатологической симптоматики может проявляться в количественных и качественных различиях, реализоваться в статике и динамике, на симптоматическом и синдромальном уровнях.

Количественная вариативность на симптоматическом уровне реализуется в различной степени выраженности одного и того же признака болезни. Проявлением количественной вариативности, основанной на степени выраженности одного из признаков, являются симптоматические ряды первого типа от гипестезии к анестезии, от гипобулии к абулии. Другими примерами количественной вариативности являются признаки симптоматического ряда, отражающие нарушение устойчивости эмоций (эмоциональная слабость – эмоциональная лабильность – слабодушие) либо свидетельствующие о дефицитности эмоций (сужение эмоционального резонанса – эмоциональная нивелировка – эмоциональное уплощение – эмоциональное обеднение – эмоциональная тупость).

Проявлением качественной вариативности на симптоматическом уровне является наличие, отсутствие либо видоизменение отдельных факультативных признаков симптома. Примером качественной вариативности являются симптоматические ряды второго типа (расстройства гипертимного ряда – благодушие – эйфория – гипертимия – мория). Общим объединяющим признаком симптомов гипертимного ряда является наличие необоснованно болезненно приподнятого настроения. Синдромальная и нозологическая принадлежность нарушений определяет качественное своеобразие симптоматики. Выраженный подъем настроения при благодушии отсутствует. Преобладает чувство довольства, удовлетворенности с оттенком беспечности: «Все хорошо, ничего менять не надо». Обращает на себя внимание отсутствие отрицательных эмоциональных реакций на реальные жизненные проблемы и неурядицы.

Под эйфорией понимают состояние «пассивной радости», довольства, беспечности, расслабленности. Отсутствие ускорения темпа мышления и двигательной активности отличают благодушие и эйфорию от гипертимии. Благодушие и эйфория наблюдаются в структуре различной степени выраженности психоорганического синдрома.

Для гипертимии – основного компонента маниакального синдрома – характерно «лучезарное», «солнечное», радостное настроение, сопровождающееся переоценкой собственных возможностей, ускорением темпа мышления, двигательным возбуждением.

При мории болезненно приподнятое настроение наблюдается на фоне выраженного интеллектуального снижения, достигающего степени деменции с грубыми личностными изменениями и полным отсутствием критики к своему состоянию. Следствием этого является дурашливость поведения, циничный юмор.

Еще одним примером количественной и качественной вариативности симптоматики могут служить изменения в ритуальном поведении больных с навязчивостями. Ритуальное поведение больных с Obsessive-compulsive disorder с Obsessive-compulsive disorder с Obsessive-compulsive disorder отнюдь не всегда носит неизменный, постоянный характер. Достаточно часто ритуальные действия не имеют жесткой конструкции. Клиническая практика свидетельствует о том, что многие больные допускают различные отклонения от первоначального стереотипа действий. Объем вы-

полняемых защитных действий может варьировать в достаточно широком диапазоне. Сокращение объема выполняемых действий достигается за счет частичного или полного отказа от исполнения защитных движений, пропуска или сокращения числа произносимых звуков, слов, фраз (количественная вариативность). При сокращении объема ритуальных действий больные в первую очередь отказываются от выполнения действий и движений, заметных для окружающих. Реже сокращение и видоизменение касается ментальных ритуалов. При утяжелении состояния больные, напротив, расширяют объем выполняемых защитных действий и произносимых слов и фраз. Проявлением утяжеления состояния является усложнение структуры ритуала либо формирование так называемых ритуалов второго и третьего порядка (качественная вариативность).

На синдромальном уровне проявлением количественной вариативности является редуцированность либо, напротив, акцентированность отдельных факультативных компонентов синдрома – редуцированные либо дисгармоничные варианты депрессии.

Проявлением качественной вариативности на синдромальном уровне является формирование особых вариантов психопатологических синдромов, при которых на первый план в клинической картине выходят дополнительные факультативные симптомы, маскирующие основные симптомы (псевдодементная маска депрессии, делинквентная маска депрессии, когнитивные панические атаки).

Нозологическая специфика психопатологической симптоматики всегда находит отражение в качественном видоизменении симптомов и синдромов. Возникает вопрос, как квалифицировать психический феномен при отсутствии хотя бы одного из признаков, относимых к обязательным характеристикам симптома? Обоснованно ли отнесение к эссенциальным сенестопатиям телесных ощущений, лишенных субъективно тягостного характера?

Примером качественного видоизменения облигатных характеристик симптома являются особенности переживания телесных ощущений, связанных с рвотным поведением, у больных шизофренией. После окончания рвоты пациенты отмечают появление «особого чувства очищения желудка», «необычайной легкости, истомы во всем теле», заявляют, что испытывают «удовольствие», «эйфорию», «блаженство» [1]. Неопределенный характер ощущений, их субъективная новизна, трудности вербализации являются основанием для квалификации телесных ощущений в качестве эссенциальных сенестопатий. Как известно, классическое определение предполагает неприятный, мучительный характер ощущений в качестве одного из сущностных признаков эссенциальных сенестопатий. В данном случае телесные ощущения не только не переживаются как субъективно тягостные, но и сопровождаются позитивно окрашенными эмоциями. Видоизменение облигатного признака симптома определяется нозологической принадлежностью состояния, в структуре которого наблюдается данный симптом.

Вариативность психопатологической симптоматики, с одной стороны, является следствием различной степени генерализации болезненного процесса, с другой стороны, определяется влиянием различных внутренних и внешних патопластических факторов. «Клинические проявления всегда результат взаимодействия нозоспецифического и индивидуально-вариативного, что обуславливает закономерность, необходимость возникновения клинического патоморфоза любой формы» [2].

Концепция А.В.Снежневского общепатологического и нозологического стереотипа развития болезни отражает общие вероятностные закономерности течения психических расстройств [3]. Данная концепция определяет общие

закономерности смены синдромов при прогрессивном и регрессивном течении, а также предельный уровень нарушения психической деятельности для отдельных групп заболеваний. Наблюдаемые в клинической практике отклонения от общих тенденций течения психических заболеваний не означают ошибочность концепции. Вариативность динамики и исходов психических расстройств определяется суммарным влиянием множества эндогенных и экзогенных факторов. Фиксируемые отклонения от общей тенденции свидетельствуют об относительности прогностического значения клинических предикторов течения и исхода.

Диапазон вариативности симптоматики уменьшается по мере нарастания тяжести нарушений. Иллюстрацией данного положения является изменение клинической картины по мере нарастания выраженности интеллектуально-мнестических расстройств. Клинические проявления синдрома тотальной деменции в сравнении с клинической картиной астенического и эксплозивного вариантов психоорганического синдрома менее вариабельны.

Другой иллюстрацией данного положения может служить изменение клинической картины параноидного синдрома при остром чувственном бреде. Изменчивые, вариабельные не только по психопатологической структуре, но и по содержанию ложные узнавания сменяются однотипным по фабуле антагонистическим бредом противоборства сил добра и зла. Обращает на себя внимание вариабельность содержания ложных узнаваний при однотипности фабулы антагонистического бреда у разных больных.

Диагностический алгоритм должен обеспечивать однозначную квалификацию выявленных нарушений с «по-

пыткой установления взаимосвязи с вызвавшей расстройством причиной». Разрабатываемые стандарты диагностики психических и поведенческих расстройств должны определять допустимый диапазон вариативности клинических проявлений болезни.

Внесение поправок в существующие классификационные схемы и алгоритмы диагностики приводит к изменению представлений о диапазоне вариативности клинических проявлений психических расстройств. Следствием отказа от иерархического принципа диагностики является видоизменение представлений о диапазоне вариативности клинических проявлений расстройств аффективного и шизофренического спектра. Современные подходы к диагностике допускают возможность развития при рекуррентной депрессии и биполярном аффективном расстройстве параноидной и галлюцинаторной симптоматики, гетерономной по отношению к доминирующему аффекту.

Литература/References

1. Крылов В.И. *Навязчивые состояния: тревожно-фобические и обсессивно-компульсивные расстройства*. Ростов н/Д, 2016. / Krylov V.I. *Naviazchivnye sostoiianiia: trevozhno-fobicheskie i obsessivno-kompulsivnye rasstroistva*. Rostov n/D, 2016. [in Russian]
2. Давиденков С.Н. *Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы*. Л., 1934. / Davidenkov S.N. *Problema polimorfizma nasledstvennykh boleznei nervnoi sistemy*. L., 1934. [in Russian]
3. *Руководство по психиатрии*. Под ред. А.В.Снежневского. Т. 1. М., 1988; с. 80–8. / *Rukovodstvo po psikiatrii*. Pod red. A.V.Snezhevskogo. T. 1. M., 1988; s. 80–8. [in Russian]

Сведения об авторе

Крылов Владимир Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: krylov2056@yandex.ru

Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: диссоциированная постприступная депрессия с негативной аффективностью. Часть III

Е.Ю.Антохин¹, В.Г.Будза¹, Е.М.Крюкова², Р.И.Паляева¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6;

²ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница №1». 460006, Россия, Оренбург, ул. Цвиллинга, д. 5

✉ antioh73@yandex.ru

Третья часть исследования представляет клиническое описание диссоциированной постприступной депрессии (ДПД) у больных с первым эпизодом шизофрении с признаками негативной аффективности: ангедонического, дисфорического и дистимно-апатического вариантов. Общей характеристикой ДПД с признаками негативной аффективности являлась их меньшая тяжесть в отличие от ДПД с позитивной аффективностью, ограниченная циклотимическим уровнем, а также большая связь с триггерными факторами и преимущественное развитие в период достижения ремиссии шизофренического процесса, что позволяет их соотнести с понятием «постшизофреническая депрессия». У всех пациентов в структуре психотического приступа наблюдалась депрессия в сочетании с продуктивными симптомами психоза. Феноменология представленных вариантов ДПД иллюстрирована историями болезни конкретных пациентов.

Ключевые слова: первый эпизод шизофрении, постприступная депрессия, постшизофреническая депрессия.

Для цитирования: Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Паляева Р.И. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: диссоциированная постприступная депрессия с негативной аффективностью. Часть III. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (1): 7–15.

Psychopathology of depressions at the post-phase stage of the first episode of schizophrenia: dissociated post-attack depression with negative affectivity. Part III

E.Yu.Antokhin¹, V.G.Budza¹, E.M.Kryukova², R.I.Palyaeva¹

¹Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 460000, Russian Federation, Orenburg, ul. Sovetskaia, d. 6;

²Orenburg Regional Clinical Psychiatric Hospital №1. 460006, Russian Federation, Orenburg, ul. Tsvillinga, d. 5

✉ antioh73@yandex.ru

The third part of the study presents a clinical description of dissociated post-attack depression (DPAD) in patients with the first episode of schizophrenia with signs of negative affectivity: anhedonic, dysphoric and distimno-apathic varieties. The general characteristic of DPAD with signs of negative affectivity was their lower severity, unlike DPAD with positive affectivity, limited by the cyclothymic level, as well as a greater connection with trigger factors and preferential development during the remission of the schizophrenic process, which allows them to be correlated with the concept of "post-schizophrenic depression". All patients in the structure of the psychotic episode experienced depression combined with productive symptoms of psychosis. The phenomenology of the presented variants of DPAD is illustrated by case histories of specific patients.

Key words: the first episode of schizophrenia, post-attack depression, post-schizophrenic depression.

For citation: Antokhin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E.M., Palyaeva R.I. Psychopathology of depressions at the post-phase stage of the first episode of schizophrenia: dissociated post-attack depression with negative affectivity. Part III. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (1): 7–15.

Как мы уже указывали в предыдущих сообщениях [1, 2], с учетом ведущего аффекта, в том числе признаков позитивной и негативной симптоматики аффективного состояния по А.Б.Смулевичу [3], а также наличия разной сопутствующей аффекту симптоматики нами были установлены следующие депрессивные синдромы диссоциированной постприступной депрессии (ДПД) при первом эпизоде шизофрении:

- а) с признаками позитивной аффективности – тревожный, сензитивно-психастенический, деперсонализационно-ипохондрический, тоскливо-анергический;
- б) с признаками негативной аффективности – ангедонический, дистимно-апатический, дисфорический;
- в) формирующиеся за счет психопатологических проявлений неаффективного регистра – обсессивно-руминативный, агорафобоподобный, паранойяльно-символический.

Из 245 обследованных больных шизофренией с постприступной депрессией ДПД с признаками негативной аффективности диагностирована у 72 (29,4%) пациентов – 27 мужчин и 45 женщин (см. таблицу).

Перейдем к клиническому описанию выделенных нами синдромов/вариантов ДПД с признаками негативной аффективности: ангедонический, дистимно-апатический, дисфорический.

Ангедонический вариант ДПД

Ангедонический вариант ДПД диагностирован у 29 пациентов – 11 мужчин и 18 женщин. Основным симптомом при данном варианте депрессии являлась ангедония, которая по мере становления ремиссии в рамках шизофреники выходила на ведущие позиции в проявлении процессуального заболевания. В современных исследованиях ангедонии, являющейся, по мнению многих авторов, осевым

Клинические разновидности ДПД у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом			
Синдром	Абсолютное число больных	Соотношение по полу	
		мужчины	женщины
Синдромы с признаками негативной аффективности			
Ангедонический	29	11	18
Дистимно-апатический	22	9	13
Дисфорический	21	7	14
Всего	72	27	45



симптомом депрессии, уделяется довольно много внимания. Более того, по мнению В.И.Крылова [4], «в современной психиатрической литературе ангедония рассматривается в качестве самостоятельного психопатологического феномена, отражающего разную степень дефицитарности восприятия и переживания положительных эмоций», что с нашей точки зрения в определенной степени расширяет толкование данного термина. В клинических проявлениях депрессии, развившейся на этапе достижения ремиссии в первом эпизоде шизофрении, ангедония проявлялась прежде всего неспособностью пациентов получать удовольствие/удовольствие от повседневной деятельности. При этом отсутствовали какие-либо значительные переживания данного приобретенного нового чувства, а также активность в его преодолении. Констатация «потери удовольствия» от не только повседневных видов деятельности, но и от занятий, которые раньше приносили основное удовольствие, сопровождалась нередко парадоксальным эмоциональным переживанием с отрицательно-депрессивным компонентом. Больные отмечали снижение положительных эмоций от приема пищи, и в тоже время могло присутствовать неуправляемое желание постоянного нахождения любой еды во рту, необязательно приятной на вкус. К примеру, один из пациентов, начав употреблять с целью бросить курить антиникотиновую жвачку, стал постоянно ощущать потребность в ней, которую не мог объяснить, даже ночью. В рамках проявлений социальной ангедонии часто отмечалась формальная констатация снижения/отсутствия положительных эмоций от общения с близкими, но переживалась, составляя «ядро» ангедонической депрессии, невозможность испытывать удовольствие от «общения с самим собой» с формирующимся «самонепониманием». В меньшей степени наблюдались проявления интеллектуально-эстетической ангедонии, которая характеризуется утратой привлекательности ранее любимых видов искусства, хобби и увлечений, снижением способности воспринимать юмор, соответственно, эмоцио-

нально реагировать на радостные известия, события [5]. Наблюдалась выраженная реакция обиды на попытку, особенно близких, вовлечь в общение, которая, однако, оставалась неотреагированной (пациенты делились данными переживаниями ретроспективно в процессе общения с психологом), а интровертировалась, усиливая депрессивные переживания собственной несостоятельности, подтверждая формирующуюся, в большей части случаев сверхценную, аутодеструктивную самостигматизацию. Описанные проявления ангедонической ДПД формировали на этапе ремиссии нередко новую эмоционально-личностную составляющую у пациента, что позволяет говорить о привнесенной шизофреническим процессом конституциональной ангедонии. Анализируя анамнез данной группы пациентов, можно отметить у них в преморбиде отдельные сензитивные или шизоидные черты. Чаше заболевание дебютировало невротоподобными симптомами с нередкой психогенной их провокацией и развитием в приступе тяжелого депрессивно-параноидного синдрома с незавершенной клиникой синдрома Кандинского-Клерамбо. Особенностью в данном случае явилось и то, что психотический приступ довольно быстро обрывался активной антипсихотической терапией, которая проводилась и с учетом высокой суицидальной активности пациентов. Острота приступа и его тяжесть обуславливали назначение терапии из группы классических нейролептиков с высокой инцизивностью, механизм действия которых реализуется через полную блокаду подавляющего числа D₂-рецепторов, что в свою очередь может быть «почвой» для развития в дальнейшем ангедонии [6]. Однако, несмотря на последующий перевод лечения на атипичные нейролептики, уже на этапе становления ремиссии пациенты сообщали о симптомах начинающейся ангедонии, не подкрепленных субъективной значимостью переживания. Развитием постшизофренической депрессии в ремиссии приводило в некоторых случаях и несоблюдение режима приема препаратов в силу как объективных причин (финансовые проблемы, не всегда имеющийся в аптеке препарат), так и низкой комплаентности пациентов и членов их семьи, в том числе вследствие формирующегося апатического по природе снижения пациента и отрицания либо недооценки тяжести болезни родителями с их попытками психологизировать болезненное состояние «переутомлением», «перегрузкой» в работе, учебе и т.п.

Более низкую интенсивность проявлений депрессии в сравнении с ДПД при позитивной аффективности отражает расположение синдромального профиля по данным шкалы SCL-90 R ниже общего профиля ДПД (рис. 1).

При этом профили имеют равные показатели индекса выраженности симптомов (GSI – 1,3 балла) за счет большей интенсивности дополнительных симптомов шкалы SCL-90 профиля ангедонической ДПД, отражающий витальность нарушений: плохой аппетит либо переедание, нарушения сна с трудностями засыпания либо бессонницы по утрам и беспокойным и тревожным сном, а также чувством вины. Эти симптомы в сочетании с симптомами, входящими в шкалу депрессии в данном опроснике (1,5 балла), а именно: потеря сексуального удовольствия, отсутствие интереса к чему бы то ни было, ощущение, что

будущее безнадежно, как раз и отражают синдромально ангедоническую депрессию.

Приводим историю болезни пациентки с ангедоническим вариантом ДПД

Пациентка Б-ва, 25 лет

Анамнез

Поступает впервые. Наследственность психопатологически не отягощена, но имеются указания на то, что младший брат отца злоупотреблял алкоголем, «был нелюдом», покончил жизнь самоубийством в возрасте 27 лет. Пациентка – младшая из двух детей. Раннее развитие в соответствии с возрастом. В школу пошла с 6 лет, первые 4 класса закончила в Узбекистане, училась хорошо, затем с родителями переехала в Россию, закончила 9 классов сельской школы Самарской области. В школе была малообщительной, исполнительской. Имела трех подруг, с одной из которых пела в церковном хоре. Особо верующей себя не считала, нравились обстановка церкви, звучание пения в храме, религиозных обрядов также не соблюдала. Была чувствительна к замечаниям в свой адрес вплоть до патохарактерологических реакций с аффективным депрессивным акцентом: так, в 16-летнем возрасте после негативного высказывания одноклассницы о ее школьной форме около 2 нед была замкнутой, не ходила в школу, пока родители не купили другую форму. С родителями отношения были теплыми, особенно была опекаема отцом. С матерью отношения были менее доверительными, но отмечала, что она ее также «баловала как младшую дочь». Со старшим братом (разница в 10 лет) теплых отношений не было, он сразу после окончания школы поступил в летное училище и затем работал на Дальнем Востоке, редко навещая родителей. После школы закончила техникум, получила специальность бухгалтера, затем около 1 года работала по специальности в частной фирме, уволилась по собственному желанию, заочно в самарском университете получила высшее образование экономиста. С 2009 г. не работает. В последние 3 года из-за отсутствия работы в селе мать переехала на работу в Оренбург, живет у старшей сестры, отец остался жить в селе из-за имеющегося подсобного хозяйства. Пациентка периодически живет то с отцом в Самарской области, то с матерью.

С начала весны 2009 г. после конфликта с одной из сотрудниц на работе (якобы та отказалась выполнять работу по отчетности, из-за чего начальство перепоручило ее обследуемой) пациентка заметила изменение отношения со стороны других коллег по работе, а также непосредственного начальника. Ей стало казаться, что сотрудники сократили время общения с ней, в присутствии ее замолкали, при этом якобы смотрели с укором и молча расходились по своим местам. Со временем решила, что все хотят ее увольнения и написала заявление на увольнение по собственному желанию. После переезда к матери, которая на тот момент уже жила и работала в Оренбурге, в первый же день рассказала ей о причине увольнения. Мать была недовольна этим поступком и обвинила ее в недалекости. С этого времени у пациентки стали возникать мысли о том, что мать не родная и, возможно, пациентка была «удочерена». Много времени проводила за просмотром фотографий, пыталась анализировать свою жизнь и отношения с отцом и матерью. Находила отсутствие внешнего сходства с родителями. Своими переживаниями ни с кем не делилась. Как-то случайно нашла подростковую фотографию с двоюродным братом, вспомнила, как они много времени проводили вдвоем во время каникул у бабушки и спали в одной комнате. Возникли мысли о возможной сексуальной близости с братом, о которой она могла забыть, сама половой жизнью не жила, каких-либо отношений с мужчинами еще не было. Затем периодически возникало нелепое предположение о возможности сексуальной близости с отцом или матерью. Такое предположение вначале сопровождалось выраженной тревогой, пониманием его нелепости, «чуждости». В этот период возникла упорная бессонница. Среди ночи молча приходила к матери и всю ночь проводила в ее кровати, ничего ей не объясняла. Мать расценивала данное поведение как последствия стресса на работе. Сначала во время нахож-

дения рядом с матерью «чуждые мысли» ослаблялись, затем в одну из ночей почувствовала от прикосновения матери сексуальное возбуждение. На следующий день без каких-либо объяснений собрала вещи и уехала к отцу. Около 2 нед в доме отца чувствовала себя спокойнее. Работала в огороде, что помогало отвлекаться от этих нелепых мыслей. Тем не менее их возникновение считала подтверждением удочерения ее родителями. Спустя 2 нед вновь стала просматривать семейные фотографии, где обратила внимание на частое присутствие рядом с отцом, который ее обнимал. Вновь актуализировались мысли о возможной сексуальной близости с отцом, о которой она могла забыть. Стали нарастать тревожность, подавленность, часто уходила ночевать к близкой подруге, чтобы «не давать отцу повода». Об этих мыслях никому не сообщала. Попытки со стороны родителей (мать приехала к отцу на время) ее активировать стала воспринимать как подтверждение «ужасных мыслей», что еще больше ухудшило настроение. Изменение в настроении и поведении заметили родители. По совету знакомой отца и по настоянию родителей обратилась к психиатру ЦРБ в августе 2010 г. На приеме у врача рассказала о плохом настроении, сообщила ему о возможной его причине, связав с увольнением. По назначению врача принимала флувоксамин в течение 1 мес до 100 мг на ночь, затем до 50 мг/сут. На фоне лечения настроение улучшилось, иногда возникали мысли сексуального характера, несколько «привыкла» к ним, исчез страх о невозможности себя контролировать. На работу не выходила с одобрения родителей, якобы во избежание дополнительного стресса. С декабря 2010 г. прием флувоксамин прекратила, чувствовала себя здоровой. Была довольно избирательна в общении, контактировала только с одной подругой. Периодически жила то у матери, то у отца, помогала по хозяйству, иногда читала художественные романы. В марте 2011 г. поехала в Оренбург на свадьбу к родственникам. Во время свадьбы узнала, что многие ее сверстницы уже замужем, здесь же встретила двоюродного брата, и после встречи с ним вновь усилились мысли об инцестной сексуальной связи. С этого момента поняла, что «живет неправильно». В течение 1 нед была дома одна (мать уехала в командировку). Воспользовавшись отсутствием матери, порвала все свои фотографии, собрала и вынесла в пакетах на улицу свою одежду, чтобы ею пользовались «бомжи». После приезда матери своих поступков ей не объясняла, просила в дальнейшем не уезжать. Весь следующий день сидела дома, ни с кем не общалась, затем среди ночи взяла ремень и попыталась повеситься на люстре, которая не выдержала тяжести тела. Была по скорой помощи доставлена в травматологическое отделение, где после осмотра психиатра переведена в отделение психиатрической больницы.

Психический статус при поступлении: легкая астенична, на шею странгуляционная борозда. Беседу поддерживает формально. В процессе ее постоянно смотрит в сторону, переспрашивая даже простые вопросы. При этом нередко, прежде чем ответить, повторяет вопрос: «Какое сегодня число?... Какое сегодня число... Наверное, двадцать первое марта» (Ответ правильный. – Прим. авторов). В месте и собственной личности также ориентирована верно. Периодически гримасничает. Эмоциональные реакции несколько сглажены. Настроение снижено, при вопросе о причинах суицида становится напряженной, тревожной, осматривается. Убедившись, что находится наедине с врачом, доверительно сообщает, что ночью услышала голос, который назвал ее «плохим» словом. На уточняющий вопрос ответила, что само слово не назовет, но оно означает «падшая женщина». Затем стала рассказывать о периодических возникающих мыслях по поводу возможной сексуальной близости с родственниками. При этом предполагает, что близость могла быть несколько раз, но она о ней «не помнит». В подтверждение этого стала говорить о припухлости в области гениталий и частых «влажных выделениях». Просит обследовать ее у гинеколога. Признается, что об этом рассказала впервые врачу. Пытается объяснить свои подозрения тем, что в отличие от сверстниц до настоящего времени не жила половой жизнью, начала встречаться с парнем, но ничего из этого не получалось: «Видимо за распушенность меня бог наказывает». По поводу «голоса» сообщила, что

услышала его впервые: «Был похож на грубый мужской, внутри головы – может быть, отцовский». То, что ни с кем не делилась своими догадками о «не родных» родителях, объяснила тем, что «не хотела им вредить, они всегда хорошо ко мне относились», однако считает, что «уже достаточно доказательств, что я приемная дочь». Главным аргументом считает появление мыслей о сексуальной близости с родителями, особенно с матерью: «Если я так думаю, значит она точно не родная, потому что к родной матери и отцу сексуальных чувств не может возникнуть». В мышлении часто определяется непоследовательность, порой паралогичность суждений и амбивалентность чувств: «Иногда чувствую сильную любовь и тягу к матери в тоже время жуткую ненависть из-за того, что она меня не так строго воспитывала». Также амбивалентность проявляется и в оценке своего здоровья: «Я совершенно здорова, но можно и полечиться», формально соглашается с тем, что «плохие мысли» можно вылечить, замечая при этом, что родители не выбирают. Предъявляет жалобы на снижение сообразительности в последний год, а также на трудности концентрации внимания: «Иногда читаю книгу и не могу сосредоточиться, мысли путаются, как будто не мои». За последний год перестала общаться со своими подругами. Оценивая суицид, считает, что под влиянием описанных переживаний не видела другого выхода – взяла попавшийся на глаза ремень отца и, услышав «голос, приказывающий себя убить», «как робот, набросила его на лостру». Рассказывает о суицидальной попытке без должной эмоциональной экспрессии с выраженными сомнениями его необходимости.

Соматоневрологически без патологии. Гинеколог – virgo, патологии не обнаружено.

Заключение психолога

Выявляется умеренно выраженное снижение продуктивности мыслительной деятельности. На первый план выступают нарушения мотивационно-личностного компонента и целенаправленности в деятельности в виде неустойчивости хода рассуждений, тенденции к разноплановости решений. Кроме этого, отмечаются признаки искажения уровня обобщения с легкостью актуализации латентных признаков, единичные нелогичные ассоциации, нелепые решения. Способность к дифференцировке главного и второстепенного заметно снижена. Нарушения динамического компонента проявляются ослаблением переключаемости мышления с негрубыми проявлениями ригидного схематизма. Мнестическая функция сохранена. Психические процессы обычного темпа, явно выраженных признаков истощаемости не отмечается. Произвольное внимание неустойчивое, объем активного восприятия незначительно сужен. Собственная мотивация достижения не формируется. Эмоциональные проявления невыразительные, мимика однообразная, не всегда соответствуют эмоциональному фону беседы и внешней оценке ее суждений. Критика к своему болезненному состоянию снижена.

С первых дней назначена терапия кветиапином XR с достижением на 3-й день максимальной дозы – 800 мг/сут. В течение 1-й недели чувствовала слабость, головокружение, большую часть времени проводила в постели. Через 1 нед стала активнее, наблюдались улучшение настроения, появление формальной критики к бредовым идеям. Однако сохранялось эпизодическое звучание «голоса», который называл ее «падшей женщиной», что, по мнению пациентки, подтверждало ее возможную интимную связь с отцом и братом. С 15-го дня госпитализации включена в группу психообразования, на которой была преимущественно пассивна, несколько формально отвечала на вопросы, тем не менее было сформировано понимание основных проявлений шизофрении (бред, галлюцинации, негативные симптомы), наличие которых при работе в группе с ведущим признавала у себя. Через 1 мес после начала лечения констатировала исчезновение «голоса», отмечала улучшение настроения, активности. При этом сообщала о появлении апатии и «недостатка эмоций, прежде всего радости», что наблюдалось на дозе кветиапина XR 600 мг/сут. Мать пациентки и сама пациентка настояли на переводе в режим дневного стационара. На этом режиме врача стали посещать нерегулярно, и через 2 нед пациентка была выписана из отделения под амбула-

торное наблюдение. В течение последующего месяца посетила 1 раз врача. На приеме сообщала о том, что препарат в дозе 600 мг/сут принимает ежедневно, жалоб не предъявляла. Отмечались некоторое эмоциональное снижение, формальность и пассивность в поведении. На приеме всегда была с матерью, которая в основном и вела беседу с врачом. В течение последующих 2 мес на прием не являлась. Спустя 2 мес к врачу обратилась мать, которая сообщила, что ее дочь за последние 2 нед стала еще более безучастной, практически перестала выходить из комнаты, говорила о скорой своей смерти. Сообщила, что около 1 мес назад «решили с дочерью» прекратить прием препаратов, так как посчитали, что она выздоровела. После отмены препарата около 1 нед дочь чувствовала себя хорошо, даже отмечалось некоторое повышение активности: помогала по своей инициативе по хозяйству, проявляла интерес к телевизору, чего ранее не наблюдалось. Однако впоследствии состояние значительно ухудшилось, что привело к необходимости обращения к психиатру.

Психический статус

Формально вступает в беседу. Активно жалоб не высказывает. Выглядит несколько отрешенной, погруженной в собственные переживания. Сообщает, что около 1 мес чувствует «безысходность, безрадостность», перестала ощущать вкус даже ранее любимой пищи, «пропали хорошие впечатления» от общения с матерью и отцом. Нарушился сон, появились частые ночные пробуждения, отсутствовало позитивное чувство сна. Эмоциональные и мимические реакции сглажены, речь чаще монотонная со слабыми голосовыми модуляциями. Настроение преимущественно снижено в утренние часы и непосредственно перед сном. Отношение к прежним бредовым переживаниям преимущественно формальное: категорично не исключает возможность инцеста, но в большей степени считает, что «это уже не очень-то и важно». В мышлении проявляются рассуждения на отвлеченные темы, которые довольно быстро истощаются с констатацией «ненужности всего этого». Тем не менее признает возможный факт связи прекращения приема лекарств и развития депрессии: «Я об этом думала, даже маме говорила, но она сказала, что не хватает витаминов».

Диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): шизофрения параноидная; эпизодический ремиттирующий тип течения; перенесла острый депрессивно-параноидный приступ с эпизодическими галлюцинациями; постшизофреническая депрессия.

Диагноз по отечественной классификации [7]: параноидная шизофрения; шубообразный тип течения; депрессивно-параноидный синдром с эпизодическими галлюцинациями; суицидальная попытка по бредовым мотивам; постшизофреническая депрессия.

Обсуждение

В приведенном клиническом примере заболевание возникло у сензитивно-шизоидной личности, по-видимому, с отягощенной психопатологической наследственностью по линии отца. Особенностью данного случая является низкая стрессоустойчивость с тенденцией к аффективным (депрессивным) реакциям патохарактерологического или патологического регистров, а также и довольно длительный период развития параноидного синдрома на догоспитальном этапе, дебютирующий в результате конфликта на работе идеями отношения с депрессивными переживаниями (психогенно спровоцированный дебют). К сожалению, четких объективных сведений о положении дел на работе не имелось, поэтому ретроспективно довольно трудно трактовать данный эпизод как бредовой. В поведении и реакциях пациентки на обстоятельства конфликта присутствуют элементы бредового поведения с подозрением об изменившемся к ней отношении сотрудников: «смотрели с укором», избегали общения. Однако эти обстоятельства в поведении сослуживцев могли быть объяснены и сензитивно-шизоидным преморбидом личности с низкой толерантностью к стрессам. В дальнейшем тема увольнения с работы практически никогда не звучала в переживаниях и в содержании патологической симптоматики, что в большей степени под-

тверждает версию их «реактивности». Склонность к депрессивным переживаниям даже в случае относительно невыраженной психической травмы, с нашей точки зрения, стала как бы «прологом» к развитию в последующем депрессивно-параноидного приступа с бредом чужих родителей, а также сексуальным бредом с его систематизацией, поиском доказательств с умозаключениями, подтверждающих бредовую концепцию, с нарушениями логической структуры мышления и некоторой его вычурностью: «Если я так думаю, значит она (мама) точно не родная» в силу того, что к родной матери и отцу сексуальных чувств не может возникнуть. Еще одной особенностью данного клинического случая является периодическое ослабление бредовой убежденности, связанное со снижением стрессогенности ситуации, и ее актуализация при дополнительных стрессах, которые провоцировали повторные приступы: просмотр фотографий с выводами о возможности сексуальной близости с отцом и братом, общение со сверстницами на свадьбе. Кроме того, на протяжении длительного времени ее переживания проявлялись только подавленностью настроения, и даже при первом осмотре психиатра данное состояние, по-видимому, было оценено как «реактивная депрессия». Терапия флувоксамином привела к ослаблению аффективных расстройств при отсутствии сформировавшегося бредового синдрома, что выразилось ремиссией в течение 3 мес, предшествовавшей затяжному (около 2 лет) приступу с периодическим усилением и ослаблением параноидного синдрома.

Непосредственно перед госпитализацией остро возникает галлюциаторно-параноидный приступ с актуализацией депрессивных переживаний и тяжелой суицидальной попыткой. В данном случае развитие хронического бредового синдрома, скорее всего, сформировало синдром Кандинского–Клерамбо – явление псевдогаллюцинаций, кратковременного отчуждения своих действий («как робот, накинута ремень»). Указание в психическом статусе на отдельные кататоноподобные симптомы – «эхолалия» – по-видимому, является следствием затруднения осмысления вопросов в результате перенесенной гипоксии от удушья. В данном случае тяжелая суицидальная попытка с потерей сознания могла также стать и основным фактором «обрыва» интенсивности психоза. Довольно длительный характер догоспитального этапа с психотическими симптомами (относительно благоприятный вариант течения) можно объяснить активным присутствием в симптоматике тревожно-депрессивного аффекта, а также содержанием мыслей (возможность сексуальной близости с родственниками), которые трактовались самой пациенткой как чуды еи.

Адекватная терапия в стационаре атипичным нейролептиком кветиапином XR привела к быстрой редукции продуктивной и депрессивной симптоматики с переводом больной на внебольничные формы наблюдения. Тем не менее краткосрочность пребывания в стационаре привела к недостаточной комплаентности как пациентки, так и ее матери, что, в конечном счете, сказалось нарушением режима приема препарата и развитием постпсихотической депрессии с преимущественными проявлениями анэдонии в ее симптоматике.

Дистимно-апатический вариант ДПД

Данный вариант ДПД диагностирован у 22 пациентов (9 мужчин и 13 женщин). Уже в преморбиде у большинства пациентов можно отметить склонность к «угрюмой серьезности», характерной, по мнению К.Леонгарда [8], для личностей с дистимическим темпераментом, что проявлялось особенно ярко дистимной личностью в подростковый период. Их увлечения носили чаще уединенный характер, нередко в пубертате, проявляясь сверхценным интересом к чтению религиозной литературы, но не достигающим «метафизической интоксикации». В то же время часть пациентов чрезмерно увлекалась эзотерическими псевдофилософскими направлениями, информацией о которых часами (более 7–9 ч в сутки, преимущественно ночью) искали в сети Интернет, и в этом случае можно го-

ворить о так называемой интернет-интоксикации. Природная депрессивность проявлялась замедленностью мышления и действий, а также принятием решений. Поэтому, несмотря на вполне достаточный для комфортной адаптации интеллект в детстве и отрочестве, такие пациенты не отличались высокой успеваемостью в школе. В то же время «угрюмая серьезность» сглаживала этот недостаток, поскольку среди учителей дистимные личности в силу спокойного и уравновешенного поведения считались предсказуемыми и послушными учениками – «среднячками».

Большая часть шизофренического дебюта характеризовалась острым параноидным приступом с нестойкими депрессивными интерпретациями происходящего, которые по мере развертывания психоза нивелировались. Параноидный приступ в большинстве случаев хорошо купировался инцизивной фармакотерапией, формировался быстрый выход из приступа. В то же время уже на этапе выхода из параноидного психоза можно было отметить проявления апатического компонента, не свойственного личности до болезни, если некоторую пассивность в решениях и поведении до заболевания можно было соотнести с дистимическим темпераментом, то появление указанных признаков негативной симптоматики явно было следствием перенесенного психоза. Это проявлялось как в субъективных переживаниях пациентов (поскольку речь идет о первом приступе шизофрении, то постприступная личность обладала относительной критичностью по выходу из психоза), так и в объективных показателях. Пациенты по мере купирования параноидного синдрома отмечали нарастание безразличия к происходящим событиям, как в прошлой жизни, так и в настоящем, а также к своему будущему. Несмотря на некоторую пассивную декларативность возможностей восстановления прежних социальных связей с друзьями и коллегами, практически никаких действий в этом направлении не наблюдалось даже при активной поддержке друзей и близких пациента. В этих случаях во время встреч с прежними друзьями отмечалось отсутствие активности и формализм в общении с преобладающей «соглашательской» позицией. Тем не менее после купирования психоза указанные аффективные проявления отличались нестойкостью и постепенно нивелировались на фоне перехода к поддерживающей терапии, преимущественно атипичными нейролептиками с формированием ремиссии и переводом на амбулаторное наблюдение. Несмотря на удовлетворительный комплаенс к фармакотерапии, что в определенной мере можно было соотнести с пассивной подчиняемостью пациентов при контроле за приемом лекарств членами семьи, в течение полугода после выписки в жалобах пациентов все чаще проявлялись дистимические переживания. В большей степени они соотносились с трудностям адаптации даже к прежним социальным условиям, но с опытом приспособления на фоне перенесенной болезни. Пациенты сообщали о появлении «чрезмерно затратных усилий» даже при межличностном взаимодействии дома с близкими и несколько больших – при возвращении в профессиональную среду, на прежнее место работы либо учебы. Они сравнивали качество общения в доболезненный период и в «новых условиях» после выписки из стационара. У части пациентов возобновление общения в прежнем коллективе сопровождалось формированием сверхценной убежденности «другого к ним отношения», так как они наблюдали якобы формализм со стороны коллег либо чрезмерно подчеркнутую, с их точки зрения, заботу. И хотя пациенты соглашались с тем, что указанные подозрения могли быть субъективны и связаны с их собственными переживаниями неуверенности, присутствовала стойкая интерпретация происходящего как проникновение в коллектив информации о пребывании

Рис. 2. Особенности синдромального профиля дистимно-апатического варианта ДПД по данным формализованной оценки SCL-90R (черный цвет) в сравнении с общим профилем ДПД (серый цвет).

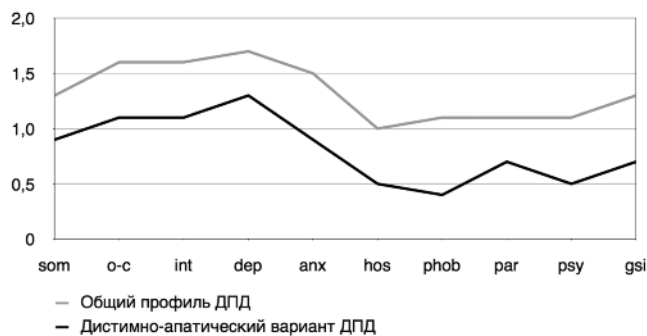
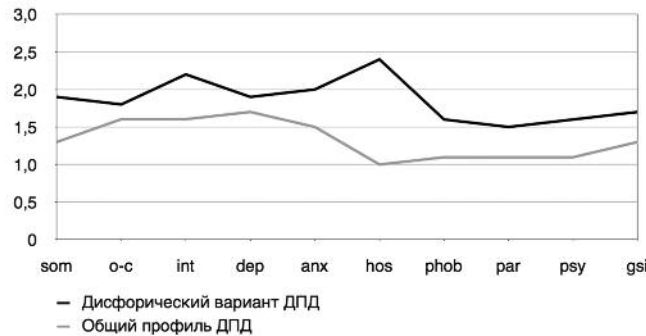


Рис. 3. Особенности синдромального профиля дисфорического варианта ДПД по данным формализованной оценки SCL-90R (черный цвет) в сравнении с общим профилем ДПД (серый цвет).



пациента в психиатрической больнице. Нарушения коммуникативности в установлении контактов на работе сопровождались развитием вегетативных расстройств в сфере телесности, что в дальнейшем формировало основу дистимических нарушений с соматизацией. Синдромальный профиль при данном варианте ДПД (рис. 2) отражал сочетание депрессии с пиковыми показателями по шкалам «межличностная сензитивность», «обсессивность» (как проявления сверхценных убеждений в отношении нарушений коммуникации, так и соматических нарушений), а также «соматизации».

Жалобы на соматические нарушения преимущественно соотносились с прежним опытом обращений к врачам и локализовались в разных органах и системах организма. Их проявления, являясь и психологическим механизмом избегающего поведения как следствия нарушения межличностных отношений – «ухода в болезнь», на первом этапе развития депрессивной симптоматики «маскировали» ее. В то же время соматические жалобы не отличались ригидностью и стойкостью, отсутствовала назойливость в диагностическом поиске, и пациенты быстро успокаивались, как только получали возможность хотя бы на несколько дней получить «отдых» на больничном листе.

В итоге на очередном амбулаторном приеме у врача-психиатра диагностировался дистимно-апатический вариант ДПД и проводилась коррекция терапии. Следует отметить, что данный вариант ДПД особенно хорошо отвечал на активную психотерапевтическую интервенцию преимущественно в рамках когнитивно-поведенческой терапии.

Дисфорический вариант ДПД

Дисфорический вариант ДПД диагностирован у 21 пациента (12 женщин и 9 мужчин).

Этот вариант ДПД в отличие от других ее вариантов с негативной аффективностью характеризовался большей «эмоциональной» насыщенностью симптомов. Депрессивный аффект, определяющий клинику, развивался в течение 1 года после первого эпизода болезни. Он проявлялся непсихотическим уровнем выраженности, сочетанием с симптомами как противоположного полюса (чаще отдельными гипоманиакальными), так и психопатоподобными нарушениями: эгоцентризм, раздражительность, злобность. В этих случаях можно было говорить о появлении в структуре постболезненной (измененной) личности черт, которые были не свойственны ей ранее. Особенно показательно развитие дисфорической ДПД с клиникой смешанных состояний у женщин, проявления которых напоминали (и нередко диагностировались врачами) как истерические поведенческие реакции в ситуации, субъективно воспринимаемой пациентками как «отчуждение» со стороны окружающих. При этом в силу снижения пластичности

эмоциональных реакций, «интуитивного чувства» меры в общении с многоречивостью, навязчивостью к собеседнику, избегание контактов с окружающими пациентами имело и объективную причину. В беседе с врачом больные с дисфорической ДПД сетовали на непонимание как близкими, так и знакомыми якобы переживаемого ими краха жизни, невозможности реализации своих планов, которые довольно быстро менялись. Все это сопровождалось гротескной слезливостью с краткосрочными периодами двигательного возбуждения, не переходящего в ажитацию и носящего чаще всего ситуационный характер вычурной «игры на публику». «Непонимание» со стороны врачей трактовалось как их недостаточная компетентность, что иногда приводило к обращению в органы власти с жалобами на ошибки в лечении. Пациенты требовали особого к ним отношения, тщательного обследования, консультирования у ведущих специалистов, они привлекали для аргументации некомпетентности врачей «собственное мнение», заимствованное из Интернета либо телепередач медицинских авторитетов. Пациенты в этих состояниях довольно легко и безболезненно для себя разрывали длительные семейные связи, меняли место жительства, профессию, нередко совершенно не соответствующую полученному образованию. Неудачи в реализации намеченных планов также воспринимались с категоричной негативностью, нередко объяснялись происками завистников и сопровождалась суицидальными мыслями и/или попытками, преимущественно шантажными. Тем не менее несмотря на шантажный механизм суицидальной попытки, она отличалась брутальностью совершения, нередко тяжелыми физическими дефектами (в случае порезов – шрамы на открытых частях тела, не поддающиеся косметической коррекции) или тяжелой степенью отравления в случае приема больших доз психотропных препаратов с оказанием неотложной реанимационной помощи. Частая смена места жительства с неотложными госпитализациями в разные клиники создавала проблему нон-комплаенса, что также усугубляло течение болезни.

В синдромальном профиле при дисфорическом варианте ДПД отмечена его высокая расположенность (в отличие от других вариантов ДПД 2-го типа над средним общим профилем) с «пиками» по шкалам «враждебность» («зеркально противоположное» к основному профилю) и «межличностная сензитивность» (рис. 3). Показатели по этим шкалам характерны для клиники дисфорической ДПД.

В отличие от преобладания женщин в рамках дисфорической ДПД со смешанным вариантом мы выделили еще одну разновидность ее с преобладанием у мужчин – псевдоаутистическую. В этом случае наряду с клиникой дисфории отмечалась некоторая ограниченность проявлениями враждебности с угрюмым «брюзжанием» на повседневность, меньшей активностью в деятельности, преоблада-

нием замкнутости. Замкнутость и избегание контактов чаще имели объективную причину из-за постепенной утраты прежнего социального окружения вследствие недопонимания больным текущей ситуации, зависти, неспособности к сочувствию, соучастию, с неожиданным воспоминанием обид прошлого и депрессивно-дисфорическим их переживанием, которое приводило порою к неожиданным (немотивированным) для близких разрывам отношений. При этом сохранялась, хотя и в большей степени формальная, активность в общении с малознакомыми людьми, например в переписке по Интернету и общении в социальных сетях под скрытыми никами с признаками интернет-интоксикации.

В качестве клинической иллюстрации дисфорического типа ДПД приводим следующую историю болезни.

Больная М., 29 лет

Анамнез

Родная тетя по линии матери проходила однократно курс стационарного лечения в отделении неврозов в психиатрической больнице по поводу депрессивных расстройств. Родилась первым и единственным ребенком при нормальной беременности и родах. Развитие в раннем периоде без особенностей. Первоначально воспитывалась в полной семье, где в связи с «тяжелым характером» отца возникали частые семейные ссоры, которые привели к разводу по инициативе матери. В семье до 8 лет находилась «между двух огней»: с одной стороны, была эмоционально привязана к матери, которая жалела и старалась защитить ее, с другой – испытывала на себе деспотичное влияние отца, требовавшего беспрекословного подчинения, при этом настраивал ее против матери. Конфликтные отношения между родителями переживала болезненно, часто после семейных ссор становилась замкнутой, плаксивой. Росла впечатлительной, робкой, обидчивой, боялась темноты и одиночества. В школу пошла с 7 лет, училась на «хорошо» и «отлично», проявляла интерес к гуманитарным дисциплинам, со сверстниками и преподавателями имела ровные отношения. После успешного окончания 10 классов средней школы, затем университета торговли и экономики некоторое время работала менеджером фирмы «Коттон», откуда перешла на работу продавцом-консультантом книжного супермаркета. Замужем с 22 лет, детей не имеет, вначале отношения в браке складывались благополучно, однако в течение последнего года перед поступлением стали возникать конфликты, якобы из-за недопонимания друг друга.

Первые отмечали снижение настроения осенью 2007 г. (25 лет) после смерти любимой бабушки (матери отца), в течение 1,5–2 мес часто плакала, потеряла в весе около 5 кг, плохо спала, к врачам не обращалась. Затем на протяжении 1,5 года чувствовала себя удовлетворительно. В мае 2009 г. в возрасте 27 лет на фоне переживаний, связанных с ухудшением семейных отношений, возникло подавленное настроение с переживаниями вины за возникшие семейные проблемы, безрадостностью, чувством опустошения. Стала рассеянной, испытывала трудности в сосредоточении, снизилась работоспособность, беспокоили головная боль, упорная бессонница, пропал аппетит, потеряла в весе (15 кг за 6 мес). Близкие отмечали, что выглядела потерянной, задумчивой, отстраненной от окружающего, погруженной в себя. По настоянию отца, который являлся членом религиозной секты, стала носить визиты «бабкам», причащаться в церкви, причем по его воле находилась на службе по многу часов, до полного изнеможения, подвергалась с его стороны «психологическим пыткам», была изолирована от внешнего мира, так как отец считал, что она «одержима дьяволом». После вмешательства матери в сентябре 2009 г. была увезена от отца, но оставалась запуганной им, приписывала ему огромную силу воздействия, считала, что все равно он будет преследовать ее. Временами во время просмотра телепередач находила подтверждение его заявлений, что все происходящее уже якобы описано в Библии, начинала сожалеть об изоляции от него, высказывала мнение о возможной его правоте во

всем». Была консультирована психиатром, который диагностировал депрессию и рекомендовал амбулаторный прием малых доз миртазапина. В последующем состоянии продолжало оставаться болезненным, в связи с чем по настоянию матери впервые госпитализирована в октябре 2009 г. в отделение неврозов и психотерапии, где проходила лечение до февраля 2010 г. преимущественно амитриптилином (до 200 мг/сут) и карбамазепином до 100 мг/сут. После проведенного лечения выровнялось настроение, дезактуализировались сверхценные образования, восстановились активность, общительность. После выписки продолжила прием амитриптилина до 125 мг/сут, уехала к мужу в Киев, где открыла совместный с ним бизнес. В апреле того же года прекратила прием амитриптилина, так как «решила, что стала здоровой», а в июне отмечала подъем настроения, прилив энергии, спала по 5–6 ч, при этом оставалась активной, подвижной. Стали возникать конфликты на работе, поскольку ее деятельность, несмотря на активность, стала малопродуктивной. Так, взяв кредит в банке на покупку участка земли под Киевом для строительства, неожиданно решила купить комнату в Оренбурге, чтобы сдавать ее в аренду и жить, «не утруждая себя работой». Не приняв окончательного решения, кредит растратила на покупку дорогих вещей. После очередного конфликта на работе с мужем решила резко изменить свою жизнь: выйти замуж за малознакомого человека, написать книгу, издавать журнал и т.д. После попыток мужа и отца воспрепятствовать ей в этом стала агрессивной, неконтролируемой, в связи с чем была госпитализирована недобровольно в Киевскую психиатрическую больницу, где проходила лечение с 01.07.2010 по 26.07.2010. Психическое состояние в выписке из киевской больницы не описано, диагностировано шизоаффективное расстройство, проводилось лечение Клопиксол-Акуфазом 50 мг внутримышечно 1 раз в 3 дня, Кветироном (кветиапин) до 200 мг/сут, Вальпрокомом (вальпроевая кислота) до 1500 мг/сут. После проведенного лечения вновь выровнялось настроение, принимала поддерживающую терапию Вальпрокомом и Кветироном в течение 1 мес в соответствии с назначением, затем с начала августа нерегулярно. Переехала в Оренбург, жила с матерью и отчимом. Стала менее активной, большую часть времени проводила дома, только по настойчивой просьбе матери выполняла мелкую работу по дому. К концу августа narosли замкнутость, малообщительность, иногда говорила с матерью о проблемах с мужем, высказывала беспокойство о возможном разводе, обратилась к «целителю», по настоянию которого прекратила прием препаратов. Состояние еще более ухудшилось. Во время сеанса «целителя» по «снятию порчи» ощутила «вторжение отца в тело», четко слышала его голос в голове, который называл ее оскорбительно словами и якобы сказал, что душа ее продана дьяволу. 30.09.10 ночью приняла большую дозу амитриптилина и Азафена, после чего пыталась вызывать у себя рвоту. Была госпитализирована в реанимационное отделение, около 8 ч находилась в коме. По стабилизации сознания переведена в отделение первого психотического эпизода, где проходила лечение с 04.10.10 по 14.12.2010 Седалитом, венлафаксином, прошла курсы психообразования, тренинга когнитивных и социальных навыков. Состояние значительно улучшилось: перестала слышать «голоса», нивелировались депрессивные переживания, критично относилась к суицидальной попытке. После выписки принимала Седалит, кветиапин. В марте 2011 г. вновь уехала к мужу в Киев. Вскоре после приезда стала активной, повысилось настроение, вновь появились «грандиозные планы» по устройству бизнеса. В дальнейшем заявляла, что все происходящее вокруг «подстроено», что ее жизнь режиссирует один из «приятелей». Была госпитализирована в психиатрическую больницу г. Киева, находилась там 2 нед. Затем по настоянию родственников выписана. Через 1 мес вновь госпитализирована в психиатрическую клинику Киева: перестала спать, периодически то смеялась, то плакала без причины, порывалась куда-то бежать, заявляла, что недавно умершая бабка жива, называла мужа сыном. В течение 2 мес прошла курс терапии в Киевской психиатрической больнице. При поступлении в статусе врачами отмечены бредовые идеи: «в меня кто-то вселился»,

«люди по-особому смотрят», считает, что отец и врачи в сговоре против нее. После выписки принимала поддерживающее лечение с частой сменой препаратов (амитриптилин, флюанксол, амисульприд, Седалит) либо по настоянию отца прекращала прием препаратов. Приехала с мужем в Оренбург. В начале февраля 2012 г. вновь снизилось настроение, заявляла, что виновата перед родственниками, отмечала выраженное бессилие, невозможность даже встать с постели. Была госпитализирована в отделение первого эпизода Оренбургской областной психиатрической больницы.

Психический статус

Сознание ясное, правильно ориентирована во времени, месте и собственной личности, контакту доступна, немногословна, на задаваемые вопросы отвечает после заметной паузы, с трудом подбирает нужные слова, производит впечатление заторможенной. Недоверчива к собеседнику, держится отстраненно, настроено. Выражение лица страдальческое, застывшее, взгляд малоподвижный, иногда на глазах появляются слезы, поза гиподинамичная, движения скованные, угловатые. Голос тихий, интонации монотонные, говорит односложными, короткими фразами. Внимание неустойчивое, рассеянное, быстро истощаемое. Мышление малопродуктивное, несколько аморфное, замедленного темпа. Память на прошлые и текущие события грубо не расстроена, замедлена репродукция. Бреда и галлюцинаций не выявлено. Фон настроения снижен, тревожна, свои переживания раскрывает крайне неохотно, уклончиво заявляет, что «это было давно». Признает, что «наделала много глупостей, сейчас бы сделала все по-другому», винит себя в разрушении нормальных отношений с мужем. Суицидальные мысли отрицает, однако признается, что интереса к жизни не испытывает. Предъявляет жалобы на «депрессию», чувство тревоги, рассеянность, плохую память и забывчивость, бессонницу, потерю аппетита со снижением веса тела и работоспособности. Отчетливых суточных колебаний в настроении и самочувствии не отмечает. Считает себя больной, свое состояние связывает с «перенесенными стрессами». Высказывает формальное согласие с лечением, однако к медикаментозным препаратам относится с предубеждением и опаской. При госпитализации были отменены все получаемые амбулаторно препараты, после чего наблюдался 10-дневный эпизод смешанного аффективного состояния (гипомания с дисфорическими симптомами), которое сменилось анергической депрессией. Проведено 7 сеансов электросудорожной терапии, после чего настроение улучшилось, был назначен кветиапин XR в дозе 400 мг/сут. В результате этой терапии в комбинации с вальпроевой кислотой в дозе до 2000 мг/сут состояние постепенно улучшилось. В течение 1 нед выровнилось настроение, стало упорядоченным поведение. Проводились комплаенс-терапия, копинг-ориентированный тренинг. Пользовалась лечебными отпусками, находилась на режиме дневного стационара.

Соматоневрологически – без явной патологии.

Выписана под наблюдение психиатра амбулаторного приема отделения первого психотического эпизода. Регулярно осматривалась психиатром, получала поддерживающую терапию кветиапином XR в дозе 400 мг/сут в комбинации с вальпроевой кислотой 1500 мг/сут. Кроме того, 3 раза в неделю посещала групповую комплаенс-терапию с копинг-ориентированным тренингом в течение 2 мес. В последующем в течение 1 года регулярно посещала психиатра, периодически по собственной инициативе проходила психообразовательные группы. Устроилась на работу, пройдя испытательный срок, мерчендайзером в компанию по продаже напитков. Состояние изменилось вновь осенью 2013 г. (через 1 год и 4 мес после выписки). При самостоятельном снижении дозировок вальпроевой кислоты в течение 1 мес близкие стали отмечать появление раздражительности с жалобами на непонимание со стороны родственников. В это же время по месту работы, где она благополучно проработала около полугода, в силу снижения спроса на прохладительные напитки последовало и снижение на 10% заработной платы. Тяжело переживала случившееся. Иногда проговаривалась, что к ней предвзято относятся, особенно непосредственный руководитель. После его очередно-

го замечания по работе «вспылила» и написала заявление об увольнении, которое было удовлетворено. После этого в течение 1 нед не выходила из дома, была угрюмой, раздражительной, особенно в поведении с матерью на попытки эмоциональной поддержки с ее стороны. Затем состояние стало меняться: кратковременно появлялись эпизоды двигательной активности с речевым возбуждением продолжительностью 2–3 ч, во время которых высказывала обиду как на ситуацию увольнения, так и на поведение отца в прошлом, говорила об этом с некоторой угрозой в адрес отца. В течение 1 мес указанные колебания настроения с возбуждением стали практически ежедневными с суточной динамикой: в первой половине дня малообщительность с раздражением при попытках вступить с ней в контакт и умеренным повышением активности ближе к ночи с внешнеобвинительной позицией и речевым возбуждением. Несмотря на изменение состояния, не отказывалась от приема лекарств, хотя накануне обращения к психиатру говорила об их «бесполезности». После неоднократных попыток матери посетить с ней психиатра приняла это решение только при наступлении срока очередного календарного посещения.

В начале беседы поведение пассивное, выглядит безразличной к происходящему, практически не участвует в диалоге. Большую часть времени о ее состоянии рассказывает мать. При упоминании о конфликте на работе и особенно причине увольнения резко и грубо прерывает рассказ матери: «Ты все врешь – все было не так». Вскрывается с места и начинает ходить по кабинету повторяя: «Было все по-другому», при этом вскидывает руки, на глазах появляются слезы. При уточнении врачом обстоятельств увольнения сразу же успокаивается, садится на стул и подробно рассказывает об этом, фактически повторяя сообщение матери, но с уверенностью в преднамеренном ее увольнении, так как якобы она «сразу поняла» при устройстве на работу, что начальник не очень хотел ее «брать» и только искал предлог для ее увольнения. В течение нескольких минут пациентка продолжает высказывать недовольство в отношении ситуации увольнения, приводя все новые аргументы, в том числе не имеющие прямого отношения к этим обстоятельствам. Постепенно самостоятельно успокаивается, становится снова больше формальной в общении. Соглашается на коррекцию фармакотерапии и посещение сеансов копинг-ориентированного тренинга.

Врачом повышены дозы кветиапина XR до 600 мг/сут и вальпроевой кислоты – до 1000 мг/сут. В течение 1 нед произошла стабилизация настроения, охотно завершила программу копинг-ориентированного тренинга.

Катамнез

1 год находится на поддерживающей терапии кветиапином XR 400 мг/сут, вальпроевой кислотой 1000 мг/сут, в течение 6 мес работает мерчендайзером, с работой справляется, 1 раз в месяц посещает группу поддерживающей терапии.

Обсуждение

Данный случай отражает трудности диагностики аффективных расстройств, которые первоначально имеют относительную психогенную провокацию и протекают сначала в виде депрессивных фаз средней степени выраженности. Уже в первых эпизодах заболевания отмечаются хотя и не стойкие, но постепенно нарастающие по частоте в каждом последующем приступе персекуторные бредовые идеи и эпизодические галлюцинации, связанные с бредом. Трудности курабельности данного случая связаны с отсутствием преэмментности в ведении данной больной, поскольку госпитализировалась она в разные учреждения. После перенесенного очередного психотического приступа в течение 1 года состояние оставалось стабильным на поддерживающей терапии, затем при очередной психогенной провокации развивается субпсихотический эпизод дисфорической ДПД смешанного типа, который обрывается повышением дозы антипсихотика и интенсивной психотерапией.

С нашей точки зрения, более качественное наблюдение за больной, постоянное ведение ее в одном учреждении на стационарном и амбулаторном этапах, что как раз возможно в условиях

отделения первого психотического эпизода, позволило стабилизировать состояние пациентки. Помимо базовой фармакотерапии при курации таких больных необходимо и активное психотерапевтическое сопровождение с психообразовательной работой и формированием комплаенса к приему препаратов. Причем психообразовательная работа должна проводиться не только с пациенткой, но и с ее близкими родственниками, которые, по данным анамнеза (особенно отец), настаивали на прекращении приема препаратов, что приводило к очередному обострению.

Диагноз по МКБ-10: шизоаффективное расстройство, смешанный тип, F25.2; эпизод постшизофренической депрессии.

Диагноз согласно отечественной классификации форм течения шизофрении [7]: рекуррентная шизофрения.

Таким образом, общей характеристикой ДПД с признаками негативной аффективности являлась их меньшая тяжесть в отличие от ДПД с позитивной аффективностью, ограниченная циклотимическим уровнем, а также большая связь с триггерными факторами и преимущественное развитие в период достижения ремиссии шизофренического процесса, что позволяет их соотносить с понятием «постшизофреническая депрессия» [9–12]. У всех пациентов в структуре психотического приступа (либо в его начале, либо в «разгаре») наблюдалась депрессия в сочетании с продуктивными симптомами психоза (депрессивно-параноидный синдром, реже кататоно-депрессивный). Все пациенты данной группы наблюдались амбулаторно в структуре отделения первого психотического эпизода. Поскольку фактически можно было говорить о формировании депрессии с признаками негативности в период ремиссии, проявления ее могли быть и следствием формирующихся симптомов нейрокогнитивного дефицита. Однако тщательное обследование больных с использованием диагностического инструментария – шкалы CDSS, обладающей высокой чувствительностью в дифференцировании аффективных симптомов от дефектных шизофренических проявлений, позволяло свидетельствовать об аффективной природе негативности. Более того, обратное развитие негативных симптомов по мере терапии депрессии у пациентов также подтверждало их обусловленность депрессией.

Литература/References

1. Антохин Е.Ю., Будза В.Г. Типология постприступных депрессий при первом эпизоде шизофрении. Душевное здоровье населения на границе Европы и Азии. Материалы VI Международной научно-практической конференции. Под ред. Е.Ю. Антохина, В.Г. Будза и др. Оренбург: Южный Урал, 2016: 69–72. / Antokhin E.Yu., Budza V.G. Tipologiya postpristupnykh depressii pri pervom epizode shizofrenii. Dushhevnoe zdorov'e naseleniia na granitse Evropy i Azii. Materialy VI Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Pod red. E.Yu. Antokhina, V.G. Budza i dr. Orenburg: Iuzhnyi Ural, 2016: 69–72. [in Russian]
2. Будза В.Г., Антохин Е.Ю. Проблема депрессии при шизофрении (обзор – сообщение второе): типология и течение постшизофренических депрессий. Психиатрия и психофармакотерапия. 2014; 16 (2): 47–53. / Budza V.G., Antokhin E.Yu. Problem of depression in schizoprenia (review – part 2): typology and within
3. Smulevich A.B. Depressii pri somaticheskikh i psikhicheskikh zabolevaniakh. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2003. / Smulevich A.B. Depressii pri somaticheskikh i psikhicheskikh zabolevaniakh. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2003. [in Russian]
4. Крылов В.И. Ангедония при расстройствах аффективного и шизофренического спектра: психопатологические особенности, диагностическое и прогностическое значение. Психиатрия и психофармакотерапия. 2014; 16 (1). / Krylov V.I. Anhedonia affective and schizoprenia spectrum disorders: psychopathological features, diagnostic and prognostic value. Psikhiaetriia i psikhofarmakoterapiia. 2014; 16 (1). [in Russian]
5. Степанов И.Л. Ангедония как диагностический, прогностический и дезадаптирующий фактор при различных типах депрессии (феноменология, динамика, принципы терапии). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. / Stepanov I.L. Angedoniia kak diagnosticheskii, prognosticheskii i dezadaptiruiushchii faktor pri razlichnykh tipakh depressii (fenomenologiya, dinamika, printsipy terapii). Avtooref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2004. [in Russian]
6. Будза В.Г., Антохин Е.Ю. Проблема депрессии при шизофрении (обзор – сообщение первое): возможные механизмы. Психиатрия и психофармакотерапия. 2014; 16 (1): 53–62. / Budza V.G., Antokhin E.Yu. Problem of depression in schizoprenia (review – first message): possible mechanisms. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2014; 16 (1): 53–62. [in Russian]
7. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. и др. Руководство по психиатрии. В 2 т. Т1. М.: Медицина, 1999. / Tiganov A.S., Snezhnevskii A.V., Orlovskaya D.D. i dr. Rukovodstvo po psikhiaetrii. V 2 t. T1. M.: Meditsina, 1999. [in Russian]
8. Леонгард К. Акцентуированные личности. Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. / Leongard K. Aktsentuirovannnye lichnosti. Rostov-na-Donu: Feniks, 2000. [in Russian]
9. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике. Пер. на рус. яз. под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. СПб.: Оверлайд, 1994. / Mezhdunarodnaia klassifikatsiia boleznei (10-i peresmotr). Klassifikatsiia psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv: Klinicheskie opisaniia i ukazaniia po diagnostike. Per. na rus. iaz. pod red. Yu.L. Nullera, S.Yu. Tsirkina. SPb.: Overlaid, 1994. [in Russian]
10. Смуглевич А.Б. Психопатология и клиника депрессий, развивающихся при шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; 5 (5): 184–6. / Smulevich A.B. Psikhopatologiya i klinika depressii, razvivaiushchikhsia pri sbizofrenii. Psikhiaetriia i psikhofarmakoterapiia. 2003; 5 (5): 184–6. [in Russian]
11. Шумская К.Н. Постшизофренические депрессии (психопатологические особенности и вопросы типологии, клинические подходы, терапевтические особенности). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999: <http://psychiatry.ru/dissert/sbumskaya.html> / Shumskaia K.N. Postsbizofrenicheskie depressii (psikhopatologicheskie osobennosti i voprosy tipologii, klinicheskie podkhody, terapevticheskie osobennosti). Avtooref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1999: <http://psychiatry.ru/dissert/sbumskaya.html> [in Russian]
12. Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizoprenia and its management. Adv Psychiatr Treat 2000; 6: 169–77.

Сведения об авторах

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

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

Крюкова Елена Михайловна – глав. врач ГБУЗ ООКПБ №1, отличник здравоохранения РФ

Паляева Розалия Ильдаровна – ассистент каф. клинической психологии и психотерапии ФГБОУ ВО ОрГМУ

Данный обзор подготовлен по материалам 30-го Конгресса Европейского колледжа нейропсихиофармакологии (сентябрь 2017 г., Париж) участником проекта «Восточноевропейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании “Сервье”» специально для психиатрических журналов Зоны 10 ВПА (East European Educational WPA-Servier Academy – «EEE WPA-Servier Academy»).

Перспективы достижения ремиссии у пациентов с депрессией (по материалам 30-го конгресса ECNP, 2–5 сентября 2017 г., Париж)

М.П.Марачев✉

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

✉marachevm@gmail.com

Обзор подготовлен по материалам спутникового симпозиума «Перспективы достижения ремиссии у пациентов с депрессией», проходившего в рамках 30-го конгресса Европейской коллегии нейропсихиофармакологии (European College of Neuropsychopharmacology, ECNP) в Париже 2–5 сентября 2017 г. В статье подробно рассматриваются подходы к оценке ремиссии при депрессии с позиций врача и пациента, подчеркивается важность редукции функциональных нарушений и улучшения показателей позитивного аффекта. Делается акцент на необходимости разработки новых психометрических инструментов для диагностики и оценки терапевтической динамики большого депрессивного расстройства с опорой не только на показатели негативного, но и на позитивный аффект, в большей степени отражающий особенности состояния пациентов с депрессией. На примере трех клинических случаев продемонстрированы возможные терапевтические стратегии, направленные на эффективное преодоление депрессивной и тревожной симптоматики, улучшение когнитивных функций и социального функционирования.

Ключевые слова: депрессия, ремиссия, позитивный аффект, социальное функционирование, агомелатин.

Для цитирования: Марачев М.П. Перспективы достижения ремиссии у пациентов с депрессией (по материалам 30-го конгресса ECNP, 2–5 сентября 2017 г., Париж). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (1): 16–22.

The depressed patient's perspective in achieving remission (Materials of the 30th ECNP congress, 2–5 September 2017, Paris)

M.P.Marachev✉

V.P.Serbtsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, Kropotkinskii per., d. 23

✉marachevm@gmail.com

This review is prepared based on the satellite symposium "The depressed patient's perspective in achieving remission", which took place on the 30th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) in Paris on September 2–5, 2017. The article examines in detail the approaches to assessing remission in depression from the position of a doctor and patient, emphasizes the importance of reducing functional disturbances and improving the positive affect. The emphasis is made on the necessity to develop new psychometric tools for diagnosing and evaluating the therapeutic dynamics of a major depressive disorder, relying not only on negative affect indicators, but also on positive affect, which is more reflective of the depressed patients characteristics. Three clinical cases demonstrate possible therapeutic strategies aimed at effectively overcoming depressive and anxiety symptoms, improving cognitive and social functioning.

Key words: depression, remission, positive affect, social functioning, agomelatine.

For citation: Marachev M.P. The depressed patient's perspective in achieving remission (Materials of the 30th ECNP congress, 2–5 September 2017, Paris). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (1): 16–22.

Достижение ремиссии – принципиальная цель лечения депрессии. Вместе с тем экспертами в области психиатрии все еще обсуждается дефиниция ремиссии, в том числе ведутся поиски оптимальной психометрической шкалы, учитывающей не только мнение врачей-психиатров относительно критериев положительной терапевтической динамики, но и самих пациентов.

Спутнический симпозиум «Перспективы достижения ремиссии у пациентов с депрессией», проходивший на конгрессе Европейской коллегии нейропсихиофармакологии (European College of Neuropsychopharmacology, ECNP) в Париже, был посвящен вопросам ремиссии и методам ее психометрической верификации с учетом мнения пациентов.

В трех докладах последовательно раскрывались вопросы гетерогенности подходов пациентов и врачей к интерпретации симптомов депрессии с акцентом на их разнообразии и клинической динамике. Подчеркивалась значимость взаимоотношений «врач–пациент», а также необходимость учета нормализации симптомов нарушенного

функционирования и позитивного аффекта. Теоретический материал был проиллюстрирован клиническими примерами.

Во вступительном слове председатель симпозиума профессор психиатрии Калифорнийского университета Stephen Stahl (Сан-Диего, США) отметил важность достижения ремиссии пациентами с депрессией, подчеркнув необходимость ее всесторонней оценки.

С первым докладом «Разнообразии у пациентов с депрессией и их психиатров» выступил профессор психиатрии медицинского факультета Университета города Левина Koen Demyttenaere (Бельгия), сделав акцент на слове «разнообразии» (diversity) при освещении вопросов клинической картины, диагностики и терапевтической динамики депрессии. Профессор Demyttenaere начал свое выступление с популярного термина «персонализированная медицина», указав в этом контексте на первостепенную важность понимания различий в оценках депрессии врачами и пациентами. Проблему «разнообразия» докладчик начал

раскрывать через существующие диагностические критерии большого депрессивного расстройства (DSM-V). Было отмечено, что теоретически у двух разных пациентов может наблюдаться уникальный набор симптомов и у обоих будет диагностирована депрессия (2 обязательных и 7 факультативных критериев, в рамках которых могут встречаться противоположные симптомы, например, увеличение/снижение аппетита). При этом ключевой признак депрессии – сниженное настроение отсутствует у 1/5 части пациентов, которые преимущественно жалуются на ангедонию (I.Sibitz и соавт., 2010). Эти данные подчеркивают необходимость оценки общего функционирования и позитивного аффекта¹ у пациентов в депрессии. Термин «разнообразие» применим также и к количеству уникальных профайлов пациентов с депрессией. Так, например, взяв 9 критериев DSM, мы получим 227 различных депрессивных случаев, если же добавить такие бимодальные признаки депрессии, как сон, аппетит и оценку психомоторной активности, то получим уже 945 уникальных профайла. В исследовании STAR*D вариативность депрессивных расстройств составляет уже 1045 профилей (E.Fried и соавт., 2015).

Не меньшее «разнообразие» депрессии можно проследить в психометрических шкалах. Количество симптомов в основных структурированных интервью колеблется от 10 (MADRS) до 28 (HDRS), еще больший разброс можно наблюдать в основных самоопросниках от 7 (HADS) до 52 (Carroll Depressive Scales).

Лектор акцентировал внимание на самоопроснике CES-D (Center for Epidemiological Studies – Depression), задавая вопросом, какие же симптомы можно считать наиболее важными или специфичными. Шкала CES-D чаще всего используется в эпидемиологических исследованиях и состоит из 20 пунктов, 16 из них относятся к оценке негативного аффекта, тогда как оставшиеся 4 («я счастлив», «я наслаждаюсь жизнью», «я чувствовал, что я так же хорошо, как и другие», «я чувствовал надежду на будущее») отражают критерии позитивного аффекта. В исследовании T.Olson и соавт. (2010 г.) шкала CES-D была разделена на две подшкалы (негативный аффект – 16 пунктов и позитивный – 4) для выявления специфичности при диагностике различных форм психопатологии (депрессии, тревоги, соматических жалоб, паранойи, мании и т.д.). Показано, что подшкала позитивного аффекта имела наибольшую специфичность в отношении депрессии и мании в отличие от подшкалы негативного аффекта, не имеющей значимой специфичности в отношении какой-либо из оцениваемых психопатологических деменсий (тревога, депрессия, мания, паранойя, шизофрения, пограничные черты личности и др.). В другом исследовании оценивался скрининговый потенциал трех обязательных симптомов (сниженное настроение, ангедония и усталость) депрессии (Международная классификация болезней 10-го пересмотра). Установлено, что симптом усталости обладает наименьшей специфичностью, тогда как показатель ангедонии – наибольшей (I.Sibitz и соавт., 2010). Исходя из этого можно заключить, что критерии позитивного аффекта если не являются самыми важными, то по крайней мере наиболее специфичны в отношении симптомов депрессии.

Осветив вопросы «разнообразия» в клинической картине и психометрической оценке пациентов с депрессией, профессор Demyttenaere перешел к «разнообразию» в процессе антидепрессивной терапии. В работе G.Parakostas и соавт. (2009 г.) показано, что цифры общей результативности лечения антидепрессантами в последние

Полнота счастья и в этом поцелуе



Реклама

Лечение большого депрессивного
расстройства у взрослых



Вальдоксан® Агомелатин

Быстрое¹ возвращение к активной жизни

Регистрационный номер: ЛСР-000540/08. Состав*: Вальдоксан 25 мг: одна таблетка содержит агомелатина 25 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. Показание к применению²: Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых. Способ применения и дозы²: Внутрь. Рекомендуемая суточная доза – 25 мг однократно вечером. При отсутствии клинической динамики после двукратного лечения доза может быть увеличена до 50 мг однократно вечером. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов. Терапия не может быть начата у пациентов с уровнем трансаминаз более чем в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). На протяжении лечения функция печени должна контролироваться периодически, приблизительно через 2 недели, приблизительно через 6 недель (окончание купировочного периода терапии), приблизительно через 12 недель и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией (см. «Особые указания»). Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, прием препарата следует прекратить (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата. Терапия должна проводиться по крайней мере в течение 6 месяцев. Противопоказания²: Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата. Печеночная недостаточность (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»), детский возраст до 18 лет. «Особые указания²»: Соблюдать о случаях поражения печени (включая печеночную недостаточность, повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы, гепатит и желтуху) у пациентов, принимающих Вальдоксан[®]. Соблюдать только о нескольких случаях с летальным исходом или трансплантацией печени у пациентов с ранее имеющимися факторами риска поражения печени. Контроль функции печени: До начала терапии: Лечение препаратом Вальдоксан[®] должно быть назначено только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску у пациентов с факторами риска развития нарушений функции печени, такими как ожирение/избыточная масса тела/неалкогольной жировой печени, диабет, употребление алкоголя в значительных количествах и прием препаратов, способных вызвать нарушение функции печени. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан[®] пациентам с историей повышенной активности трансаминаз (выше верхней границы нормы, но не более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы). Периодичность проведения функциональных печеночных проб: Функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов (см. «Способ применения и дозы»). При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови, следует провести повторное исследование в течение 48 часов. В процессе лечения: Лечение препаратом Вальдоксан[®] следует немедленно прекратить в случае появления симптомов и признаков возможного нарушения функции печени (таких как темная моча, обесцвеченный стул, желтуха, кожный зуд, боль в животе, рвота, повышение активности АЛТ и/или АСТ, потливость, боль в спине, утомляемость, тревога, нечеткость зрения, парестезии, синдром «беспокойных ног», шум в ушах, экзема, кожный зуд, крапивница, нечеткое зрение, акитация и связанные с ним симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, ночные кошмары, необычные сновидения. Редко: гепатит, повышение активности у-глутамилтрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночная недостаточность, желтуха, эритематозная сыпь, отек лица и отек Квинке, мания/гипомания, галлюцинации, увеличение массы тела, снижение массы тела. Неутраченной частоты: суицидальные мысли или суицидальное поведение. Перезидроизация² «Свойства». Агомелатин – агонист меланотинергических рецепторов МТ1 и МТ2 и антагонист серотониновых 5-HT2C-рецепторов. Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на моделях с десинхронизацией циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норэпинефрина, а в особенности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию вневлеточного серотонина. Форма выпуска²: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в упаковке картонную. Полный текст инструкции по медицинскому применению см. в упаковке.

¹Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

²1. Мартинотти Г. и соавторы. Журнал «Клиническая психофармакология», 2012.

АО «Сервьер», 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru



1 таблетка всегда вечером

¹Позитивный аффект – степень, с которой человек субъективно испытывает позитивное настроение, например, радость, интерес, бдительность (D.Watson, L.Clark и соавт., 1988).

40 лет не претерпели существенных изменений и колеблются в пределах 53% в отличие от плацебо-реактивности, процент которой вырос – с 33% в 1980-х годах до 41% в 2000-х (G.Papakostas и соавт., 2009). Согласно этому же исследованию общий антидепрессивный эффект лишь в 31% связан непосредственно с действием медикамента, тогда как остальные 69% – также эффект плацебо. Докладчик сравнивает эти данные с другим исследованием, в котором врачи отвечали на вопрос о соотношении вклада медикаментов и плацебо в процесс лечения, где 59% эффекта отдавалось фармакологическому эффекту и 41% – плацебо (L.Kamperman и соавт., 2017). Согласно этому же опросу врачей-психиатров были ранжированы факторы, влияющие на антидепрессивный эффект: 93% – фармакологический эффект; 63% – ожидания пациентов; 61% – прежний опыт больных; 59% – взаимоотношения «врач–пациент»; 41% – ожидания врача; 33% – спонтанные ремиссии. Таким образом, по мнению лектора, терапевтический эффект можно объяснить несколькими составляющими:

- 1) регрессией к среднему²;
- 2) эффектом плацебо, складывающимся из характера взаимоотношений «врач–пациент» и ожиданий пациента;
- 3) собственно фармакологическим эффектом антидепрессантов.

Согласно данным другого исследования к нефармакологическим коррелятам улучшения состояния на фоне приема антидепрессантов, по мнению пациентов, относятся: меньшее количество сопутствующих социальных стрессов; убежденность в биологической основе депрессии; связь улучшения с биохимическим действием лекарства; уверенность в том, что врач разобрался в проблеме; больший период времени, проведенный на приеме у психиатра (J.Read и соавт., 2015).

В качестве резюме лектор обратил особое внимание на необходимость учета не только врачебного мнения относительно параметров улучшения состояния пациентов с депрессией, но и мнения самих больных, так как оно напрямую влияет на терапевтическую динамику.

Профессор Demyttenaere обратил внимание аудитории на исследование J.Chen и соавт. (2011 г.) по оценке сравнительной эффективности сертралина, зверобоя и плацебо, в котором не было выявлено статистической разницы между сравниваемыми группами. Однако интересные данные были получены при вторичном анализе данных, врачам и пациентам (достигшим ремиссии) предлагалось угадать, какое вещество они принимали. Для пациентов распределение соответствовало последовательности зверобой–сертралин–плацебо, тогда как для врачей – сертралин–зверобой–плацебо. И в той, и в другой группе была существенная статистическая разница. Вместе с тем, интерпретируя результаты, следует принимать во внимание, что и пациенты, и врачи думали, что участвуют в исследовании эффективности зверобоя в отношении симптомов депрессии. Другим примером ожиданий врачей и пациентов могут служить данные M.Sinyog и соавт. (2010 г.). Так, сравнительная эффективность лекарственного препарата и плацебо была равна 51,7 и 34,3% соответственно. Добавив второй препарат, показатели эффективности увеличиваются до 57,7% для обоих лекарств, а плацебо – до 44,6%. Тогда как, если исключить плацебо и сравнивать только лекарства, показатель эффективности увеличивается до 65,4%.

Вернемся к исследованию STAR*D, общее число респондеров в котором было равно 47%. Однако, принимая во внимание разнообразие пациентов по клиническим, со-

циодемографическим и психосоциальным характеристикам, диапазон достижения ремиссии находится в пределах от 31 до 63% (M.Sinyog и соавт., 2010).

Существенные различия наблюдаются и в оценке значимых факторов при достижении ремиссии. Для клиницистов главными мишенями являются негативные чувства (например, сниженное настроение, тревога, депрессия, отчаяние): чувство безнадежности, сниженный интерес, нарушение социальной активности, чувство усталости. Во время как пациенты отдают приоритет таким признакам, как появление смысла в жизни, степень удовлетворенности жизнью и собой, способности к концентрации (K.Demyttenaere и соавт., 2014). Особенно подчеркивается, что исходное расхождение в ожиданиях врача и пациента влияет на прогноз терапии через 6 мес, чем больше расхождение в оценках значимых факторов при достижении ремиссии («индекс расхождения»), тем хуже исход депрессивного эпизода (K.Demyttenaere и соавт., 2014). При этом такие симптомы, как тревожность, позитивный аффект и нарушение функционирования, были наиболее чувствительны к увеличению индекса расхождения.

С учетом значимости позитивного аффекта для достижения ремиссии возникает необходимость его верификации. Анализ имеющихся психометрических инструментов показал, что у шкалы HDRS только один ответ, касающийся позитивного аффекта и гедонистической функции (пункт 7 – работа и интерес, ответ 2 – утрата интереса к активности, хобби или работе), а в шкале MADRS два ответа (пункт 8 – неспособность чувствовать, ответ 2 – уменьшение способности к удовольствию от обычных увлечений и ответ 4 – снижение интереса к окружающему, утрата эмоций по отношению к друзьям и знакомым). Профессор Demyttenaere анонсировал шкалу, разрабатываемую под его руководством, – LAPS (Leuven Affect and Pleasure Scale – Левенская шкала аффекта и удовольствия), при помощи которой можно оценить не только негативный аффект, но и различные аспекты позитивного аффекта, включая оценку гедонистических показателей и общего функционирования.

Резюмируя свой доклад, профессор Demyttenaere подчеркнул, что клиническая и диагностическая гетерогенность депрессии является проблемой и требует наличия большого количества терапевтических подходов (например, антидепрессантов с различным механизмом действия, широкого спектра психотерапевтических методик т.д.). Важным также представляется, что утрата позитивного аффекта и ангедония являются наиболее специфичными симптомами депрессии, которые редко принимаются во внимание традиционными диагностическими инструментами. Разница в представлениях врачей и пациентов относительно вклада различных причин в терапевтическую эффективность вместе с разным пониманием клинической значимости депрессивных симптомов напрямую влияет на прогноз лечения. Необходимость комплексной оценки депрессии послужила поводом для разработки шкалы LAPS, которая наряду с традиционной оценкой негативного аффекта отражает ожидания самих пациентов.

На вопросах ремиссии, общем благополучии и функционировании, позитивном аффекте в контексте взаимоотношений «врач–пациент» остановился в своем докладе «Восстановление функционирования: краеугольный камень ремиссии» профессор Мельбурнского университета Malcolm Horwood (Австралия).

Согласно последним данным бремя депрессии максимально среди всех психических, неврологических и связанных с употреблением психоактивных веществ расстройств (P.Collins и соавт., 2011). Затраты, связанные с де-

²Если при тестировании получены очень высокие или низкие оценки, то при следующем тестировании оценки будут ближе к среднему (<https://vocabulary.ru/termin/regressija-k-srednemu.html>).

прессией, в странах Европы на 2004 г. оценивались в 118 млрд евро, что в пересчете на одного пациента составляет около 253 евро (P.Sobocki и соавт., 2006). Похожие результаты были получены при исследовании экономического бремени депрессии в США, в 2000 г. они оценивались в 83,1 млрд дол. и распределились между прямыми затратами (31%), затратами, связанными с суицидами (7%), и непрямые затраты, связанными с работой – 62% (P.Greengard и соавт., 2003). Если в 1990 г. депрессия занимала четвертое место по количеству дней нетрудоспособности, то ожидаемый показатель 2020 г. – второе место среди всех заболеваний (S.Murray и соавт., 1996). В связи с тем что депрессия становится лидером среди причин нетрудоспособности, растут непосредственно экономические затраты работодателя, которые составляют, по некоторым оценкам, 44 млрд дол. США (W.Stewart и соавт., 2003).

Подчеркнув значимость бремени депрессии и тем самым определив актуальность дискуссии о подходах к пониманию ремиссии, профессор M.Norwood перешел к критериям оценки эффективности антидепрессивной терапии, вынося на обсуждение два ключевых вопроса:

1. Адекватно ли использование исключительно традиционных оценочных шкал для определения ремиссии?
2. Совпадает ли устоявшийся подход к оценке ремиссии с ожиданиями пациентов, а именно возвращение к нормальному позитивному аффекту и оптимальному функционированию?

Последовательно раскрывая ответы на поставленные вопросы, лектор заметил, что, опираясь только на традиционные критерии ремиссии, психиатр и пациент нередко приходят к оценке лечения как неудовлетворительное. Например, наличие более трех резидуальных симптомов и более трех эпизодов депрессии в анамнезе, несмотря на фактическую ремиссию, негативно влияет на прогноз заболевания (L.Judd и соавт., 1998). Также ремиссия может сопровождаться неполным восстановлением социального и профессионального функционирования, что не противоречит традиционному подходу к ее определению, но непосредственно пациентом оценивается как неполное выздоровление (I.Miller и соавт., 1998). В связи с этим приоритетом становится точность определения ремиссии относительно ощущений самого пациента, а не только на основании имеющихся в нашем распоряжении результатов психометрических методов и выводов врача.

Роль позитивного аффекта в ощущениях пациента с депрессией нередко игнорируется при оценке результативности антидепрессивной терапии. Позитивный аффект отражает степень, с которой человек чувствует себя инициативным, активным, полным сил. По данным исследований, изменение позитивного аффекта с тенденцией к его повышению в 1-ю неделю терапии является достоверным предиктором наступления ремиссии на 6-й неделе лечения, в то время как появление и нарастание выраженности признаков низкого позитивного аффекта (утрата интересов и снижение привычного уровня активности) в начале терапии являются предикторами низкой частоты ремиссии (N.Geschwind и соавт., 2011).

Особое внимание лектор уделил серии исследований под руководством R.Usher, посвященных выявлению предикторов эффективности антидепрессивной терапии. С использованием категориального факторного анализа трех психометрических шкал (MADRS, HAMD-17, BDI) симптомы депрессии были разделены на 6 измерений: настроение, тревога, пессимизм, интерес-активность, сон и аппетит. Дименсия «интерес-активность» в сравнении с остальными имела большую прогностическую значимость (чем выше балл, тем хуже прогноз). По мнению лектора, рассматриваемая дименсия содержит в себе элементы, приоритетные для некоторых пациентов при оценке

Рис. 1. Влияние Вальдоксана на показатели функционирования.

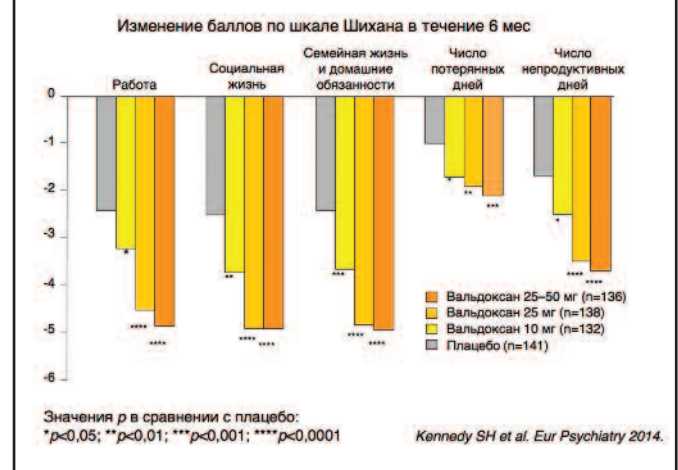
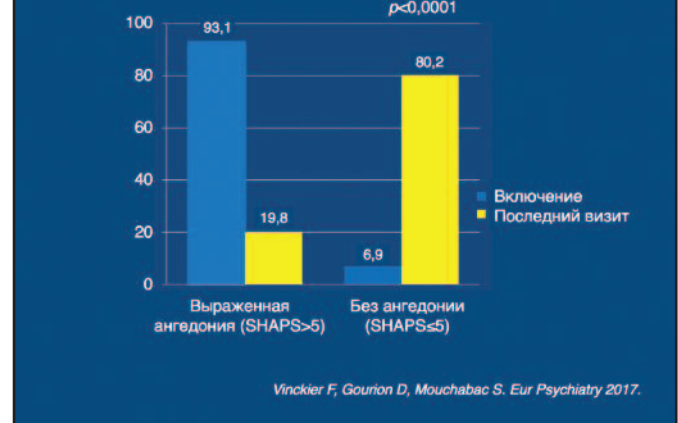


Рис. 2. Исследование АСТИФ: Вальдоксан влияет на ангедонию, %.



собственного состояния, что позволяет рассматривать ее в одном ряду с позитивным аффектом.

При оценке эффективности лекарственных препаратов не всегда принимают во внимание такое понятие, как позитивный аффект. В контексте терапевтической динамики одним из немногих антидепрессантов, влияющих на общие показатели функционирования, является агомелатин. Его применение в дозе 25–50 мг приводило к редукции функциональных нарушений при депрессии (S.Kennedy и соавт., 2014); **рис. 1**. Однако восстановление функционирования выступает только как один из критериев в определении ремиссии пациентами, среди других не менее значимых факторов можно выделить: наличие оптимизма, энергии и уверенности в себе как позитивных сторон психического здоровья (M.Zimmerman и соавт., 2006).

В продолжение доклада профессор Norwood подробно остановился на результатах недавно завершеного крупного французского исследования АСТИФ, целью которого было изучение исхода терапии по уровню ангедонии, измеренному по шкале SHAPS, у пациентов с депрессивным расстройством, получающих агомелатин. В начале исследования более чем у 90% больных обнаружены симптомы ангедонии, но в ходе лечения наряду с редукцией депрессивной симптоматики, оцениваемой по стандартным шкалам, отмечались существенная редукция данного показателя и улучшение социального функционирования (**рис. 2**). При дальнейшем анализе исследователи выяснили, что социальное функционирование коррелирует с изменением показателя ангедонии, оцениваемого по шкале SHAPS. Таким образом, результаты, полученные при оценке динамики ангедонии с использованием шкалы SHAPS, могут служить

Рис. 3. Исследование АСТИФ: факторы, влияющие на социальное функционирование.

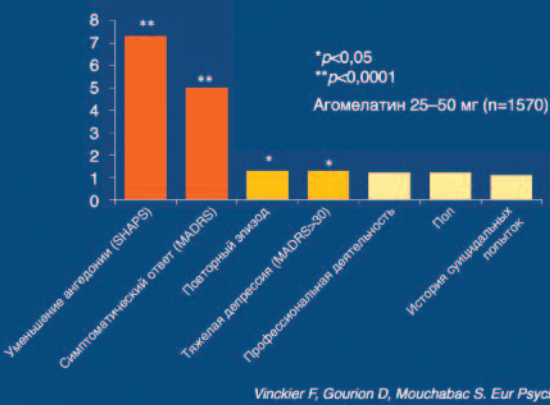


Рис. 4. Вальдоксан: улучшение функционирования.

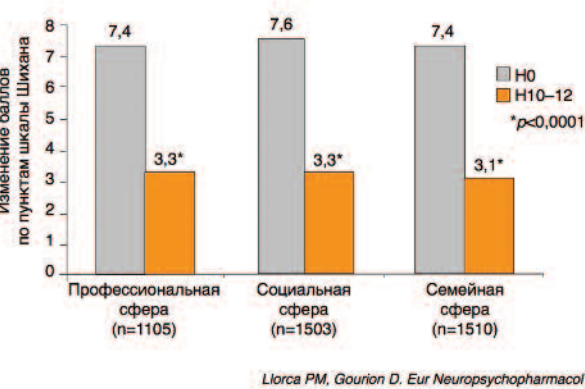
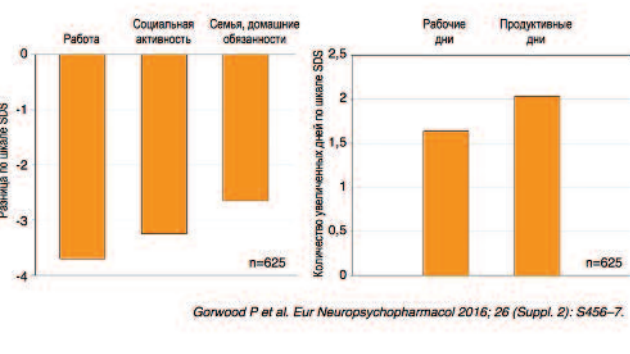


Рис. 5. Восстановление нормального уровня социального функционирования.



предикторами исхода, наиболее близкого к ожиданиям пациента (FVinckier и соавт., 2017); **рис. 3**.

В заключительной части лектор поделился опытом внедрения в работу врачей первичного звена в Австралии опросника «Индекс счастья», направленного на оценку аспектов позитивной и негативной аффективности и их динамики в ходе лечения. Опросник состоит из 6 вопросов, оценивающих текущий эмоциональный ответ пациента в сравнении с их нормальным эмоциональным ответом вне депрессивного эпизода. Каждый из вопросов имеет два варианта ответа: «нормальный» – 0 баллов, «меньше или больше, чем нормальный» – 1. В итоге, чем больше общая сумма, тем больше отклонение от нормальных как положительных, так и отрицательных эмоций. В рамках проверки опросника проведено 9400 опросов 800 врачами общей практики. По результатам исследования около 1/2 (47%) пациентов с депрессией имеют нарушения позитивного и негативного аффекта, 40% опро-

шенных оценили нарушения как средней степени, и только относительно небольшое число пациентов (13%) – как легкие. Разработанный инструмент также направлен на улучшение качества консультации, в ходе которой оцениваются те аспекты, которые наиболее важны для пациента, способствуя формированию у него большей приверженности лечению.

Подводя итог, профессор Norwood подчеркнул, что ремиссия в представлении пациентов не ограничивается только отсутствием депрессивных симптомов. Вероятно, что позитивный аффект в большой степени соотносится с ожиданиями больных, а результаты исследований указывают на то, что позитивный и негативный аффекты существенно влияют на функциональный исход, важный для пациентов. И, наконец, судя по доступным данным, агомелатин связан с улучшением позитивного и негативного аффектов, а также ускоряет редукцию функциональной нетрудоспособности (**рис. 4**).

Профессор психиатрии университета Регенсбурга Goran Hajak (Германия) в своем выступлении остановился на нескольких клинических примерах успешного применения агомелатина из собственной практики.

Клинический случай 1 «Молодая учительница». Женщина 29 лет. Последние 2 года предъявляет жалобы на выраженную ангедонию, недостаток уверенности в себе, чувство безнадежности при отсутствии жалоб на плохое настроение. Состояние ухудшилось в последние 5 нед, когда появились жалобы на сниженное настроение (24 балла по шкале HAM-D), отсутствие желания чем-либо заниматься наряду с общей нервозностью, суелостью и трудностями ночного засыпания. Перечисленные симптомы мешали справляться с профессиональными обязанностями в течение последних недель. При обращении за психиатрической помощью был поставлен диагноз двойной депрессии (дистимия + депрессивный эпизод). Из дополнительных анамнестических сведений известно, что пациентка замужем в течение последних 2 лет. Пара хотела завести ребенка, однако муж занимался продвижением по карьерной лестнице и откладывал решение этого вопроса. С течением времени отношения все больше приобретали конфликтный характер, утратилась интимная составляющая. За последние 2 года супруги обращались как за индивидуальной, так и семейной психотерапией, но в обоих случаях после нескольких посещений принимали решение прекратить встречи со специалистом. Пациентка консультировалась у врача общей практики, последовательно принимала циталопрам 5 мг, сертралин 50 мг, доксерпин 20 мг. Каждый курс терапии отменяла самостоятельно спустя короткий промежуток времени в связи с выраженностью нежелательных явлений. Также по рекомендации врача общей практики принимала зверобой, на фоне которого отмечала некоторое улучшение своего состояния, однако усилившаяся нервозность послужила причиной отмены лечения, после чего симптомы депрессии усугубились. Продолжая попытки избавиться от беспокоящих симптомов, пациентка обратилась к психиатру, который назначил 7,5 мг миртазапина, 75 мг венлафаксина и 100 мг кветиапина (замедленного высвобождения) – терапия также была неэффективной и отменена из-за побочных эффектов. Следующим шагом в назначениях был литий, однако даже при низком содержании в плазме (0,4 ммоль/л) появились жалобы на тремор и нервозность. Обратившись за помощью в клинику профессора Hajak, пациентка ничего не принимала. В качестве купирующей антидепрессивной терапии был выбран агомелатин как препарат с хорошим профилем переносимости и коротким периодом полувыведения, что позволяло оперативно регулировать назначение. После первой же таблетки, принятой за час до сна, появились жалобы на выраженный тревожный синдром, нервозность и трудности при засыпании. Такой фармакологический эффект был объяснен профессором Hajak мультимодальным действием агомелатина (как на мелатонинергическую систему, так и на норадреналин/дофаминовую систему, именно с

активацией последней связывается наблюдаемый побочный эффект). Было предложено сместить время приема агомелатина с 22:00 на 18:00, что позволило добиться хорошей переносимости лекарства. По мнению лектора, прием агомелатина за несколько часов до сна позволяет избежать выраженного тревожного синдрома и как следствие – страха перед засыпанием. Пациентка стала принимать агомелатин, отметила постепенное улучшение в своем состоянии, которое началось с увеличения активности в вечерние часы, умеренно улучшилось настроение и гедонистические побуждения (HAM-D – 16 баллов), что позволило ей убедить мужа пройти курс психотерапии, на фоне которого выраженность состояния еще больше уменьшилась (HAM-D – 12 баллов). И, несмотря на то что не было достигнуто асимптоматической ремиссии, полученный результат оказался существенно лучше предыдущих попыток медикаментозной коррекции.

В качестве резюме лектором подчеркивается важность учета мнения пациента при назначении лекарственной терапии. Не менее важным представляется исчерпывающее информирование больного о механизме действия лекарства и возможных побочных эффектах. И если на начальных этапах приема появляются признаки плохой переносимости лечения, то необязательно сразу отменять терапию, иногда достаточно просто изменить схему приема. Примечательно, что в приведенном клиническом примере ожидания пациентки от лечения сводились к возможности вернуться к работе, а не к желанию наладить семейные взаимоотношения, как можно было бы предполагать. Научные данные свидетельствуют, что для 74,3% пациентов наиболее значимой целью терапии являлось «возвращение к жизни в рамках своего привычного функционирования» (M.Zimmermann и соавт., 2006). Одним из показателей нормального функционирования является успешное выполнение рутинных задач, например поход в магазин, что напрямую связано с когнитивными функциями. В исследовании P.Gogwood (2014 г.) было продемонстрировано улучшение когнитивных показателей пациентов с депрессией на фоне приема агомелатина на примере успешного выполнения Trial Making Test, оценивающего внимание, скорость выполнения задания и когнитивную гибкость.

Клинический случай 2 «Инженер с тревожно-депрессивным синдромом». Мужчина 45 лет, женат, двое детей, работает по специальности в крупной компании. Около 2 лет назад на новогоднем корпоративе изменил жене с практиканткой. Не в состоянии скрывать это от супруги, сознался, отношения в семье постепенно нормализовались. Во время новогоднего корпоратива год спустя неожиданно почувствовал боль за грудиной, проблемы с дыханием, тошноту, однократно вырвало. По скорой доставлен в больницу, однако соматической патологии выявить не удалось. Психиатром поставлен диагноз «паническое расстройство с агорафобией». В течение последующих 3 мес нарастала частота панических атак, появилась постоянная фоновая тревога, в то же время резко снизилось настроение, появились суицидальные фантазии, практически перестал выходить из дома. Самостоятельно обратился к психиатру. Балл по шкале Гамильтона – 32, что соответствует тяжелой депрессии. В его состоянии обращало на себя внимание выраженность идей виновности, что ярко отражает негативную симптоматику при депрессии. На первый взгляд, объяснение состояния лежит на поверхности, т.е. пациента мучило чувство вины по отношению к супруге от произошедшего год назад. Однако в процессе сбора анамнеза удалось выявить другую причину состояния: мужчина сообщил, что произошедшая близость была лучшей в его жизни. В его случае 1-й линией лечения является психотерапия, но после первого же сеанса у психотерапевта последний отказался с ним работать, рекомендуя на текущем этапе начать прием медикаментов (из-за выраженности симптомов тревожности, стойко сниженного настроения и суицидальных мыслей). С целью коррекции состояния была назначена медикаментозная коррекция (эсциталопрам и лоразепам), на фоне которой суммарный балл по шкале Гамильтона снизился сначала до 24, а позднее до 16 баллов. Однако спустя несколько недель лечения проявился побочный эффект терапии в

виде снижения либидо, из-за чего интимная жизнь семьи разладилась. В этом случае было принято решение постепенно снизить дозировки назначенных препаратов и рекомендовать прием агомелатина, на фоне применения которого сексуальная дисфункция прошла. На фоне лекарственной терапии агомелатином пациент параллельно посещал сеансы психодинамической психотерапии, что позволило снизить балл по шкале Гамильтона до 9. Подтверждая данные об отсутствии негативного влияния агомелатина на сексуальную функцию, в отличие от препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, лектор приводит данные A.Motejo и соавт. (2015 г.).

Клинический случай 3 «Депрессия у пациента с расстройством шизофренического спектра». Мужчина 25 лет. Студент медицинского университета. Первый депрессивный эпизод случился в возрасте 18 лет, состояние повторилось 6 лет спустя (24 года), однако второй эпизод заболевания отличался большей тяжестью и разнообразием психопатологических проявлений. В тот период он испытывал недостаток побуждений, существенно ухудшились когнитивные показатели, зафиксирована суицидальная попытка. Вместе с тем появились жалобы в виде бредовых идей, например «университет испортил мой мозг и повлиял на мою карьеру». Таким образом, это была психотическая, параноидная симптоматика. После этого эпизода не было полной ремиссии, больной был неспособен возобновить учебу в университете, продолжал испытывать недостаток мотивации. Под наблюдением профессора Najak попал в возрасте 23 лет с симптомами сниженного настроения (без бреда). Проведена психометрическая оценка состояния, которая выявила 24 балла по шкале Гамильтона, 9 и 37 баллов по шкале PANSS, продуктивные и негативные симптомы соответственно. При обращении у пациента была следующая терапия: венлафаксин – 225 мг/сут, арипипразол – 30 мг и литий (плазменная концентрация – 0,6 ммоль/л). В качестве терапевтической стратегии было предложено снизить дозировку арипипразола до 15 мг, отменить венлафаксин и добавили агомелатин при неизменной терапии литием. Спустя 2 мес удалось зафиксировать значимое улучшение в состоянии: 11 баллов по шкале Гамильтона; PANNS по позитивным симптомам показывал 8 баллов, а по негативным снизился до 14. Выбор агомелатина был обусловлен имеющимися данными об эффективности препарата у пациентов с расстройством шизофренического спектра и вторичной депрессией (S.English и соавт., 2016), что может быть объяснено изменением содержания дофамина и норадреналина в лобных долях.

В заключение лектор резюмировал данные о терапевтическом действии агомелатина: при его эффективности в отношении тревожно-депрессивной симптоматики, нормализации когнитивных показателей и социального функционирования препарат обладает хорошим профилем переносимости.

Литература/References

1. Sibitz I et al. ICD-10 or DSM-IV? Anhedonia, fatigue and depressed mood as screening symptoms for diagnosing a current depressive episode in physically ill patients in general hospital. *J Affect Dis* 2010; 126 (1): 245–51.
2. Fried EI, Nesse RM. Depression is not a consistent syndrome: an investigation of unique symptom patterns in the STAR* D study. *J Affect Dis* 2015; 172: 96–102.
3. Olson TR, Presniak MD, MacGregor MW. Reevaluating positive affect in the Center for Epidemiologic Studies-Depression scale. *Psychiatry Res* 2010; 178 (3): 545–9.
4. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19 (1): 34–40.
5. Kampermann L, Nestoriuc Y, Shedden-Mora MC. Physicians' beliefs about placebo and nocebo effects in antidepressants—an online survey among German practitioners. *PLoS One* 2017; 12 (5): e0178719.

6. Read J et al. Beliefs of people taking antidepressants about the causes of their own depression. *J Affect Dis* 2015; 174: 150–6.
7. Chen JA et al. Association between patient beliefs regarding assigned treatment and clinical response: reanalysis of data from the Hypericum Depression Trial Study Group. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 (12): 1669–76.
8. Sinyor M et al. Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses 2010.
9. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR* D) trial: a review. *Canadian J Psychiatry* 2010; 55 (3): 126–35.
10. Demyttenaere K, Donneau AF, Albert A et al. What is important in being cured from depression? Discordance between physicians and patients (1). *J Affect Dis* 2015; 174: 390–6.
11. Collins PY, Patel V, Joestl SS et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011; 475 (7354): 27–30. DOI: 10.1038/475027a. PubMed PMID: 21734685; PubMed Central PMCID: PMC3173804.
12. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9 (2): 87–98. PubMed PMID: 17007486.
13. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (12): 1465–75. PubMed PMID: 14728109.
14. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy—lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274 (5288): 740–3. PubMed PMID: 8966556.
15. Stewart WF, Ricci JA, Chee E et al. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA* 2003; 289 (23): 3135–44. Erratum in: *JAMA* 2003; 290 (16): 2218. PubMed PMID: 12813119.
16. Judd LL et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Dis* 1998; 50 (2): 97–108.
17. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF et al. The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (11): 608–19. PubMed PMID: 9862607.
18. Geschwind N, Nicolson NA, Peeters F et al. Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21 (3): 241–7. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.11.004. Epub 2010 Dec 13. PubMed PMID: 21146375.
19. Uber R et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychological Med* 2012; 42 (5): 967–80.
20. Kennedy SH, Avedisova A, Giménez-Montesinos N et al; Agomelatine Study Group. A placebo-controlled study of three agomelatine doseregimens (10 mg, 25 mg, 25–50 mg) in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24 (4): 553–63. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.01.006. PubMed PMID: 24530273.
21. Vinckier F, Gourion D, Mouchabac S. Anhedonia predicts poor psychosocial functioning: Results from a large cohort of patients treated for major depressive disorder by general practitioners. *Eur Psychiatry* 2017; 44: 1–8. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.02.485. PubMed PMID: 28535406.
22. Castle D, Hopwood M, Crawford A. Raising the profile of affective blunting in general practice. *Australian & New Zealand J Psychiatry* 2015; 49: 106–7.
23. Zimmerman M et al. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (1): 148–50.
24. Gorwood P et al. Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24 (10): 1630–40.
25. Montejo AL, Montejo L, Navarro-Cremades F. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28 (6): 418–23. DOI: 10.1097/YCO.000000000000198. Review. PubMed PMID: 26382168.
26. Englisch S, Jung HS, Lewien A et al. Agomelatine for the Treatment of Major Depressive Episodes in Schizophrenia-Spectrum Disorders: An Open-Prospective Proof-of-Concept Study. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36 (6): 597–607. PubMed PMID: 27805978.

Сведения об авторе**Марачев Максим Павлович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского».

E-mail: marachevm@gmail.com

Терапия аутистических расстройств препаратом Тералиджен® (алимемазин) в детской практике в амбулаторных условиях

Н.В.Алешина✉

ГУЗ «Саратовский городской психоневрологический диспансер». 410038, Россия, Саратов, ул. Загорная, д. 3

✉aleshina78@gmail.com

Приводятся результаты исследования применения препарата алимемазин (Тералиджен®) для лечения процессуального и органического раннего детского аутизма. Препарат назначался в дозировках от 2,5 до 15 мг/сут per os. Длительность амбулаторной фармакотерапии составляла не менее 6 нед. На фоне лечения отмечена редукция поведенческих нарушений, агрессивных и аутоагрессивных тенденций, обсессивно-фобической симптоматики, кататонических стереотипов, что способствовало социализации ребенка и повышало качество жизни детей, а также их родственников. Отмечена хорошая переносимость препарата алимемазин (Тералиджен®).

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, ранний детский аутизм процессуального и органического генеза, негативные расстройства, позитивная симптоматика, задержка развития речи, интеллектуальное развитие, агрессивные и аутоагрессивные тенденции, лечение, Тералиджен, эффективность, нежелательные явления.

Для цитирования: Алешина Н.В. Терапия аутистических расстройств препаратом Тералиджен® (алимемазин) в детской практике в амбулаторных условиях. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (1): 23–26.

Therapy of autistic disorders with drug Teraligen® (alimemazine) in children's practice on an outpatient basis

N.V.Aleshina✉

Saratov City Psychoneurological Dispensary. 410038, Russian Federation, Saratov, ul. Zagornaia, d. 3

✉aleshina78@gmail.com

The study presents the results of using alimemazine (Theraligen®) drug in the early childhood autism treatment. The drug was administered at doses ranging from 2.5 mg to 15 mg per day per os. The duration of outpatient pharmacotherapy was at least 6 weeks. Against the background of treatment, was noted the reduction of behavioral disorders, aggressive and auto-aggressive tendencies, obsessive-phobic symptoms, catatonic stereotypes, which contributed to the socialization of the child and increased the quality of life of children, as well as their relatives. A good tolerability of the drug Alimemazine (Theraligen®) has been noted.

Key words: autism spectrum disorders, early childhood autism of endogenic and organic origins, negative symptoms, positive symptomatology, speech delay, intellectual development, aggressive and auto-aggressive tendencies, treatment, Theraligen, efficiency, side effects.

For citation: Aleshina N.V. Therapy of autistic disorders with drug Teraligen® (alimemazine) in children's practice on an outpatient basis. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (1): 23–26.

Во всем мире происходит рост числа психических заболеваний. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. психические расстройства войдут в первую пятерку болезней, ведущих к инвалидизации. Особое место в структуре психических заболеваний занимают нарушения у детей. В частности, одной из наиболее актуальных в современной психиатрии является проблема расстройств аутистического спектра, которая обусловлена неуклонным увеличением числа детей, страдающих ранним детским аутизмом – РДА (В.М.Башина, Г.Н.Пивоварова, 1970; В.М.Башина, 1974, 1977, 1993, 1999; С.А.Морозов, 2000; М.Г.Красноперова, 2003; Л.В.Варанкова, 2004; В.М.Сомова, 2010; О.З.Хайретдинов, 2010; S.Rogers, 2001; T.Wassink, 2001; M.Acosta, P.Pearl, 2006). По данным Всемирной организации аутизма, в 2008 г. 1 случай аутизма приходился на 150 детей, анализ динамики эпидемиологических данных свидетельствует, что за 10 лет число детей с аутизмом выросло в 10 раз.

В настоящее время в качестве патогенетических факторов РДА рассматривается дисбаланс серотонина и дофамина, а именно повышение уровня серотонина (E.Cook и соавт., 1990, 1993, 1996) и снижение дофамина в базальных ганглиях (E.Ornitz, 1978; J.Martineau и соавт., 1992). Проведенные у детей с аутизмом позитронно-томографические исследования подтверждают данные о нарушении обмена дофамина и гиперчувствительности дофаминовых рецепторов в структурах мозга. Повышение активности

дофамина в мезалимбических дофаминовых нейронах рассматривается как причина позитивной психической симптоматики, а снижение его активности в префронтальных областях связывается с дефицитарными проявлениями. Дисфункция других моноаминергических систем может играть не менее важную роль в генезе классического аутизма (M.Olds, A.Yuwiler и соавт., 1992).

Учитывая узкий спектр препаратов, разрешенных к применению в детском возрасте, не теряет своей актуальности вопрос медикаментозного лечения РДА, в том числе в амбулаторных условиях.

В качестве «малого» нейролептика для коррекции аутистических расстройств нами был выбран препарат Тералиджен® (алимемазин), выпускаемый ОАО «Валента Фармацевтика».

Тералиджен® разрешен к применению у детей старше 7 лет, хорошо переносится, имеет широкий спектр действия. Препарат оказывает противотревожное и противодепрессивное действие (блокирующее действие на серотониновые рецепторы), вегетостабилизирующее, седативное, снотворное, умеренное α -адреноблокирующее, противорвотное, спазмолитическое, антигистаминное и противокашлевое действие.

Цель исследования: изучить эффективность и переносимость препарата Тералиджен® для лечения процессуального и органического аутизма в амбулаторных условиях.

Таблица 1. Эффективность терапии препаратом Тералиджен® (алимемазин) по шкале CARS

Критерий	До лечения		Через 6 нед	
	процессуальный РДА	органический РДА	процессуальный РДА	органический РДА
Взаимоотношения с людьми	3,0±0,25	3,0±0,25	2,5±0,25*	2,5±0,25*
Подражание и навыки имитации	3,0±0,25	3,0±0,25	2,5±0,25*	2,5±0,25*
Эмоциональный фон	3,0±0,25	3,0±0,25	2,0±0,25*	2,5±0,25*
Контроль тела	2,5±0,25	2,5±0,25	2,0±0,25	2,0±0,25
Игрушки и другие предметы в обиходе	2,5±0,25	2,5±0,25	1,5±0,25	1,5±0,25
Приспособленность к изменениям	4,0±0,25	4,5±0,25	3,0±0,26*	3,0±0,25*
Визуальная оценка ситуации	1,5±0,25	1,5±0,25	1,0±0,25	1,0±0,25
Звуковая реакция на действительность	3,0±0,25	2,5±0,25	2,0±0,25*	2,0±0,25
Обонятельные, осязательные, вкусовые реакции	2,0±0,25	2,5±0,25	2,0±0,25	2,0±0,25
Страхи и реакция на стресс	3,0±0,25	3,0±0,25	2,0±0,25*	2,0±0,25*
Коммуникационные способности	4,0±0,25	4,0±0,25	2,5±0,25*	2,5±0,25*
Навыки невербального общения	3,0±0,25	3,0±0,25	2,5±0,25	2,5±0,25
Физическая активность	2,0±0,25	3,0±0,25	1,5±0,25*	2,5±0,25*
Интеллект	3,0±0,25	3,0±0,25	3,0±0,25	2,5±0,25*
Общее впечатление	3,0±0,25	3,0±0,25	2,5±0,25*	2,5±0,25*
Общая сумма баллов	42,5±0,25	44±0,25	32,5±0,25*	33,5±0,25*

*Значение $p < 0,05$ является статистически значимым.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 66 детей (61 мальчик и 5 девочек) в возрасте от 7 до 12 лет, страдающих РДА органического и процессуального генеза, из них некоторые дети были с перинатальной патологией в анамнезе. Первую группу пациентов с процессуальным РДА составили 34 ребенка: 88,24% ($n=30$) мальчиков и 11,76% ($n=4$) девочек. Вторую группу с органическим РДА составили 32 ребенка, из них 96,8% ($n=31$) мальчиков и 3,2% ($n=1$) девочек. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Пациенты, страдающие РДА, состояли на диспансерном учете и находились на амбулаторном лечении в ГУЗ «Саратовский городской психоневрологический диспансер».

В целом клиническая картина у страдающих РДА включает в себя расстройства коммуникативных навыков, тревожно-фобические проявления, нарушения поведения, аутоагрессию, расстройства адаптации, когнитивные дисфункции. Клиническая картина пациентов 1-й группы с процессуальным РДА включала в себя негативные расстройства, позитивную симптоматику, симптомы искаженного психического развития. Преобладали расстройства экспрессивной речи, мышления, кататонические стереотипии: потряхивание кистями рук, постукивание по телу или предметам, бег на цыпочках, бег по кругу. Поведенческие расстройства сочетались с нарушением эмоционально-волевой сферы в виде эмоциональной неадекватности с преобладанием тревоги и страха. Игровая деятельность носила характер стереотипий, в ней отсутствовали сюжет и ролевая идентификация.

В клинической картине органического РДА (во 2-й группе) преобладали задержки развития речи с нарушением звукопроизношения, мелодики и темпа речи, интеллектуального развития, формирования навыков самообслуживания, возникновение реакции гнева, агрессивных и аутоагрессивных тенденций. Внимание детей удерживалось с трудом, отмечалась быстрая истощаемость психических процессов. Отмечались расстройства коммуникаций. Пациенты не участвовали в коллективных играх, обнюхивали предметы, облизывали игрушки. Все обследованные пациенты не имели обострения хронических неврологических и соматических заболеваний.

Исходно и в динамике в процессе исследования наряду с клинико-психопатологическими методами обследования

использовались психометрические шкалы и опросники. Для оценки динамики состояния детей на фоне приема препарата в исследовании применялась оценочная шкала РДА CARS – Childhood Autism Rating Scale (E.Schopler и соавт., 1980, 1988), являющаяся широко используемой шкалой для определения выраженности аутистических проявлений у детей; также определялись модифицированный тест Люшера (компьютерный вариант) – The Lüscher Color Test, рисуночные тесты «сюжетные картинки»; оценка и регистрация побочных эффектов проводилась с использованием шкалы DOTESS (Dosage Recorded Treatment Emergent Symptom Scale). Оценка по шкале CARS осуществлялась до начала терапии и спустя 6 нед, по шкале DOTESS – до начала терапии, а также каждые 7 дней на протяжении 6 нед.

Детям в 1-й группе с процессуальным РДА Тералиджен® назначался в дозировках от 5 до 15 мг/сут. У пациентов 2-й группы в 100% регистрировалась резидуальная патология центральной нервной системы, в связи с чем назначалась терапия седативными ноотропами (Ноофен, Пикамилон). В этой группе пациентов Тералиджен® назначался в дозировке 2,5–10 мг/сут. Длительность амбулаторной фармакотерапии препаратом Тералиджен® составляла не менее 6 нед. Пациенты обеих групп также занимались с детским психологом и логопедом.

Результаты

Спустя 6 нед лечения в обеих группах зарегистрирована положительная динамика: в группе процессуального РДА по шкале CARS она составила 32,5±0,25 балла и в группе органического РДА – 33,5±0,25 балла (табл. 1).

Среднее улучшение критериев в обеих группах составило от 0,5 до 1,5 балла, что свидетельствует о значительной положительной динамике аутистических расстройств.

Наилучший результат был получен по параметру «коммуникационные способности», которые выражались в уменьшении поведенческих нарушений, агрессивных и аутоагрессивных тенденций, а также способствовали социализации ребенка. Дети при последующих посещениях кабинета участкового психиатра либо в меньшей степени, либо не обнаруживали «полевого поведения». Уменьшение обсессивно-фобической, кататонической симптоматики повышало качество жизни и способствовало реабилитации детей.

Таблица 2. Частота встречаемости побочных эффектов при лечении Тералидженом по шкале DOTES

Побочные эффекты	Индекс по DOTES	Процессуальный РДА (n=34)		Органический РДА (n=32)	
		абс.	%	абс.	%
Отсутствие побочных эффектов	1	30	88,2	27	84,3
Побочные эффекты, не связанные с лечением	2	2	5,9	1	3,2
Побочные эффекты, возможно связанные с лечением, без отмены терапии	3	2	5,9	4	12,5
Побочные эффекты, связанные с лечением и требующие отмены терапии	4		0		0

Положительная динамика в эмоционально-волевой сфере также подтверждалась тестом Люшера.

В процессе терапии препаратом Тералиджен® (алимемазин) были выявлены побочные эффекты, возможно связанные с лечением, но не требующие отмены препарата, у 5,9% (n=2) пациентов с процессуальным РДА и у 12,5% (n=4) – с органическим РДА. Преимущественно на 1-й неделе терапии отмечалась сонливость, которая купировалась уменьшением дозы с последующей постепенной титрацией препарата. Лучшая переносимость препарата Тералиджен® в группе пациентов процессуального РДА объясняется отсутствием резидуальной патологии (в отличие от группы с органическим РДА); **табл. 2.**

Побочные эффекты, возможно не связанные с терапией препаратом Тералиджен®, регистрировались у 5,9% (n=2) пациентов с процессуальным РДА и у 3,2% (n=1) – с органическим РДА. Нежелательные явления выражались в гипергидрозе, субфебрилитете и общей слабости. Связывались с нерезко выраженными, непродолжительными проявлениями острой респираторной вирусной инфекции на момент обследования и не требовали отмены нейролептика (**см. табл. 2**).

Заключение

Анализ терапевтической эффективности препарата Тералиджен® (алимемазин) в суточной дозе от 2,5 до 15 мг в течение 6 нед терапии подтвердил его эффективность и безопасность для коррекции расстройств у детей в возрасте от 7 до 12 лет, страдающих ранним процессуальным и органическим аутизмом. Важно подчеркнуть, что клинически значимой особенностью препарата Тералиджен® является широкий диапазон активности, обусловленный его мультимодальным действием, при котором собственно психотропные эффекты (нормотимический, анксиолитический, антифобический, антидепрессивный, антиобсессивный, седативный и гипнотический, а также мягкий инцизивный и некоторые другие) сочетаются с вегетокорректирующим и антигистаминным действием, кроме этого стоит отметить положительное влияние терапии на когнитивное функционирование.

Совокупность клинических эффектов, в том числе отличных от других препаратов, определяет в целом положительную динамику и эффекты лечения и способствует редукции поведенческих расстройств и нормализации поведения, а также симптомов искаженного психического развития, тревожно-депрессивных, обсессивно-фобических, нарушений сна и кататонических стереотипий. Все это в сочетании с повышением уровня и степени интеллектуального отклика, восстановлением мышления, речи, визуальной, слуховой, тактильной реакции способствует лучшей обучаемости и улучшению коммуникативной сферы, социализации детей, страдающих РДА, соответственно, открывая перспективы их интеграции в среднеобразовательные учреждения наряду с возможностью обучения по общеобразовательной программе.

Таким образом, доказанная эффективность, а также хорошая (как правило, без значимых побочных эффектов) переносимость препарата Тералиджен® позволяют использовать его для лечения аутизма у детей и способ-

ствуют возможности рекомендовать препарат для широкого применения в амбулаторных условиях.

Литература/References

1. Башина В.М., Симашикова Н.В. Лечение и реабилитация больных аутизмом в детстве. В кн.: *Материалы XIII съезда психиатров России*. М., 2000; с. 113–4. / *Bashina V.M., Simashkova N.V. Lechenie i reabilitatsiia bol'nykh autizmom v detstve. V kn.: Materialy XIII s'ezda psikiatrov Rossii*. М., 2000; s. 113–4. [in Russian]
2. Башина В.М., Симашикова Н.В., Грачев В.В., Горбачевская Н.Л. Речевые и моторные расстройства при синдроме Ретта. *Журн. невропатол. и психиатр.* 2001; 101 (7): 20–4. / *Bashina V.M., Simashkova N.V., Grachev V.V., Gorbachevskaya N.L. Rechevye i motornye rasstroistva pri sindrome Retta. Zburn. neuropatol. i psikiatr.* 2001; 101 (7): 20–4. [in Russian]
3. Башина В.М., Красноперова М.Г., Симашикова Н.В. Классификация расстройств аутистического спектра у детей. *Аутизм и нарушения развития*. 2003; 2: 2–9. / *Bashina V.M., Krasnope-rova M.G., Simashkova N.V. Klassifikatsiia rasstroistv autisticheskogo spektra u detei. Autizm i narusheniia razvitiia*. 2003; 2: 2–9. [in Russian]
4. Башина В.М., Красноперова М.Г., Симашикова Н.В. Применение церебролизина в сочетании с нейролептиками для коррекции расстройств при процессуальном детском аутизме. *Психиатрия*. 2004; 1 (7): 35–42. / *Bashina V.M., Krasnope-rova M.G., Simashkova N.V. Primenenie tserebrolozina v sochetanii s neiroleptikami dlia korrektsii rasstroistv pri protsessual'nom detskom autizme. Psikihiatriia*. 2004; 1 (7): 35–42. [in Russian]
5. Башина В.М., Пивоварова Г.Н. Синдром аутизма у детей. *Журн. неврологии и психиатрии*. 1970; 6: 941–6. / *Bashina V.M., Pivo-varova G.N. Sindrom autizma u detei. Zburn. neurologii i psikihiatrii*. 1970; 6: 941–6. [in Russian]
6. Морозов С.А. Аутизм: методологические аспекты коррекции. М.: *Сигнал*, 2002. / *Morozov S.A. Autizm: metodologicheskie aspekty korrektsii*. М.: *Signal*, 2002. [in Russian]
7. Морозов С.А. Актуальные проблемы детей с аутизмом в России. *Гражданское общество – детям России*. М., 2001; с. 69. / *Morozov S.A. Aktual'nye problemy detei s autizmom v Rossii. Grazhdanskoe obschestvo – detiam Rossii*. М., 2001; s. 69. [in Russian]
8. Морозова С.С. Аутизм: коррекционная работа при тяжелых и осложненных формах. М., 2007. / *Morozova S.S. Autizm: korrektsionnaia rabota pri tiazhelykh i oslozbnennykh forma*. М., 2007. [in Russian]
9. Лебединская К.С., Никольская О.С., Баенская Е.Р. и др. Дети с нарушениями общения. М.: Просвещение, 1989. / *Lebedinskaia K.S., Nikol'skaia O.S., Baenskaia E.R. i dr. Deti s narusheniami obsbcheniia*. М.: *Prosveshchenie*, 1989. [in Russian]
10. Лебединская К.С., Никольская О.С. Дефектологические проблемы раннего детского аутизма. *Сообщение I. Дефектология*. 1987; 6: 10–6. / *Lebedinskaia K.S., Nikol'skaia O.S. Defektologicheskie problemy rannego detskogo autizma. Soobsbchenie I. Defektologiia*. 1987; 6: 10–6. [in Russian]
11. Лебединская К.С., Никольская О.С. Дефектологические проблемы раннего детского аутизма. *Сообщение II. Дефектология*. 1988; 2: 10–5. / *Lebedinskaia K.S., Nikol'skaia O.S. Defektologicheskie problemy rannego detskogo autizma. Soobsbchenie II. Defektologiia*. 1988; 2: 10–5. [in Russian]
12. Лебединская К.С. Медикаментозная терапия раннего детского аутизма. *Дефектология*. 1994; 2: 3–8. / *Lebedinskaia K.S. Me-*

- dikamentoznaia terapiia rannego detskogo autizma. Defektologiya. 1994; 2: 3–8. [in Russian]*
13. Лебединский В.В., Никольская О.С., Баенская Е.Р., Либлинг М.М. Эмоциональные нарушения в детском возрасте и их коррекция. М.: Изд-во МГУ, 1990. / *Lebedinskii V.V., Nikol'skaia O.S., Baen'skaia E.R., Libling M.M. Emotsional'nye narusbeniia v detskom vozraste i ikh korrektsiia. M.: Izd-vo MGU, 1990. [in Russian]*
 14. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение. М.: Медицина, 2003. / *Remsmidht Kh. Autizm. Klinicheskie protivleniia, prichiny i lechenie. M.: Meditsina, 2003. [in Russian]*
 15. Красноперова М.Г. Клинические особенности детского аутизма, протекающего с эндогенными манифестными психозами и задержкой психического развития. Журн. неврологии и психиатрии. 2004; 2: 5–10. / *Krasnoperova M.G. Klinicheskie osobennosti detskogo autizma, protekauiuscbego s endogennymi manifestnymi psikhicheskogo razvitiia. Zbun. nevrologii i psikhiatrii. 2004; 2: 5–10. [in Russian]*
 16. Сухарева Т.Е. Лекции по психиатрии детского возраста. Т. 3. М., 1965. / *Sukhareva T.E. Leksii po psikhiatrii detskogo vozrasta. T. 3. M., 1965. [in Russian]*
 17. Ульянова Р.К. Дошкольное воспитание аномальных детей. Коррекция двигательных нарушений у детей дошкольного возраста с ранним детским аутизмом. Дефектология. 1988; 4: 66–70. / *Ulianova R.K. Doskol'noe vospitanie anomal'nykh detei. Korrektsiia dvigatel'nykh narusbenii u detei doskol'nogo vozrasta s rannim detskim autizmom. Defektologiya. 1988; 4: 66–70. [in Russian]*
 18. Ульянова Р.К. Проблемы коррекционной работы с аутичными детьми. Педагогический поиск. 1999; 9. / *Ulianova R.K. Problemy korrektsionnoi raboty s autichnymi det'mi. Pedagogicheskii poisk. 1999; 9. [in Russian]*
 19. Хайретдинов О.З. Исследование феноменологии органического аутизма с помощью клинко-этиологического метода. М.: Медпрактика–М., 2010; с. 163. / *Khairatdinov O.Z. Issledovanie fenomenologii organicheskogo autizma s potosbch'iu kliniko-etologicheskogo metoda. M.: Medpraktika–M., 2010; s. 163. [in Russian]*
 20. Хейссерман Э. Потенциальные возможности психического развития нормального и аномального ребенка. М., 1964. / *Heisserman E. Potentsial'nye vozmozhnosti psikhicheskogo razvitiia normal'nogo i anomal'nogo rebenka. M., 1964. [in Russian]*
 21. Acosta MT, Pearl PL. Genetic aspects of autism. In: *Autism: A neurological disorder of early brain development. Mac Keith Press 2006; p. 93–114.*
 22. Gillberg C, Peeters T. *Autism. Medical and educational aspects. Antwerpen&Goteborg, 1995.*
 23. Rutter M. The treatment of autistic children. *J Child Psychol Psychiatr 1985; 26: 193–214.*
 24. Rutter M. *Autistic children: Infancy to adulthood. Semin Psychiatry 1970; 2: 435–50.*
 25. Rutter M. *Diagnostic and definition of childhood autism. J Autism Child Schizopbrenia 1978; 8: 139–61.*
 26. Алешина Н.В., Филиппова Н.В., Барыльник Ю.В. Тералиджен в комплексной терапии органического и процессуального раннего детского аутизма. Ч. 3. Междунар. научно-исследовательский журн. 2014; 2 (21): 89–90. / *Aleshina N.V., Filippova N.V., Baryl'nik Yu.B. Teralidzhen v kompleksnoi terapii organicheskogo i protsessual'nogo rannego detskogo autizma. Ch. 3. Mezhdunar. nauchno-issledovatel'skii zburn. 2014; 2 (21): 89–90. [in Russian]*
 27. Алешина Н.В. Опыт применения препарата Тералиджен в лечении генерализованных тревожно-фобических расстройств. Сборник трудов Областной научно-практической конференции психиатров, наркологов, психотерапевтов. Вып. 9. Саратов, 2011; с. 228–38. / *Aleshina N.V. Opyt primeneniia preparata Teralidzhen v lechenii generalizovannykh trevozhno-fobicheskikh rasstroistv. Sbornik trudov Oblastnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii psikhiatrov, narkologov, psikhoterapevtov. Vyp. 9. Saratov, 2011; s. 228–38. [in Russian]*
 28. Алешина Н.В. Сравнительное исследование эффективности препарата Тералиджен и Соннапакс при органических заболеваниях головного мозга. Сборник трудов Областной научно-практической конференции психиатров, наркологов, психотерапевтов. Вып. 10. Саратов, 2012; с. 206–16. / *Aleshina N.V. Sravnitel'noe issledovanie effektivnosti preparata Teralidzhen i Sonapaks pri organicheskikh zabolevaniakh golovnoogo mozga. Sbornik trudov Oblastnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii psikhiatrov, narkologov, psikhoterapevtov. Vyp. 10. Saratov, 2012; s. 206–16. [in Russian]*
 29. Алешина Н.В. Применение препарата Тералиджен в структуре фармакотерапии раннего детского аутизма (процессуального и органического). Психическое здоровье. 2014; 2 (93): 70–2. / *Aleshina N.V. Primenenie preparata Teralidzhen v strukture farmakoterapii rannego detskogo autizma (protsessual'nogo i organicheskogo). Psikhicheskoe zdorov'e. 2014; 2 (93): 70–2. [in Russian]*

Сведения об авторе

Алешина Наталья Викторовна – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГУЗ СГПНД, врач-психиатр. E-mail: aleshina78@gmail.com

Антидепрессивная терапия и социальное функционирование: выбор антидепрессанта для водителей

Н.Н.Петрова[✉], А.В.Маркин

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург,

Университетская наб., д. 7/9

[✉]petrova_nn@mail.ru

Современные алгоритмы антидепрессивной терапии предполагают длительные курсы лечения, поэтому переносимость антидепрессанта с минимизацией поведенческой токсичности необходима для обеспечения полноценного социального функционирования пациентов. В частности, антидепрессанты с выраженным седативным компонентом действия могут замедлять время реакции и ухудшать внимание, тем самым негативно влияя на способность к управлению транспортным средством. В статье приводятся современные данные о подходах к антидепрессивной терапии у водителей, в том числе о дополнительных факторах, повышающих риск аварий на фоне приема антидепрессантов. Обосновываются критерии выбора антидепрессанта для минимизации рисков, связанных с вождением.

Ключевые слова: антидепрессанты, вождение автомобиля.

Для цитирования: Петрова Н.Н., Маркин А.В. Антидепрессивная терапия и социальное функционирование: выбор антидепрессанта для водителей. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (1): 27–31.

Antidepressive therapy and social functioning: choosing antidepressant for drivers

N.N.Petrova[✉], A.V.Markin

Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., d. 7/9

[✉]petrova_nn@mail.ru

Modern algorithms antidepressant therapy suggest prolonged courses of treatment, therefore, the tolerability of an antidepressant with minimize the behavioural toxicity is necessary to ensure the full social functioning of patients. In particular, antidepressants with pronounced sedative component of action can slow down reaction time and impair attention and thereby adversely affecting the ability to control the vehicle. The article presents modern data about approaches to antidepressant therapy in drivers, including additional factors that increase the risk of accidents in patients receiving antidepressants. Selection criteria of the antidepressant to minimize the risks associated with driving are proposed.

Key words: antidepressants, driving.

For citation: Petrova N.N., Markin A.V. Antidepressive therapy and social functioning: choosing antidepressant for drivers. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (1): 27–31.

По данным метаанализов, современные антидепрессанты обнаруживают определенные различия по структуре побочных эффектов, что необходимо учитывать при индивидуальных назначениях, особенно если имеются сведения о нежелательных явлениях, развивавшихся у пациента в процессе тимоаналептической терапии ранее [1, 2]. Например, среди селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетин считается лидером по частоте гастроинтестинальных расстройств (тошнота, рвота, диарея), флувоксамин – по частоте тошноты, пароксетин – потливости и седации, сертралин – диареи. При этом частота тошноты и рвоты при приеме дулоксетина и венлафаксина (СИОЗС и норадреналина – СИОЗСН) выше, чем у препаратов группы СИОЗС. При приеме миртазапина и пароксетина отмечается значительная прибавка массы тела, а миртазапина и тразодона – выраженная седация.

Согласно рекомендациям S.Kennedy и соавт. «Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments» [3] по фармакологическому ведению взрослых пациентов с большим депрессивным расстройством, предназначенные для психиатров и врачей смежных специальностей, прием антидепрессантов должен длиться 6–9 мес после достижения симптоматической ремиссии, а при повышенном риске рецидива – 2 года и более. Имеются данные, подтверждающие это положение. В метаанализе исследований по поддерживающей терапии было выявлено, что антидепрессанты в качестве поддерживающей терапии превосходят плацебо как при длительном приеме от 1 до 12 мес (72 ис-

следования), так и в течение более 12 мес (35 исследований) [4]. Обзор 16 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (n>4000), проведенный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), выявил, что преимущество антидепрессантов в качестве поддерживающей терапии над плацебо в 2 раза возрастало при 52-недельном периоде наблюдения по сравнению с 24-недельным (37% против 18% соответственно) [5].

В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано преимущество более длительной поддерживающей антидепрессивной терапии, а именно, в течение 2 лет по сравнению с 1 годом. Если клинические факторы риска отсутствуют, то поддерживающую терапию рекомендовано продолжать более 2 лет (уровни доказательности 3 и 4) [6].

При резком прекращении приема антидепрессантов до 40% пациентов могут испытывать симптомы отмены (бессонница, тошнота, потеря равновесия, сенсорные расстройства, повышенная возбудимость) [7]. Например, формы выпуска пароксетина и венлафаксина немедленного высвобождения чаще вызывают симптомы отмены по сравнению с препаратами с более длительным периодом полувыведения [8].

Приоритетными при выборе препарата становятся минимальная выраженность поведенческой токсичности и спектр побочных действий. Особое значение в этом случае приобретают индивидуальная чувствительность и исходное отношение больного к антидепрессанту и психо-

Таблица 1. Характеристика соответствия риска аварии, связанного с приемом тразодона, и риска аварии, связанного с потреблением алкоголя

Период терапии на тразодоне, дни	Относительный риск попасть в аварию, ОР (95% ДИ)	Концентрация алкоголя в крови с эквивалентным риском аварии, %
0–30	2,00 (1,38–2,91)	0,07–0,11
31–120	3,52 (2,42–5,14)	0,10–0,13
121–240	4,2 (2,91–6,05)	0,11–0,14
241–360	3,85 (2,71–5,47)	0,10–0,13
>360	1,27 (1,02–1,59)	0,04–0,08

фармакотерапии в целом. В качестве препаратов выбора выступают антидепрессанты различной структуры, сочетающие мягкий тимоаналептический эффект с хорошей переносимостью [9].

Хорошая переносимость антидепрессивной терапии с минимизацией явлений поведенческой токсичности актуальна для обеспечения активного социального функционирования пациентов, что в современном обществе часто связано с необходимостью вождения автомобиля. Антидепрессанты с выраженным седативным компонентом действия могут замедлять время реакции и ухудшать внимание, тем самым негативно влияя на способность к управлению транспортным средством. Несмотря на отставание по уровню потребления на душу населения от западноевропейских или североамериканских стран, количество продаж антидепрессантов в России за 2016 г. достигло почти 7 млн упаковок только в розничных аптеках (данные IMS – Information Manage) [10].

Метаанализ от 2017 г., включивший данные исследований 1995–2015 гг., показал 40% повышение риска попасть в аварию и более чем трехкратное (отношение шансов – ОШ 3,19) повышение риска попасть в аварию со смертельным исходом у водителей, принимавших антидепрессанты [11].

Доступные зарубежные обзоры применения антидепрессантов у водителей выделяют помимо различий между препаратами дополнительные факторы, повышающие риск аварий на фоне приема антидепрессантов.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА), к которым относятся амитриптилин, имипрамин, а также активные метаболиты нортриптилин, дезипрамин и доксефин, повышают вероятность аварии в среднем на 41% [12]. Механизмы, определяющие этот риск, связаны не только с седацией, характерной для всех ТЦА, хоть и выраженной в разной степени, но и с антихолинергическим действием, влияющим на зрение, и риском ортостатической гипотензии.

K.Iwamoto и соавт. (Япония) установили прямую корреляцию между уровнем амитриптилина в плазме и способностью совершения маневров (через 4 ч после приема 25 мг амитриптилина) [13].

A.Brunnauer и соавт. показали, что только 10% пациентов, получающих ТЦА, способны сдать тест на вождение (Global Driving Ability Test), в то время как среди пациентов, применяющих миртазапин, эта цифра выше, хотя и не превышает 50% [14].

В норвежском исследовании J.Bramness и соавт. сравнили 2 группы пациентов: получавших седативные антидепрессанты (ТЦА и миртазапин) и неседативные. Было показано, что в 1-й группе риск дорожных происшествий был на 40% выше (ОШ 1,4, 95% доверительный интервал – ДИ 1,2–1,6) [15].

Пожилой возраст и использование более высоких доз значительно увеличивают риск аварии на фоне терапии амитриптилином. Применение 125 мг амитриптилина у пожилых повышает риск аварии на 220–230% (ОШ 2,2, 95% ДИ 3,1–3,5 [16] и ОШ 2,3, ДИ 1,1–4,8 [17]).

Фактически даже использование субтерапевтических доз ТЦА, недостаточных для адекватной терапии депрессии, ухудшает психомоторные функции и визуальное вос-

приятие, что позволяет относить ТЦА к последней линии терапии депрессии у водителей при наличии альтернативы [14].

СИОЗС и другие современные антидепрессанты продемонстрировали преимущество по сравнению с ТЦА в отношении влияния на избирательность внимания [14], и, казалось бы, проблема выбора антидепрессанта для водителя должна быть решена. Однако в обзорах, посвященных влиянию современных антидепрессантов на способность к вождению, было отмечено, что данные носят «неясный и противоречивый» характер. Возможно, это обусловлено неоднородностью группы препаратов, включенных в исследование. Так, M.Wingen и соавт. сообщили об ухудшении маневрирования транспортным средством в тесте SDLP (Standard Deviation Lateral Position) при использовании как СИОЗС, так и СИОЗСН, но не рассматривая каждый препарат в отдельности [18].

Серьезные различия имеются между плацебо-контролируемыми исследованиями, проведенными в «стерильных» условиях научного эксперимента, и наблюдательными исследованиями из реальной жизни. Например, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 1998 г. показало отсутствие влияния венлафаксина на тест SDLP [19], а данные натуралистических наблюдений A.LeRoу и соавт. зафиксировали драматическое увеличение риска аварий при применении венлафаксина на 78%. Аналогичные данные были получены для дулоксетина (78%) и еще в большей степени – для тразодона и нефазодона – риск +90% [12]. Подобные риски были обнаружены и в объемном Норвежском наблюдательном исследовании J.Bramness и соавт. [15].

Для понимания значимости риска аварии, связанного с антидепрессивной терапией, некоторые авторы приводят эквивалентные риски, связанные с уровнем алкоголя в крови, среди них результаты 5-летнего когортного наблюдения за 409 171 взрослым жителем штата Вашингтон. Различные седативные препараты, в том числе и антидепрессант тразодон, принимали 5,8% пациентов (табл. 1) [20].

Пик риска аварий отмечен на 4–8-м месяце терапии антидепрессантами, что вступает в противоречие с мнением о возможности полной адаптации к антидепрессантам через 1–2 нед терапии [21] и с мнением, что риск аварий связан исключительно с симптомами депрессии, которая сама по себе может влиять на скорость психомоторных реакций и увеличивает вероятность аварий почти в 2 раза (ОШ 1,9 с разбросом 1,06–3,39) [11].

В целом к факторам, доказано повышающим риск аварий у водителей, принимающих антидепрессанты, относятся:

- пожилой возраст;
- 1-я неделя терапии антидепрессантом;
- резкое повышение дозировки антидепрессанта;
- более высокая степень тяжести депрессии;
- взаимодействие по системе цитохрома при одновременном применении других препаратов, обладающих угнетающим действием на центральную нервную систему (ЦНС) [22].

Подтверждение негативного влияния комбинированной терапии современными антидепрессантами с другим

СУР-450	Антидепрессант (субстраты и ингибиторы)	Другие группы препаратов, повышающие риски аварий
1A2	Амитриптилин, дулоксетин, флувоксамин (ингибитор), имипрамин, кломипрамин, агомелатин	Антипсихотики (оланзапин, клозапин, галоперидол)
2C9	Флуоксетин, амитриптилин, пароксетин (ингибитор), сертралин (ингибитор)	НПВП, гипогликемические средства (глипизид, глимеперид, глибенкламид, натегленид)
2C19	Имипрамин, циталопрам, кломипрамин, амитриптилин, флуоксетин (ингибитор), флувоксамин (ингибитор)	Барбитураты, диазепам
2D6	Амитриптилин, дулоксетин (ингибитор), флуоксетин (ингибитор), флувоксамин, имипрамин, кломипрамин (ингибитор), пароксетин (ингибитор), венлафаксин, бупропион (ингибитор), эсциталопрам (ингибитор), доксепин (ингибитор), нортриптилин	Антипсихотики: рисперидон, арипипразол, хлорпромазин (ингибитор), зуклопентиксол, тиоридазин, профеназин, галоперидол (ингибитор). Наркотические анальгетики: кодеиновые, трамадол. Антигистаминные препараты (ингибиторы): хлорфенирамин, дифенгидрамин (антигистаминные препараты в составе противопростудных средств), гидроксизин, клемастин
3A4,5,7	Тразодон, нефазадон (ингибитор), флувоксамин (ингибитор), флуоксетин	Бензодиазепины (диазепам, алпрозолам, тразолам), бупирон, антипсихотики: арипипразол, рисперидон, кветиапин, зипрасидон, галоперидол, кодеиновые анальгетики

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

препаратами на способность к управлению автомобилем было получено в исследовании C.Des las Cuevas и соавт. При сочетании СИОЗС или СИОЗСН и других препаратов, влияющих на ЦНС, подавляющее большинство (80%) пациентов не смогли пройти электронные тесты, необходимые для получения водительских прав в Испании [23].

Повышать риски, связанные с вождением автомобиля, могут следующие группы психотропных препаратов [21]:

- Барбитураты – повышают риски в 7,5 раза.
- Бензодиазепины удваивают риск аварий.
- Антипсихотики II поколения повышают риски на 120%.
- Небензодиазепиновые гипнотики: суммарно золпидем, залеплон, эсзопиклон повышали риск на 48%, причем выделение отдельно группы лиц, принимавших золпидем, показало риск выше более чем в 2 раза по сравнению с непринимавшими гипнотики лицами [20].
- Антипаркинсонические средства вызывают внезапные «сонные атаки» почти у каждого третьего пациента [23].

Риски копроскрипции современных антидепрессантов и указанных групп препаратов могут заключаться не только в наложении седативных эффектов, но и в значительном повышении концентрации веществ при совпадении в пути выведения по ферменту в системе цитохрома. Многие наиболее применяемые в России и мире антидепрессанты из группы СИОЗС и СИОЗСН являются мощными ингибиторами системы цитохрома P450, которые могут значительно повышать концентрацию препаратов из группы риска для водителей (табл. 2). Например, флуоксетин и флувоксамин замедляют выведение триазоловых бензодиазепинов (триазолам, алпрозолам, мидозолам). При таком сочетании происходит повышение концентрации бензодиазепинов и, соответственно, побочных эффектов, таких как седация, головокружение, снижение внимания и реакции [11].

Необходимо учитывать, что антидепрессанты могут повышать концентрацию лекарств для соматической терапии, которые имеют собственные риски для водителей. Так риски показаны: для мышечных миорелаксантов – +209%, для инсулина – в 1,8 раза, для метформина и препаратов сульфонил мочевины – в 1,5 раза (риски, связанные с развитием гипогликемических состояний). Отмечены риски у седативных антигистаминных препаратов (в том числе входящих в комплексные противопростудные средства), антиспастических гастроинтестинальных и противорвотных средств с антихолинергическим (атропиноподобным) действием (см. табл. 2) [24].

Следует отметить, что субстраты конкурируют за выведение через фермент и повышаются уровни обоих препаратов, в то время как ингибиторы, как правило, повышают



концентрации других препаратов, выводящихся этим ферментом. Например, комбинация флувоксамина и агомелатина (нерекомендованная комбинация) может повышать концентрацию агомелатина в 12–412 раз в зависимости от врожденной активности ферментной системы СУР1А2 [25].

Антидепрессанты из всех классов способны потенцировать действие алкоголя, что может проявляться в передозировке, сонливости или головокружении [11].

Исходя из представленных данных хорошей альтернативой для лечения депрессии у лиц, управляющих автомобилем, может стать милнаципран (Иксел). Иксел не взаимодействует с мускарinovыми, гистаминовыми и α_1 -адренорецепторами, селективно действуя только на серотониновые и норадреналиновые переносчики медиаторов. В своем классе (СИОЗСН) в терапевтической дозе препарат обладает равнопотентным соотношением процента захвата транспортеров, т.е. наиболее норадренергическим действием. Как известно, именно дефицит норадреналина при депрессии снижает способность к концентрации внимания.

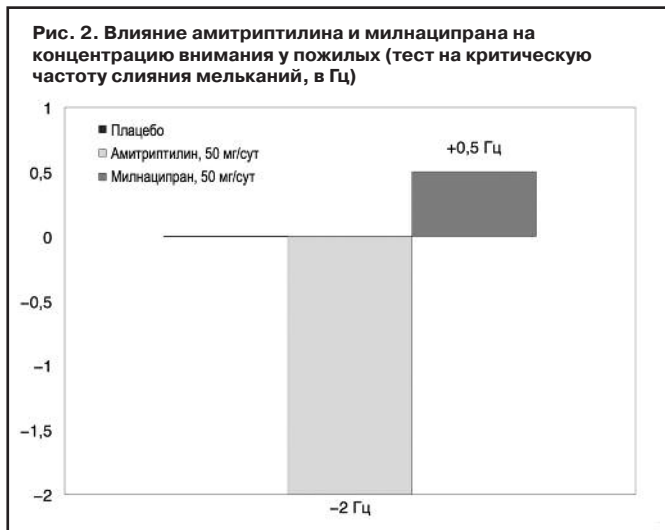
На рис. 1 представлены симптомы депрессии, связанные с серотонином и норадреналином, влияющие на управление автомобилем [26].

В плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что в отличие от амитриптилина милнаципран (Иксел) достоверно ($p < 0,05$) улучшал внимание у пожилых, т.е. у тех пациентов, у которых применение антидепрессантов сопровождается повышением риска ава-

Таблица 3. Милнаципран и способность к управлению автомобилем

Пример проводимых тестов	Исходно	Милнаципран 50 мг 2 раза в день	Плацебо	Милнаципран 50 мг 2 раза в день + виски 40 мл	Плацебо + виски 40 мл	Разница между группами
Количество хороших результатов в тесте на внимание со светом (45 стимулов)	43,2±2,4	43,0±1,9	43,8±1,2	43,6±2,0	42,3±2,4*	*p<0,05 по сравнению с группой плацебо
Оценка инструктора: адаптация к управлению, размеру автомобиля, трафику движения и условиям движения на дороге (сумма баллов)	199,1±39	197,8±30*	192,9±23	171,9±31	169,7±21,6	*p<0,05 по сравнению с группой милнаципран + алкоголь

Рис. 2. Влияние амитриптилина и милнаципрана на концентрацию внимания у пожилых (тест на критическую частоту слияния мельканий, в Гц)



рий. Это было подтверждено по способности реагировать на критическую частоту слияния мельканий (частота, при которой мелькающий свет воспринимается как немерцающий); **рис. 2** [27].

В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, как в лабораторных тестах, так и в реальной дорожной ситуации, милнаципран в дозе 50 мг 2 раза в день достоверно не ухудшал способности к вождению. Положительным можно считать факт, что милнаципран не потенцировал, а в некоторых тестах ослаблял действие низких доз алкоголя (**табл. 3**) [28].

Представляется важным, что милнаципран выделяется среди других антидепрессантов отсутствием взаимодействия с системой цитохрома. Согласно инструкции «даже в концентрациях, в 25 раз превышающих среднетерапевтические, милнаципран не влияет на систему микросомального окисления в гепатоцитах... в силу чего не следует ожидать взаимодействия с индукторами и ингибиторами микросомального окисления».

Таким образом, к критериям выбора антидепрессанта для водителей можно отнести следующие параметры препарата:

- антидепрессант не должен вызывать седацию, миорелаксацию, не должен обладать холинергическим или антигистаминным действием, не должен угнетать ЦНС, в том числе у пожилых как наиболее чувствительной группы пациентов, кроме того, желательно избежать потенцирование действия алкоголя;
- антидепрессант должен иметь понятный механизм улучшения когнитивных функций, в первую очередь способности к активации психомоторных реакций и внимания, сниженных в результате депрессии;
- антидепрессант должен обладать низким потенциалом лекарственных интеракций, в идеале – характеризоваться отсутствием метаболизма в системе цитохрома, поскольку невозможно исключить необходимость комбинированной терапии в процессе длительного лечения депрессий.

Литература/References

1. Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C. Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 (2): 69–77.
2. Gartlebner G, Hansen RA, Morgan LC et al. Second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: an update of the 2007 comparative effectiveness review. Rockville (MD). Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2011; 12-EHC012-EF.
3. CANMAT 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. *Pharmacological Treatments. Can J Psychiat* 2016; 61 (9): 540–60.
4. Sim K, Lau WK, Sim J et al. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 19 (2): puv076.
5. Borges S, Chen YF, Laughren TP et al. Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 205–14.
6. Trivedi MH, Dummer DL, Kornstein SG et al. Psychosocial outcomes in patients with recurrent major depressive disorder during 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release. *J Affect Disord* 2010; 126: 420–9.
7. Fava GA, Gatti A, Belaise C et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 72–81.
8. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol* 2013; 4: 45.
9. Романов Д.В. Алгоритмы дифференцированной терапии депрессий с применением современных антидепрессантов. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012; 14 (2): 56–60. / Romanov D.V. Algoritmy differentsirovannoi terapii depressii s primeneniem sovremennykh antidepressantov. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy* 2012; 14 (2): 56–60. [in Russian]
10. IMS <http://www.ims-retail.ru>
11. Hill LL, Lauzon VL, Winbrock EL et al. Depression, antidepressants and driving safety. *Inj Epidemiol* 2017; 4 (1): 10. DOI: 10.1186/s40621-017-0107-x
12. LeRoy AA, Morse ML. Department of Transportation. HS 810 858. Multiple medications and vehicle crashes: analysis of databases. 2008. Available at: <http://www.nhtsa.gov/DOT/NHTSA/Traffic%20Injury%20Control/Articles/Associated%20Files/810858.pdf>
13. Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y et al. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23: 399–407.
14. Brunnauer A, Laux G, Geiger E et al. Antidepressants and driving ability: results from a clinical study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1776–81. [PubMed: 17196059]
15. Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI et al. Minor increase risk of road traffic accident after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1099–103.
16. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 873–83. [PubMed: 1442753]

17. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD et al. Psychactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology* 1994; 5: 591–8. [PubMed: 7841240]
18. Wingen M, Ramaekers J, Schmitt J. Driving impairment in depressed patients receiving long-term antidepressant treatment. *Psychopharmacology* 2006; 188: 84–91. [PubMed: 16865389]
19. O'Hanlon JF, Robbe HW, Vermeeren A et al. Venlafaxine's effects on healthy volunteers' driving, psychomotor, and vigilance performance during 15-day fixed and incremental dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 212–21. [PubMed: 9617980]
20. Hansen R, Boudreau D, Grossman D et al. Sedative Hypnotic Medication Use and the risk of Motor Vehicle Crash. *Am J Pub Health* 2015; 105 (8).
21. Hetland A, Carr D *Ann Pharmacother. Medications and Impaired Driving. Rev Liter* 2014; 48 (4): 494–506.
22. Sansone R, Sansone L. Driving on antidepressants: cruising for a crash? *Psychiatry (Edgemont)* 2009; 7 (9): 13–6.
23. Des las Cuevas C, Sanz EJ. Fitness to drive of psychiatric patients. *Prim Care Companion* 2008; 10: 384–90.
24. Indiana University Department of Medicine Clinical Pharmacology P450 Drug Interactions "Clinically Relevant". <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table>
25. SnPC agomelatine, EMA 2008. <http://www.ema.europa.eu/ema/>
26. Nutt DJ Relationship of neurotransmitter to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (Suppl. E1): 4–7.
27. Hindmarch I, Rigney U, Stanley N, Briley M. Pharmacodynamics of milnacipran in young and elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49 (2): 118–25.
28. Ribet F, Marais J, Serre C, Panconi E. Effects of milnacipran on driving vigilance *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004; 8 (2): 109–15.

Сведения об авторе

Петрова Наталия Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: petrova_nn@mail.ru

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

Ранняя диагностика первых психотических проявлений

О.С.Белугина✉

УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83

✉theolabelugina@gmail.com

Настоящая публикация представляет собой обзор материалов 25-го конгресса Европейской психиатрической ассоциации (1–4 апреля 2017 г., Флоренция, Италия), посвященных ранней диагностике первых психотических проявлений и обсуждению препятствий, лишаящих многих пациентов своевременной психиатрической помощи.

Ключевые слова: конгресс Европейской психиатрической ассоциации-2017, ранняя диагностика, психотические проявления, группа риска по развитию психического заболевания, стигма.

Для цитирования: Белугина О.С. Ранняя диагностика первых психотических проявлений. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (1): 32–35.

Early detection of psychosis

O.S.Belugina✉

Belarusian state medical university. 220116, Belarus, Minsk, pr. Dzerzhinskogo, d. 83

✉theolabelugina@gmail.com

This publication provides a symposium and poster presentations overview of the 25 th European Congress of Psychiatry (1–4 April 2017, Florence, Italy) that covers new developments in a field of early detection of psychosis and discussion of obstacles still depriving many patients of an immediate benefit.

Key words: European Congress of Psychiatry 2017, early detection, psychosis, at-risk mental state, stigma.

For citation: Belugina O.S. Early detection of psychosis. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (1): 32–35.

Введение

С 1 по 4 апреля в Италии, Флоренции, прошел 25-й конгресс Европейской психиатрической ассоциации. Одной из обсуждаемых тем стали вопросы своевременного выявления ранних психотических симптомов и препятствий в диагностике, по-прежнему лишаящих многих пациентов заблаговременной психиатрической помощи. Немаловажной оказалась тема более широкого внедрения, опыта использования и дальнейшего развития центров по ранней диагностике риска развития первых психотических проявлений в европейских странах. Так, на симпозиуме, посвященном одноименной теме, председателем которого была D.Wasserman (Швеция), выступала A.Riecher-Rossler (Швейцария) с докладом, в котором обсуждалась важность выявления пациентов, находящихся в группе риска развития психоза, обнаружения ранних психотических симптомов и развития специализированных центров помощи для данных лиц. Также был представлен обзор диагностических методов, которые могут использоваться в настоящее время в психиатрии для ранней диагностики психоза.

Последствия отсроченного лечения психотических проявлений

В течение последних двух десятилетий выявление и лечение психозов уже в их продромальной стадии стали широко принятыми целями психиатрии. Докладчик заметила, что первый психоз обычно начинается с ранних признаков и симптомов за 4–5 лет до настоящего психоза. Чаще продром психоза мы видим в неспецифических и нехарактерных знаках, таких как подозрительность, тревога. Затем у пациентов проявляются так называемые смягченные психотические симптомы – странные убеждения (близкие к бредовым), а также у них могут обнаруживаться

временные психотические симптомы (настоящие, но кратковременные), и только потом проявляется классическая психотическая симптоматика.

Почему же данные «смягченные психотические симптомы» и ранние знаки перед началом настоящего психотического эпизода имеют такое значение? Дело в том, что они несут за собой очень серьезные последствия для пациентов. В своем сообщении A.Riecher-Rossler отметила, что отсутствие своевременного выявления ранних психотических проявлений у пациента приводит к позднему началу терапии и как следствие – худшему прогнозу, течению и исходу самого заболевания. Более того, увеличивается риск возникновения тяжелой симптоматики, в особенности негативной (которая может не поддаваться лечению), а также отсроченной и неполной ремиссии. Все перечисленное приводит к ухудшению социального функционирования (влияет на получение образования, выбор профессии и поиск партнера), снижению когнитивных способностей пациента, увеличению риска развития депрессии, суицидального поведения и зависимости от психоактивных веществ. Вместе с тем нужно отметить, что такие пациенты являются тяжелой ношей для своих семей, у них хуже ответ на терапию (требуется высокая доза антипсихотика) и как следствие – они нуждаются в больших затратах на лечение [1].

Кроме этого, по сведениям литературы, у данной категории пациентов наблюдается потеря объема серого вещества в головном мозге. Так, целью одного из исследований было сравнить региональный объем серого вещества у людей до и после начала психоза при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ). Было выяснено, что при сравнении МРТ-картины головного мозга у людей с высоким риском развития психоза и тех, у кого развился и не

развился психоз, данные оказались разными. У пациентов, которые находились в группе риска, с дальнейшим развитием психоза наблюдалось продолжительное уменьшение объема серого вещества в орбитофронтальной, верхней лобной, нижней височной, средней и верхней теменной коре, а также в мозжечке. Не было отмечено никаких изменений в объеме серого вещества у пациентов, у которых психоз так и не развился. Таким образом, следует предположить, что снижение объема серого вещества в лобной, височной и теменной коре непосредственно связано с началом психотического эпизода, нежели с уязвимостью к психозу [2].

Также следует упомянуть о том, что немаловажную роль в когнитивных функциях и поведенческих реакциях играет мозжечок. Изменение функции этого участка мозга может быть связано с психотическими проявлениями и шизофренией. Новейшие данные одного из исследований продемонстрировали, что увеличение активности передней доли правого мозжечка связано с повышенной уязвимостью к развитию психоза [3].

Первые психотические симптомы: цели диагностики

В течение двух десятилетий в области психиатрии проводились различные исследования, целью которых являлось раннее выявление психотических проявлений. Полученные данные показали, что наличие продромальных симптомов позволяет идентифицировать лиц в состоянии повышенного риска развития психоза при использовании определенных клинических критериев. По сравнению с общей популяцией эта категория людей имеет в 100 раз больше риск развития психических заболеваний. Знание данной симптоматики в продромальной фазе приводит к правильному прогнозу развития психического заболевания через 24 мес только в 29% случаев, а вероятность перехода через 10 лет – от 35 до 49%. На данный момент одними из основных задач современной психиатрии являются распознавание, разработка методов профилактического лечения таких пациентов и одновременное сведение к минимуму вредного воздействия лекарств. А это, в свою очередь, требует значительного улучшения качества достоверных и доступных прогностических маркеров риска развития первого психотического эпизода.

Итак, заблаговременное выявление первых психотических симптомов имеет следующие основные цели:

- распознавание явного психоза на ранних стадиях;
- выявление людей, находящихся в группе риска развития психоза, и оказание помощи им при наличии продромальных симптомов с целью предотвращения развития первого психотического эпизода;
- дифференциальная диагностика (так как данные симптомы также могут быть симптомами органического заболевания головного мозга, например, эпилепсии или энцефалита);
- борьба со стигматизацией в психиатрии.

Какие же действия стоит предпринимать для того, чтобы как можно раньше и успешнее выявить данную группу людей? Конечно же, это просвещение в области психического здоровья как общей популяции людей, так и членов семьи человека, который находится в группе риска (семьи с генетическим риском), школьников и студентов, а также психиатров, психотерапевтов, врачей общей практики и младшего медицинского персонала. Целью обучения должно стать в первую очередь распознавание ранних знаков и симптомов психического заболевания, а также борьба со стигматизацией психоза, психических болезней и психиатрии. Следует отметить, что иногда люди осознают, что с ними или их родственником происходит что-то странное, но из-за стигмы им никогда не придет мысль посетить консультацию

психиатра. Нужно отметить, что многие пациенты испытывают тревогу по поводу того, что, попав на консультацию к психиатру, их «закроют» в психиатрической больнице на длительное время [4]. Более того, даже в самой профессии между врачами психотические проявления остаются стигматизированными. Например, по словам A.Riecher-Rossler, при обзоре литературы примерно около 50% статей начинаются со слов «шизофрения – это злокачественное заболевание». Бесспорно, шизофрения может быть «разрушающим заболеванием», но это не значит, что в 100% случаев она является таковым, если будут применены ранняя диагностика и вмешательство, а у пациентов, в свою очередь, будет больше возможностей и шансов на выздоровление.

Просвещение общества следует проводить не только в школах, институтах, поликлиниках и больницах, но и через различные медийные ресурсы: телевидение, радио, Интернет и так далее (организация различных семинаров, бесед, дни открытых дверей в центрах ранней диагностики первых психотических проявлений, диалоговые взаимодействия с коллегами). Вся информация должна быть написана понятным языком, легкодоступной и ориентированной на нужды пациентов.

Также в своем докладе профессор упомянула о том, что на данный момент в Европе с целью сделать информацию о психической патологии общепонятной разработан веб-сайт www.fepsy.com, на котором представлена доступная информация на английском и немецком языках о симптомах психического заболевания, диагнозе и вариантах лечения. Более того, тут имеются специальный опросник, который поможет выявить наличие риска развития психотических проявлений у пациента, и контактные данные, по которым человек может обратиться за помощью при обнаружении у себя определенной симптоматики. Сайт также предназначен для врачей, психологов и других медицинских работников с клиническими или научными интересами. Тут же можно найти информацию о текущих исследовательских проектах и событиях в области психиатрии [1].

Первые психотические симптомы: методы диагностики и препятствия в оказании своевременной психиатрической помощи

Далее в своем докладе A.Riecher-Rossler коснулась темы более широкого внедрения и распространения учрежденной по ранней диагностике психоза, а также осветила вопрос и алгоритм, при помощи которого на данный момент можно предположительно идентифицировать первые психотические проявления. К таким методикам следует отнести:

- общее психиатрическое интервью (если пациента направил к психиатру врач общей практики);
- для пациента, который окажется в центре ранней детекции психоза, должны быть специальные диагностические инструменты – всесторонняя оценка риска развития психоза;
- если критерий риска положительный, то дальнейшая оценка и обследование пациента должны включать в себя такие методы, как детализированное клиническое обследование, лабораторные анализы, электроэнцефалограмму, МРТ и нейрокогнитивную оценку. По словам докладчика, данные инструменты имеют превосходную способность прогнозировать риск развития психотических проявлений примерно с точностью в 70–80%;
- образовательные программы для большого и его родственников.

Следует помнить, что к особым предикторам перехода в психоз в группе высокого риска следует отнести:

- специфическую психопатологию (увеличение кратковременных и прерывистых психотических симптомов,

«смягченные психотические симптомы», «смягченная позитивная симптоматика», подозрительность, ангедония, базовые симптомы когнитивных нарушений);

- снижение социального и общего функционирования;
- бедное нейркогнитивное исполнение.

Так, по данным метаанализа, изучавшего когнитивное функционирование пациентов, находящихся в группе высокого риска развития психоза, у которых потом развился психоз, по сравнению с теми, кто находился в группе высокого риска, но психоз не развился, когнитивный дефицит может предшествовать началу психоза. Это может быть полезным маркером повышенной уязвимости к болезни. Состояние повышенного риска развития психоза связано со значительными и широко распространенными нарушениями в нейркогнитивном функционировании и социальных когнициях. Последующий переход к психозу особенно связан с дефицитом в вербальной беглости и проблемами с памятью. Итак, у тех пациентов, у кого ниже когнитивное функционирование, риск перехода в психоз значительно выше [5];

- зависимость от каннабиса;
- некоторые признаки на электроэнцефалограмме.

Прогноз перехода в психоз с точностью в 70%. Так, например, у пациентов с шизофренией замечено нарушение колебаний β - и γ -волн, что, в свою очередь, связано с клинической симптоматикой этого заболевания;

- данные нейровизуализации;
- маркеры крови.

Недавние исследования показали, что биомаркеры крови, связанные с воспалением, оксидативным стрессом и нарушением в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, могут быть предикторами перехода в психоз у людей, которые находятся в группе риска (Perkins и соавт., 2015; Focking и соавт., 2016).

Итак, по данным нескольких метаанализов раннее вмешательство и обнаружение первых психотических проявлений могут предотвратить переход в психоз примерно на 37% (PFusar-Poli, Stafford, van der Gaag, 2013). Одним из эффективных методов интервенции для такой группы пациентов зарекомендовала себя когнитивно-поведенческая терапия, она же подает множество надежд в будущем (Okuzawa и соавт., 2014; Ising и соавт., 2016). Кроме этого, есть предположения о том, что в будущем в качестве методов интервенции могут оказаться предположительно эффективными назначения малых доз антипсихотика (на данный момент это не изучено), омега-3-жирных кислот (пока что это спорный вопрос) и интегрированное психологическое вмешательство.

Следует помнить о том, что пациенты, находящиеся в группе риска развития психоза, испытывают сильное чувство стыда и страх дискриминации, связанный с психотической симптоматикой. Однако, несмотря на это, они заинтересованы в поиске новой информации и помощи у специалистов, но опасаются говорить о своем статусе риска другим людям, так как боятся негативной реакции с их стороны (Uuttinger и соавт., 2016). Ранее замечено, что выявление первых психотических симптомов связано с положительными эмоциональными переживаниями у пациента, нежели с отрицательными. Благодаря этому данная категория людей чувствует себя понятой, полной надежды и испытывает спокойствие, оказавшись рядом со специалистами (Yang и соавт., 2015).

По данным исследований пациенты, попавшие в клинику для ранней диагностики психотических проявлений, испытывают чувство облегчения, когда узнают, что и у других людей бывают похожие переживания и симптомы. Наличие полезной информации по поводу психических заболеваний, присутствие врачей и психологов создают чувство безопасности, защищенности, понимания, мотива-

цию и уверенность в том, что существует возможность решения сложившейся проблемы с психическим здоровьем.

Тем не менее на данный момент центры по ранней диагностике риска развития психотических проявлений не получили широкого распространения и функционируют в полной мере не во всех странах Европейского союза. Однако исходя из опыта работы программы по раннему распознаванию психотических проявлений имеют явное экономическое преимущество перед стандартизированной психиатрической помощью. Наличие данных программ помогает снизить госпитализацию и улучшить социальное функционирование пациента [6]. Так, в настоящее время широко внедрены данные учреждения в Великобритании, Дании, Норвегии и Швейцарии; ограниченное количество находится в Испании, Италии, Австрии и Германии; мало или отсутствуют в Португалии, Франции, Хорватии, Чехии, Словении, Польше, Греции и т.д. (McDaid и соавт., 2016). Более того, пока что все еще недостаточно обучающих протоколов для пациентов и родственников, тренировочного материала для медицинских работников, нормативных и правовых документов, руководств и финансовых затрат в данном направлении [1].

Недавно было проведено исследование между странами Европейского союза, участие в котором приняли только 59% государств. По данным опроса лишь в 1/2 этих стран имеются центры по ранней детекции первых психотических проявлений, и только четыре государства ставят своей целью планы на дальнейшее их развитие. Кроме этого, в 74% участвующих в опросе стран существуют национальные руководства по шизофрении, но они не включают в себя раздел раннего выявления психотических проявлений [7].

Заключение

Суммируя сказанное, нужно отметить, что раннее выявление первых психотических проявлений остается ключом к решению множества проблем: течения, прогноза, лечения заболевания, социального функционирования пациента, борьбы со стигмой в психиатрии и др. На данный момент выявление людей, находящихся в группе риска развития психической патологии, и прогнозирование перехода в психоз возможны с хорошей точностью по сравнению с другими подходами в медицине. В свою очередь, эта точность может быть улучшена при соблюдении определенной очередности диагностических действий (использование опросников и разных диагностических методов). Для улучшения ранней диагностики психотических проявлений должно быть приложено немало сил на борьбу со стигматизацией, предрассудками и опасениями в психиатрии, а также на развитие уже имеющихся методик диагностики для выявления группы риска. Более того, необходима совместная работа государственных деятелей, клиницистов, пациентов и их родственников. Кроме этого, нужны длительные междисциплинарные исследования, а также мультицентровые исследования с большей выборкой, которая будет в себя включать различные возрастные группы находящихся в риске развития психоза.

Литература/References

1. Riecher-Rössler A. Working together for early detection of psychosis. *Eur Psychiatry. 25th European Congress of Psychiatry – article SOA001.*
2. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J et al. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophrenia Res 2008; 106: 108–14.*
3. Jukuri T, Kiviniemi V, Veijola J. Cerebellar activity in young people with familial risk for psychosis – The Oulu brain and mind study. *Eur Psychiatry. 25th European Congress of Psychiatry – article EV0689.*

4. Uttinger M, Rapp C, Studerus E et al. Stigma in early detection of psychosis: Subjective experiences of those concerned. *Eur Psychiatry*. 25th European Congress of Psychiatry – article EW0815.
5. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R et al. Cognitive Functioning in Prodromal Psychosis: meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69 (6): 562–71.
6. Galderisi S, Pietrafesa D, Palumbo D. Intervention in early psychosis. Current status and future perspectives. *Eur Psychiatry*. 25th European Congress of Psychiatry – article S067.
7. Maric N, Andric S, Raballo A et al. The current European status. *Eur Psychiatry*. 25th European Congress of Psychiatry – article S064.

Сведения об авторе

Белугина Ольга Сергеевна – каф. психиатрии и медицинской психологии УО БГМУ. E-mail: theolabelugina@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ / INFORMATION

Профессор П.В.Морозов вошел в Постоянный комитет WPA

И.Мартынихин

Президент Всемирной психиатрической ассоциации (WPA) Хелен Херман утвердила состав Постоянного комитета (Standing Committee). В состав этого комитета вошел вице-президент РОП профессор Петр Викторович Морозов. Постоянный комитет WPA – второй по значимости (после Исполкома) комитет WPA, крупнейшей профессиональной организации врачей одной специальности в мире. Комитет возглавляет избранный президент, в его задачи входит стратегическое планирование и определение дальнейшей политики организации. Никогда раньше представители России не занимали столь высокий пост в структурах WPA, что отражает результат многолетней работы Петра Викторовича и других членов Исполкома РОП, представляющих Россию в международном профессиональном сообществе. Также на конгрессе WPA в Берлине профессор П.В.Морозов был избран почетным членом WPA. В 2011–2017 гг. он являлся зональным представителем в 10-й зоне WPA (страны СНГ), проделав большую работу по налаживанию профессиональных контактов между психиатрами наших стран.

* —

Велаксин® в капсулах: представление новой пролонгированной формы и обзор новейших данных об эффективности и безопасности. Часть II*

Р.А.Беккер¹, Ю.В.Быков²

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

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

✉ ybykov@gmail.com

Велаксин® (венлафаксин) – это современный высокоэффективный антидепрессант класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Он эффективен при широком спектре психических патологий: депрессивных расстройствах, депрессивной фазе биполярного аффективного расстройства (в комбинации с нормотимиками), депрессивных синдромах в рамках других психических расстройств, различных тревожных расстройствах (генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство), расстройствах обсессивно-компульсивного спектра, синдроме дефицита внимания и других расстройствах. При депрессивных расстройствах он имеет преимущество в переносимости и эффективности перед трициклическими антидепрессантами и преимущество в эффективности перед антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, особенно в подгруппах тяжелых и очень тяжелых депрессий. Новая пролонгированная форма венлафаксина – Велаксин® в капсулах пролонгированного действия фирмы EGIS имеет улучшенную по сравнению с обычным, не пролонгированным венлафаксином переносимость, меньшее количество побочных эффектов на пике концентрации в крови, риск развития синдрома отмены при случайном пропуске приема, более высокое удобство применения и эффективность. Это обеспечивает большую приверженность больных длительной терапии препаратом.

Ключевые слова: венлафаксин, Велаксин в капсулах, пролонгированная форма выпуска, депрессивные расстройства, тревожные расстройства, эффективность, безопасность, синдром отмены, побочные эффекты, приверженность терапии.

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Велаксин® в капсулах: представление новой пролонгированной формы и обзор новейших данных об эффективности и безопасности. Часть II. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (1): 36–43.

Velaxin® in capsules: A presentation of a new prolonged release form and a review of the latest data on the efficacy and tolerability of venlafaxine. Part II

R.A.Bekker¹, Yu.V.Bykov²

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

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

✉ ybykov@gmail.com

Velaxin® (venlafaxine) is a modern highly effective antidepressant of the SNRI class. It is effective in a wide range of mental disorders: major depressive disorder, dysthymia, depressive phase of bipolar affective disorder (in combination with mood stabilizers), depressive syndromes in other psychiatric disorders, various anxiety disorders (generalized anxiety disorder, panic disorder, social anxiety disorder, posttraumatic stress disorder), disorders of the obsessive-compulsive spectrum, ADHD and others. It has an advantage in tolerability and effectiveness over TCAs. It also has an advantage in the effectiveness over SSRIs, especially in the subgroup of severe and very severe depressive states, with generally comparable tolerability and side effect frequency. The new, controlled release or prolonged release forms of venlafaxine offer even better tolerability and efficacy, lower frequency of side effects at peak plasma level, lower and less severe withdrawal symptoms in case of an abrupt temporary stopping of the treatment. These properties together translate into the greater compliance with long-term venlafaxine therapy among patients. In this article we present a new prolonged release form of venlafaxine – Velaxin® in capsules by EGIS, and provide data on the general efficacy of prolonged venlafaxine in comparison with both ordinary venlafaxine and with other antidepressants, along with the latest (2015–2017) data on the venlafaxine efficacy and safety in general.

Key words: venlafaxine, Velaxin in capsules, venlafaxine prolonged release, major depression, dysthymia, bipolar disorder, anxiety disorders, efficacy, safety, withdrawal syndrome, side effects, compliance.

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Velaxin® in capsules: A presentation of a new prolonged release form and a review of the latest data on the efficacy and tolerability of venlafaxine. Part II. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (1): 36–43.

Синдром деперсонализации-дереализации

Синдром деперсонализации-дереализации (ДП/ДР) является одним из самых терапевтически трудных и резистентных состояний в психиатрии. Кроме того, как указывал еще Ю.Л.Нуллер, синдром ДП/ДР обуславливает выраженную резистентность к терапии любой сопутствующей психической патологии, в рамках которой возникает (будь то депрессивные, тревожные состояния, психозы и др.). Без устранения синдрома ДП/ДР невозможно эффектив-

ное лечение лежащей в его основе психической патологии (Ю.В.Быков и соавт., 2013). Кроме того, имеются данные о том, что наличие синдрома ДП/ДР является маркером тяжести психической патологии, лежащей в его основе, т.е. что наличие этого синдрома указывает на тяжесть депрессии или тревожного, психотического состояния (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Стандартизованные методы лечения синдрома ДП/ДР до настоящего времени не разработаны. Имеются сведения о

*Начало статьи читайте в №6 (19): 2017.

специфической эффективности серотонинергических АД (препаратов группы СИОЗС либо кломипрамина) с тенденцией к большей эффективности кломипрамина по сравнению с СИОЗС. В то же время эффективность преимущественно норадренергических АД, таких как дезипрамин, при этом синдроме статистически достоверно от плацебо не отличается. Однако эффективность серотонинергических АД в **монотерапии** при синдроме ДП/ДР намного ниже, чем при депрессивных и тревожных состояниях, не осложненных наличием коморбидного синдрома ДП/ДР, и не превышает 30%, в сопоставлении с 70% при депрессивных и тревожных состояниях без сопутствующей ДП/ДР (A.Salgado и соавт., 2012).

Комбинирование серотонинергических АД (СИОЗС или кломипрамина) с ламотриджином повышает вероятность положительного ответа на терапию при синдроме ДП/ДР до 70%, т.е. до цифр, характерных для эффективности АД в монотерапии, без ламотриджина, при не осложненных наличием ДП/ДР депрессивных и тревожных состояниях. При этом отмечается тенденция к более высокой эффективности в такой комбинации кломипрамина по сравнению с СИОЗС (A.Salgado и соавт., 2012).

Поскольку синдром ДП/ДР является маркером тяжести депрессивного или тревожного состояния и имеются данные о более высокой эффективности пролонгированных форм венлафаксина по сравнению с СИОЗС при тяжелых и очень тяжелых депрессиях, а также данные о наличии тенденции к более высокой эффективности мощного ТЦА кломипрамина по сравнению с СИОЗС при синдроме ДП/ДР, то все это послужило основанием для изучения эффективности пролонгированного венлафаксина при лечении синдрома ДП/ДР как в монотерапии, так и в комбинации с ламотриджином (M.Preve и соавт., 2011; A.Salgado и соавт., 2012). При этом были показаны не только эффективность пролонгированного венлафаксина как в монотерапии, так и, особенно, в комбинации с ламотриджином в отношении симптомов соматопсихической и аутопсихической ДП, но и наличие у него преимуществ в эффективности при этом синдроме перед СИОЗС, а также преимущества в эффективности и переносимости перед кломипрамином (M.Preve и соавт., 2011; A.Salgado и соавт., 2012).

Расстройства пищевого поведения

Еще в 1999 г. в обзоре, посвященном изучению возможных сфер применения препаратов групп СИОЗС и СИОЗСиН (из последних в то время был доступен только венлафаксин) в психиатрии, констатировалось, что предварительные данные говорят об их возможной эффективности, в том числе при нервной булимии (J.Gorman, J.Kent, 1999). Затем в 2002 г. было опубликовано наблюдение за 35 пациентами с приступами патологического обжорства (binge eating disorder) и сопутствующей избыточной массой тела или ожирением. У всех этих больных наблюдался положительный эффект от терапии пролонгированным венлафаксином как в отношении частоты и тяжести приступов патологического обжорства, так и в отношении снижения массы тела (S.Malhotra и соавт., 2002).

Впоследствии было проведено два небольших РКИ, давших основание для предварительных выводов об эффективности пролонгированного венлафаксина при нервной булимии и приступах компульсивного переедания или патологического обжорства. В метаанализах 2008 и 2010 гг., посвященных возможностям фармакологического лечения нервной булимии и компульсивного переедания или патологического обжорства, пролонгированный венлафаксин называется в числе вариантов 1-й линии терапии при этих расстройствах (P.Nay, J.Bacaltchuk, 2008; P.Nay, A.Claudino, 2010).

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без таковой

СДВ/СДВГ связывают с недостаточностью дофаминергической и/или норадренергической нейротрансмиссии в определенных областях коры больших полушарий (прежде всего в префронтальной коре), а также в структурах лимбической системы и таламусе (S.Stahl, 2013). Соответственно, для лечения этого заболевания традиционно применяют препараты, улучшающие дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансмиссию в ЦНС: психостимуляторы (ПС) – метилфенидат, декстроамфетамин и другие, некоторые препараты группы ТЦА с преимущественно норадренергической активностью (дезипрамин, нортриптилин, реже имипрамин), бупропион, атомоксетин (S.Stahl, 2013).

Однако применение всех этих препаратов у больных с СДВГ сопряжено с рядом проблем и ограничений. В частности, препараты группы ТЦА нередко плохо переносятся, имеют много ПЭ, при длительном приеме вызывают кумулятивную прибавку массы тела и метаболические нарушения, обладают кумулятивной кардиотоксичностью. Бупропион может дозозависимо вызывать эпилептиформные судороги и анорексию, противопоказан больным с повышенной судорожной готовностью, а также с нарушениями пищевого поведения. Между тем СДВ/СДВГ с повышенной частотой сочетается с эпилепсией и нервной анорексией, что ограничивает применимость бупропиона у этой категории больных. Препараты группы ПС запрещены либо не разрешены к медицинскому применению в ряде стран, включая Российскую Федерацию, и сопряжены с риском развития зависимости и злоупотребления либо немедицинского их употребления или так называемой диверсии (продажи или передачи другим лицам). Кроме того, значительная часть пациентов с СДВ/СДВГ не реагируют на применение препаратов 1-й линии, будь то ПС, атомоксетин или дезипрамин. Это обуславливает необходимость поиска альтернативных методов терапии СДВ/СДВГ (S.Stahl, 2013).

В свете того, что все препараты группы СИОЗСиН, в том числе венлафаксин, также обладают способностью повышать норадренергическую нейротрансмиссию в ЦНС, а конкретно венлафаксин также и способностью повышать дофаминергическую нейротрансмиссию (ибо является самым сильным среди СИОЗСиН ингибитором белка DAT, белка – транспортера дофамина), не является удивительным то, что препараты этой группы, и конкретно пролонгированный венлафаксин, привлекли внимание специалистов, занимающихся поиском альтернативных методов лечения СДВ/СДВГ в качестве перспективных (A.Zarinara и соавт., 2010).

Так, в 2010 г. первое небольшое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ сопоставило эффективность пролонгированного венлафаксина и «стандартного» на Западе лечения пролонгированным метилфенидатом и плацебо при СДВ/СДВГ у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. В исследовании приняли участие 38 пациентов, из них 27 мальчиков и 11 девочек с диагнозом СДВГ, согласно критериям DSM-IV-TR. Исследование проводилось на протяжении 6 нед. В обеих группах активного лечения было зарегистрировано статистически достоверное отличие от плацебо в отношении улучшения симптоматики СДВГ по всем ключевым параметрам (концентрация внимания, импульсивность, самоконтроль, рабочая память и др.). Эффективность обоих препаратов была сопоставимой с небольшим числовым трендом в пользу большей эффективности пролонгированного метилфенидата, не достигшим статистической значимости. Переносимость обоих препаратов была хорошей, уровень ПЭ низкий и сопоставимый в двух группах (A.Zarinara и соавт., 2010).

Позже другая группа исследователей провела изучение сравнительной эффективности пролонгированной формы венлафаксина, пролонгированной формы метилфенидата и плацебо у взрослых с СДВГ в возрасте от 18 до 45 лет. Средний возраст участников исследования составил 30,5 года, общее число – 64 человека, из них 21 получали плацебо, 20 – пролонгированный венлафаксин 225 мг/сут и 23 – пролонгированный метилфенидат 40 мг/сут. Исследование проводилось в течение 6 нед. В обеих группах активного лечения было зафиксировано статистически достоверное отличие от плацебо по всем ключевым параметрам симптоматики СДВГ. При этом эффективность обоих препаратов, их переносимость и уровень ПЭ были сопоставимы (S.Amiri и соавт., 2012).

В нескольких свежих метаобзорах, посвященных возможностям фармакологического лечения СДВГ в целом или применения при СДВГ препаратов группы СИОЗСиН, пролонгированные формы венлафаксина упоминаются в качестве одной из наиболее привлекательных и имеющих наибольшую доказательную базу альтернатив стандартному лечению СДВГ (ПС или атомоксетину). При этом указывается, что у пролонгированной формы венлафаксина при СДВГ доказательная база больше, чем у дулоксетина и милнаципрана, а наличие у венлафаксина дофаминергической активности наряду с норадренергической может обуславливать его преимущество в эффективности при СДВГ перед двумя другими присутствующими на рынке СИОЗСиН (P.Park и соавт., 2014; M.Vuoli и соавт., 2016).

Расстройства аутистического спектра

В серии из трех случаев и затем в небольшом открытом исследовании показана эффективность низких доз пролонгированного венлафаксина (18,75–37,5–75 мг/сут) в отношении таких сопутствующих расстройств аутистического спектра (РАС) симптомов, как агрессивность, склонность к самоповреждению или аутоагрессии, обсессивно-компульсивная симптоматика, СДВГ-подобная симптоматика без влияния на «ядерную» симптоматику РАС или параметры социализации больных (G.Carminati и соавт., 2006; 2016). Отмечалась также эффективность препарата в отношении сопутствующих РАС депрессивных и тревожных симптомов, а также то, что пациенты, получавшие пролонгированный венлафаксин, в меньшей мере нуждались в применении таких дополнительных средств лечения, как зуклопентиксол, клоназепам или средства физического стеснения (во многом вследствие снижения агрессивности) [G.Carminati и соавт., 2016].

Дементные состояния

Пролонгированные формы венлафаксина могут быть эффективны в отношении уменьшения агрессивности и аутоагрессивности, раздражительности и импульсивности у больных с дементными состояниями различного генеза (P.Singh, B.Sharma, 2016). Кроме того, благодаря своему влиянию на норадренергические и дофаминергические системы мозга, пролонгированный венлафаксин в большей мере, чем препараты группы СИОЗС, способствует улучшению когнитивного функционирования дементных больных. Отсутствие у венлафаксина М-холинолитических и антигистаминных свойств дает ему в этом отношении преимущество и перед ТЦА (P.Singh, B.Sharma, 2016).

Показано также наличие у пролонгированных форм венлафаксина нейропротективного действия при сосудистой деменции, связанной с почечной гипертензией (P.Singh, B.Sharma, 2016), деменции на фоне болезни Хантингтона (J.Gill и соавт., 2017), болезни Альцгеймера (N.Mokhber и соавт., 2014).

Пролонгированные формы венлафаксина эффективны также при лечении депрессивных и тревожных состояний,

возникающих на фоне деменции Альцгеймера (N.Mokhber и соавт., 2014), болезни Хантингтона, фронто-темпоральной и других форм деменции (S.Vanerjee и соавт., 2013), и хорошо переносятся этими больными.

Описан случай, в котором замена пароксетина на пролонгированный венлафаксин привела к улучшению походки и способности к самообслуживанию у пациента с болезнью Паркинсона сосудистого генеза и сопутствующей депрессией. Авторы связали это с наличием у венлафаксина дофаминергической активности (J.McDonald и соавт., 2011).

Хронические болевые синдромы

Известно, что АД «двойного действия» (ТЦА и СИОЗСиН), в отличие от СИОЗС, являются высокоэффективными анальгетиками и для проявления их анальгетического действия критически важна равномерная, гармоничная модуляция активности нисходящих антиноцицептивных серотонинергических и норадренергических путей (S.Stahl, 2013). В связи с этим неудивительно, что эффективность пролонгированных форм при различных болевых синдромах широко изучалась.

Так, в частности, в одном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ 2015 г, в котором участвовали 133 пациента в возрасте от 18 до 64 лет с хроническим болевым синдромом, связанным с травмой спинного мозга давностью не менее 1 мес, и сопутствующей депрессией уровня БДР или дистимического расстройства, было показано, что применение пролонгированной формы венлафаксина ассоциируется с выраженным снижением не только показателей депрессии и тревоги, но и показателей интенсивности болевого синдрома, общего уровня инвалидности, улучшением способности к самообслуживанию и самостоятельному передвижению по сравнению с плацебо (J.Fann и соавт., 2015). Пролонгированный венлафаксин хорошо переносился этими больными (J.Fann и соавт., 2015).

В другом 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности пролонгированной формы венлафаксина при хроническом болевом синдроме, связанном с травмой спинного мозга, участвовали 123 пациента с этой патологией в возрасте от 18 до 64 лет. У большинства из них отмечалось развитие коморбидного БДР на фоне хронического болевого синдрома. В этом исследовании проводилось различие между двумя видами хронической боли, связанной с травмой спинного мозга, – нейропатической (болью, возникающей вследствие патологической гиперчувствительности проводящих нервных путей и ноцицептивных структур мозга, при отсутствии признаков периферического повреждения) и ноцицептивной (болью, связанной с периферическим повреждением). Эффект применения пролонгированной формы венлафаксина при нейропатической боли в целом статистически достоверно не отличался от плацебо. Однако применение пролонгированного венлафаксина приводило к статистически достоверному и клинически значимому снижению частоты и интенсивности ноцицептивного болевого синдрома. У тех пациентов, которые благодаря хорошей индивидуальной переносимости смогли достичь высоких доз пролонгированного венлафаксина, отмечалась эффективность данного препарата также в отношении смешанных (нейропатических и ноцицептивных) и чисто нейропатических болей (J.Richards и соавт., 2015).

Еще в одном исследовании с открытым дизайном изучали эффективность пролонгированной формы венлафаксина в профилактике приступов ГБ разного генеза: хронических ГБ напряжения (ХГБН) и мигрени. В исследовании участвовали 56 пациентов с ХГБН и 114 – с мигренью. Всем им назначался пролонгированный венлафаксин в

среднем на 6 мес в индивидуально подобранных дозах от 75 до 300 мг/сут (в среднем 150 мг/сут). У большинства больных был достигнут положительный эффект в отношении частоты и тяжести приступов ГБ, как при ХГБН, так и при мигрени. Авторы этого исследования сделали вывод, что пролонгированный венлафаксин заслуживает дальнейшего изучения в формате РКИ как перспективный препарат для профилактики приступов ГБ, как при мигрени, так и при ХГБН, и он высокоэффективен, безопасен и хорошо переносится при таких патологиях (L.Adelman и соавт., 2000).

Впоследствии в 2007 г. другая группа авторов провела двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ по изучению безопасности и эффективности пролонгированной формы венлафаксина в профилактике приступов ХГБН у амбулаторных пациентов. Важно отметить, что из этого исследования специально исключали пациентов с коморбидными депрессивными и тревожными расстройствами, чтобы доказать, что анальгетическая эффективность пролонгированной формы венлафаксина не связана с устранением сопутствующей депрессии или тревожности и проявляется при первичной ХГБН. Были отобраны 60 пациентов, соответствующих диагностическим критериям ХГБН без коморбидной депрессии или тревоги, согласно DSM-IV-TR. Все они были рандомизированы либо в группу пролонгированного венлафаксина 150 мг/сут (n=34), либо в группу плацебо (n=26). Продолжительность исследования составила 12 нед. В группе получавших пролонгированный венлафаксин 150 мг/сут были отмечены статистически достоверное значительное снижение количества дней, в течение которых у пациентов отмечались приступы ГБН, по сравнению с плацебо и уменьшение интенсивности приступов ГБН по сравнению с плацебо ($p=0,05$). Это исследование показало эффективность и безопасность пролонгированного венлафаксина в профилактике приступов ХГБН (N.Zissis и соавт., 2007).

В еще одном небольшом (n=18) двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ изучали эффективность пролонгированного венлафаксина в дозах 150–225 мг/сут в сопоставлении с плацебо у пациентов с болевым синдромом и ограничением подвижности на фоне остеоартроза или остеоартрита. При этом было показано, что применение пролонгированного венлафаксина ассоциируется со значительным уменьшением интенсивности боли и улучшением подвижности при остеоартрозе и остеоартрите по сравнению с плацебо (M.Sullivan и соавт., 2009).

В одном открытом многоцентровом клиническом исследовании 2010 г. изучали эффективность пролонгированного венлафаксина в отношении депрессии, сопровождающейся соматическими симптомами. В этой работе участвовал 161 пациент с БДР с соматическими симптомами, диагностированным согласно критериям DSM-IV-TR. Все больные получали пролонгированную форму венлафаксина в индивидуально подобранных дозах от 75 до 375 мг/сут на протяжении 8 нед. Завершили данное исследование 148 (91,2%) из 161 пациента. У большинства (71,8%) наряду с уменьшением депрессии по шкале HAM-D отмечалось также значительное уменьшение частоты и выраженности таких сопутствующих соматических симптомов депрессии, как ГБ, боли в шее и спине, боли или сдавливание за грудиной, напряжение более чем в 1/2 мышц тела, а также чувство усталости или дефицит энергии ($p<0,0001$). Это исследование подтвердило не только то, что пролонгированная форма венлафаксина является эффективным и безопасным средством лечения БДР, но и то, что она обладает дополнительными анальгетическими свойствами, придающими ей особую эффективность при формах БДР, сопровождающихся болезненными соматическими симптомами (B.Plesnicar, 2010).

Наркология

Как клинические, так и лабораторные данные указывают на то, что патологическая гиперактивность норадренергической нейромедиаторной системы играет важную роль в патогенезе СО или абстинентных синдромов (АС) от различных психоактивных веществ, включая алкоголь, опиоиды, каннабиноиды и др. (M.Kelly и соавт., 2014). АС от этих веществ смягчается или предотвращается введением α_2 -адреностимулятора клонидина (клофелина), который уменьшает патологически повышенное выделение норадреналина как в синапсах ЦНС, так и из мозгового слоя надпочечников в кровь (A.Lichtman и соавт., 2001).

Кроме того, угнетение клонидином выделения норадреналина приводит также к уменьшению образования простагландина E_2 (ПГЕ₂), важного медиатора боли, воспаления и температурной реакции, вследствие торможения каскада распада арахидоновой кислоты. Активность этого каскада возрастает под влиянием норадреналина и бывает повышена при АС, что, как полагают, отчасти обуславливает субфебрильную или фебрильную температуру тела при АС и болевой синдром при нем. В свою очередь, угнетение образования ПГЕ₂ под влиянием клонидина способствует анальгетическому и гипотермическому эффекту и дальнейшему снижению выделения норадреналина (так как ПГЕ₂ стимулирует его выброс) [K.Anggadiredja и соавт., 2003].

Поскольку венлафаксин косвенным механизмом (через вызываемую его длительным приемом десенситизацию норадренергических рецепторов) способствует нормализации активности норадренергической системы и уменьшению образования ПГЕ₂, то не является удивительным тот факт, что он остается высокоэффективным средством лечения постабстинентных депрессий и остаточного постабстинентного болевого синдрома в наркологической практике и превосходит в этом отношении СИОЗС (M.Kelly и соавт., 2014).

Новые доказательства терапевтической эффективности венлафаксина в целом

В открытом исследовании 2017 г., куда вошли 240 пожилых пациентов с депрессией, сопровождающейся бессонницей, было показано, что одновременное назначение курса электросудорожной терапии (ЭСТ) и венлафаксина привело к повышению эффективности лечения депрессии методом ЭСТ и улучшению качества ночного сна. При этом венлафаксин в комбинации с ЭСТ хорошо переносился пожилыми больными (W.McCall и соавт., 2017).

Метаанализ 2017 г., куда вошли 11 РКИ, посвященных оценке эффективности венлафаксина при лечении нейропатической боли, показал, что данный АД является эффективным средством для лечения нейропатической боли и хорошо переносится пациентами с нейропатическими болевыми синдромами (A.Trouvin и соавт., 2017).

В еще одном интересном исследовании 2017 г. изучали влияние различных однонуклеотидных генетических полиморфизмов в генах белков – транспортеров норадреналина (SLC6A2 или NET) и серотонина (SLC6A4 или SERT), а также генетических полиморфизмов в генах белков нескольких типов серотониновых рецепторов (HTR1A, HTR2A, HTR1B, HTR2C и др.) на эффективность терапии венлафаксином и вероятность достижения ремиссии при депрессивных состояниях у больных пожилого возраста. Исследователи обнаружили статистически достоверную корреляцию между наличием или отсутствием однонуклеотидного генетического полиморфизма в белке NET rs2242446/T-182C и вероятностью достижения ремиссии при лечении венлафаксином в данной когорте больных. Эти результаты могут помочь оптимизировать терапию венлафаксином у пожилых людей (V.Marshе и соавт., 2017).

В одном свежем (2015 г.) метаанализе изучали эффективность и безопасность венлафаксина в лечении посткастрационного синдрома у женщин с раком молочной железы. При этом было показано, что по данным большинства РКИ венлафаксин эффективен при этой патологии, устраняет не только сопутствующую тревожность и депрессию, но и такие соматовегетативные симптомы посткастрационного синдрома, как «приливы» и ГБ. Кроме того, по результатам РКИ венлафаксин у этих больных хорошо переносится, безопасен и не вызывает крайне нежелательного при раке молочной железы повышения уровня пролактина в крови (R.Ramaswami и соавт., 2015).

Как уже упоминалось, венлафаксин метаболизируется при помощи изофермента цитохрома P450 2D6 до своего основного активного метаболита ОДВ (P. ter Horst и соавт., 2014). Во время беременности под влиянием повышенного уровня половых гормонов, глюкокортикоидов и других факторов активность печеночных ферментов изменяется. Меняется и метаболизм многих лекарств. Исследование дер Хорста и соавт. было посвящено изучению особенностей фармакокинетики венлафаксина у беременных, а также его эффективности и безопасности при применении у данной категории пациентов. Авторы этого исследования показали, что во время беременности уровень венлафаксина в крови снижается в среднем на 13% без изменения уровня в крови основного активного метаболита – ОДВ (P. ter Horst и соавт., 2014). Они также продемонстрировали, что венлафаксин эффективен и безопасен при применении у беременных и не обладает тератогенностью, эмбрио- или фетотоксичностью (P. ter Horst и соавт., 2014).

Данные упомянутого исследования были впоследствии подтверждены в еще одном более новом исследовании 2017 г., в котором участвовали 33 беременные женщины с депрессией. При применении у них венлафаксина была обнаружена тенденция к статистически значимому снижению содержания в крови родительского соединения (венлафаксина), но без уменьшения уровня активных метаболитов, в частности ОДВ. Суммарное содержание фармакологически активной фракции (венлафаксин + все активные метаболиты) в крови беременных не изменялось. Кроме того, авторы этого исследования также подтвердили вывод предыдущей работы об эффективности и безопасности применения венлафаксина у беременных и отсутствии у него клинически значимой тератогенности, эмбрио- или фетотоксичности (A.Westin и соавт., 2017). В свете того, что общее содержание активной фракции у беременных не изменяется, авторы этого исследования предложили, чтобы доза венлафаксина для беременных, нуждающихся в такой терапии, сохранялась такой же, как и до беременности, и была стабильной на протяжении всей беременности (A.Westin и соавт., 2017).

Изучали Велаксин® в последние годы и российские ученые. Так, в 2017 г. опубликовано исследование, посвященное изучению эффективности препарата Велаксин® в капсулах в комбинации с когнитивно-поведенческой терапией (КПТ) при постинсультных депрессиях у пациентов, находящихся в условиях реабилитационного отделения стационара. В этой работе участвовали 38 пациентов с постинсультной депрессией, диагностированной, согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра, как органическое депрессивное расстройство различной степени тяжести. Большинство больных получили положительный терапевтический эффект от применения препарата Велаксин® в капсулах и КПТ. При этом наибольший эффект наблюдался при тревожных депрессиях умеренной степени тяжести. Велаксин® в капсулах в этой группе соматически ослабленных больных преимущественно пожилого возраста хорошо переносился и показал безопасность и эффективность применения. Авто-

ры исследования сделали вывод о целесообразности использования препарата Велаксин® в сочетании с КПТ у пациентов с постинсультной депрессией в реабилитационном периоде (И.Н.Агамамедова, Т.Е.Никитина, 2017).

В другом российском исследовании 2015 г. изучали эффективность применения препарата Велаксин® в капсулах при лечении депрессивных расстройств у пациентов, страдающих недостаточностью функции щитовидной железы (гипотиреозом) [Д.Н.Припутневич, В.А.Куташов, Л.А.Саблина, 2015]. Известно, что в этой группе больных депрессивные расстройства не только встречаются гораздо чаще, чем в общей популяции, но и нередко проявляют выраженную резистентность к терапии АД до адекватной компенсации гипотиреоза (Ю.В.Быков и соавт., 2013). Также известно, что при лечении депрессий у больных с гипотиреозом преимущество в эффективности остается за АД, влияющими наряду с серотонинергической на норадренергическую нейротрансмиссию (например, СИОЗСиН и ТЦА имеют преимущество перед СИОЗС в этой подгруппе), поскольку гипотиреоз сопровождается снижением норадренергической нейротрансмиссии (Ю.В.Быков и соавт., 2013). Известна и другая проблема, связанная с лечением депрессий у больных с гипотиреозом, – плохая переносимость ими седативного эффекта психотропных препаратов, нередко возникающие выраженная сонливость и вялость даже при небольших дозах относительно малоседативных препаратов, таких, как циталопрам (Ю.В.Быков и соавт., 2013). Авторы упомянутого исследования показали, что депрессивные расстройства преимущественно легкой степени действительно очень распространены среди больных с гипотиреозом. Велаксин® в капсулах высокоэффективен при лечении депрессий у этих больных и хорошо переносится ими (Д.Н.Припутневич, В.А.Куташов, Л.А.Саблина, 2015).

В одной статье российских авторов 2016 г. описан интересный клинический случай развития фибромиалгии у пациентки 28 лет с пангипопитуитаризмом, развившемся после оперативного лечения пролактиномы гипофиза и компенсированном при помощи полигормональной заместительной терапии. При этом лечение фибромиалгии прегалином у данной больной не дало какого-либо эффекта. В то же время последующее лечение препаратом Велаксин® в капсулах дало хороший терапевтический эффект, сохранившийся на протяжении 34 мес наблюдения (В.И.Напряшкина и соавт., 2016).

В открытом натуралистическом исследовании 2015 г., посвященном изучению эффективности препарата Велаксин® в капсулах при депрессивных состояниях в рамках различных эндогенных психических расстройств (БАР, циклотимия, шизофрения), участвовали 32 больных обоего пола. В ходе этого исследования пациенты получали курсовое лечение препаратом Велаксин® в капсулах в гибких, индивидуально подобранных в соответствии с тяжестью клинической картины депрессии и индивидуальной переносимостью дозах, варьировавшихся от 75 до 300 мг/сут, на протяжении 56 дней. Результаты лечения оценивались как клинически, так и с использованием стандартизированной психометрической шкалы НАМ-D. При этом было показано, что Велаксин® в капсулах является высокоэффективным АД. К концу 56-дневного курса лечения редукция суммарного балла по шкале НАМ-D более чем на 50% от исходного уровня была достигнута у 84,4% пациентов, а у 78,1% данная величина составила более 80% и привела к становлению полной ремиссии депрессивного синдрома (Г.П.Пантелеева и соавт., 2015).

Авторы упомянутого исследования также установили, что Велаксин® в капсулах является многопрофильным АД широкого спектра воздействия, сбалансированного типа, и в спектре его антидепрессивной активности собственно

тимоаналептический эффект преобладает по сравнению с выраженностью как анксиолитического, так и психостимулирующего действия. Велаксин® в капсулах в данной работе оказался высокоэффективен при разных формах эндогенных депрессий, как тревожных, так и апато-динамических, но особенно при тоскливых, меланхолических (Г.П.Пантелеева и соавт., 2015).

Выводы

Как видно из приведенных нами данных литературы, Велаксин® пролонгированного действия в капсулах производства фирмы EGIS является высокоэффективным АД широкого спектра действия и применяется при широком круге психических, неврологических и наркологических патологий: при депрессивных расстройствах, депрессивной фазе БАР (вместе с нормотимиками), депрессивных синдромах в рамках других психических расстройств, тревожных расстройствах (ГТР, ПР, СТР, ПТСР), ОКР и РОКС, СДВ/СДВГ, постабстинентных состояниях в наркологии, хронических болевых синдромах и др. Велаксин® пролонгированного действия имеет преимущества в переносимости и эффективности перед АД группы ТЦА, а также преимущество в эффективности перед АД группы СИОЗС, особенно при тяжелых и очень тяжелых депрессиях, при сопоставимой с СИОЗС общей переносимости и уровне ПЭ.

Немаловажно и то, что Велаксин® в капсулах пролонгированного действия обладает преимуществом в переносимости, эффективности и удобстве применения (один раз в сутки) перед обычными непродолжительными формами венлафаксина. Он реже и слабее по сравнению с непродолжительными формами венлафаксина вызывает СО при случайных пропусках или опозданиях в приеме препарата, реже и в меньшей степени вызывает ПЭ на пике концентрации в крови. Все это в сумме приводит к более высокой приверженности пациентов терапии препаратом Велаксин® в капсулах пролонгированного действия по сравнению с непродолжительными формами, особенно при длительной терапии им.

Литература/References

1. Агамамедова И.Н., Никитина Т.Е. Комбинированная терапия постинсультных депрессий: венлафаксин и когнитивно-поведенческая психотерапия. *Мед. совет.* 2017; 11: 194–7. / Agamamedova I.N., Nikitina T.E. *Kombinirovannaya terapiia postinsul'tnykh depressii: venlafaksin i kognitivno-povedencheskaia psikhoterapiia. Med. совет.* 2017; 11: 194–7. [in Russian]
2. Государственный реестр лекарственных средств. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [in Russian].
3. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Городничев А.В. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (Велаксин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии. *Современная терапия психических расстройств.* 2007; 3: 58–63. / Mosolov S.N., Kostjukova E.G., Gorodnichev A.V. i dr. *Klinicheskaja effektivnost' i perenosimost' preparata venlafaksin (Velaksin) pri lechenii umerennoi i tiazbeloi depressii. Sovremennaja terapiia psikhicheskikh rasstroistv.* 2007; 3: 58–63. [in Russian]
4. Наприенко М.В., Латышева Н.В., Филатова Е.Г. Новые возможности лечения хронической ежедневной головной боли. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2010; 110 (9): 33–8. / Naprienko M.V., Latysheva N.V., Filatova E.G. *Novye vozmozhnosti lechenia khronicheskoi ezhdnevnoi glavnoi boli. Zburn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2010; 110 (9): 33–8. [in Russian]
5. Наприюшкина В.И., Долинская Ю.А., Дума С.Н., Рымар О.Д. Синдром фибромиалгии у пациентки с послеоперационным пангипопитуитаризмом. *Клинический случай. Неврология Сибири.* 2016; 2: 29–31. / Napriushkina V.I., Dolinskaja Yu.A., Duma S.N., Rymar O.D. *Sindrom fibromialgii u patsientki s posleoperatsionnym pangipopituitarizmom. Klinicheskii sluchai. Nevrologia Sibiri.* 2016; 2: 29–31. [in Russian]
6. Рачин А.П., Сергеев А.В. Доказательная фармакоаналитика применения венлафаксина в клинической медицине. *Журн. неврологии и психиатрии.* 2009; 109 (5): 68–70. / Rachin A.P., Sergeev A.V. *Dokazatel'naja farmakoanalitika primeneniia venlafaksina v klinicheskoi meditsine. Zburn. neurologii i psikiatrii.* 2009; 109 (5): 68–70. [in Russian]
7. Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Юматова П.Е. Лечение эндогенных депрессий венлафаксином: клиническое действие, переносимость и персонализированные показания к назначению. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2015; 115 (1–2): 43–51. / Panteleeva G.P., Oleichik I.V., Abramova L.I., Yumatova P.E. *Lechenie endogennoi depressii venlafaksinom: klinicheskoe deistvie, perenosimost' i personalizirovannye pokazaniia k naznacheniiu. Zburn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2015; 115 (1–2): 43–51. [in Russian]
8. Припутневич Д.Н., Куташов В.А., Саблина Л.А. Эффективность венлафаксина при терапии депрессивных расстройств при гипотериозе. *Науч.-мед. вестн. Центрального Черноземья.* 2015; 59: 90–4. / Priputnevich D.N., Kutashov V.A., Sablina L.A. *Effektivnost' venlafaksina pri terapii depressivnykh rasstroistv pri gipoterioze. Nauch.-med. vestn. Tsentral'nogo Chernozem'ia.* 2015; 59: 90–4. [in Russian]
9. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. *Терапевтически резистентные депрессии.* СПб, 2012. / Mazo G.E., Neznanov N.G. *Terapevticheski rezistentnye depressii. Spb.* 2012. [in Russian]
10. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. *Терапевтически резистентные депрессии. Практическое руководство.* М.: РИОР: ИНФРА-М, 2013. / Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Terapevticheski rezistentnye depressii. Prakticheskoe rukovodstvo. M.: RIOR: INFRA-M,* 2013. [in Russian]
11. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache* 2000; 40 (7): 572–80.
12. Akkaya C, Sivrioglu EY, Akgoz S et al. Comparison of efficacy and tolerability of reboxetine and venlafaxine XR in major depression and major depression with anxiety features: an open label study. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21 (5): 337–45.
13. Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (11): 1004–9.
14. Amiri S, Farhang S, Gboreishizadeh MA et al. Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27 (1): 76–81.
15. Anggadiredja K, Yamaguchi T, Tanaka H et al. Prostaglandin E2 attenuates SR141716A-precipitated withdrawal in tetrahydrocannabinol-dependent mice. *Brain Res* 2003; 966 (1): 47–53.
16. Banerjee S, Hellier J, Romeo R et al. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial – a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technol Assess* 2013; 17 (7): 1–166.
17. Benazzi F. Urinary retention with venlafaxine-baloperidol combination. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (1): 27.
18. Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl. 8): 30–40.
19. Braduejn J, Abokas A, Stein DJ et al. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 352–9.
20. Brubacher JR, Hoffman RS, Lurin MJ. Serotonin syndrome from venlafaxine-tranylcypromine interaction. *Vet Hum Toxicol* 1996; 38 (5): 358–61.

21. Buoli M, Serati M, Cabn W. Alternative pharmacological strategies for adult ADHD treatment: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2016; 16 (2): 131–44.
22. Carminati GG, Deriaz N, Bertschy G. Low-dose venlafaxine in three adolescents and young adults with autistic disorder improves self-injurious behavior and attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD)-like symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30 (2): 312–5.
23. Carminati GG, Gerber F, Darbellay B et al. Using venlafaxine to treat behavioral disorders in patients with autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 65: 85–95.
24. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group. *Ann Clin Psychiatr* 1997; 9 (3): 157–64.
25. Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (8): 528–35.
26. Dean L. Venlafaxine Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Dean L et al, ed. *Medical Genetics Summaries [Internet]*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012–2015.
27. Denys D, van der Wee N, van Megen HJ, Westenberg HG. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (6): 568–75.
28. Denys D, van Megen HJ, van der Wee N, Westenberg HG. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (1): 37–43.
29. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999; 21 (2): 296–308.
30. Entsuah R, Cbitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33 (4): 671–6.
31. Entsuah R, Gorman JM. Global benefit-risk assessment of antidepressants: venlafaxine XR and fluoxetine. *J Psychiatr Res* 2002; 36 (3): 111–8.
32. Fang Y, Yuan C, Xu Y et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30 (4): 357–64.
33. Fann JR, Bombardier CH, Richards JS et al. Venlafaxine extended-release for depression following spinal cord injury: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72 (3): 247–58.
34. Feighner J. Efficacy and tolerability of short-term venlafaxine XR therapy for GAD. Results of short-term, double-blind, placebo-controlled trials. *Postgrad Med* 1999; 106 (Suppl. 6): 10–6.
35. Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1998; 47 (1–3): 55–62.
36. Ferguson J, Whitaker T, Mangano R et al. Preventing relapse of panic disorder in adult outpatient responders to venlafaxine XR. Presented at Anxiety Disorders Association of America (ADAA); March 17–21; Seattle, Washington, 2005.
37. Gill JS, Jamwal S, Kumar P, Deshmukh R. Sertraline and venlafaxine improves motor performance and neurobehavioral deficit in quinolinic acid induced Huntington's like symptoms in rats: Possible neurotransmitters modulation. *Pharmacol Rep* 2017; 69 (2): 306–13.
38. Gitlin MJ. Venlafaxine, monoamine oxidase inhibitors, and the serotonin syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (1): 66–7.
39. Gorman JM, Kent JM. SSRIs and SNRIs: broad spectrum of efficacy beyond major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 4): 33–8.
40. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 2001; 24 (3): 183–97.
41. Hay PJ, Bacaltcbuk J. Bulimia nervosa. *BMJ Clin Evid* 2008. pii: 1009.
42. Hay PJ, Claudino AM. Bulimia nervosa. *BMJ Clin Evid* 2010. pii: 1009.
43. Hodgman MJ, Martin TG, Krenzelok EP. Serotonin syndrome due to venlafaxine and maintenance tranylcypromine therapy. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16 (1): 14–7.
44. Holl AK, Wilkinson L, Painold A et al. Combating depression in Huntington's disease: effective antidepressive treatment with venlafaxine XR. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25 (1): 46–50.
45. Hollander E, Friedberg J, Wasserman S et al. Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (5): 546–50.
46. Huang X, Li C, Luo YL et al. Efficacy of venlafaxine extended-release monotherapy for first-episode depression with painful physical symptoms. *Neuroreport* 2013; 8; 24 (7): 364–9.
47. Illescas-Rico R, P3ez-Agraz F, Arreola-Cb3vez F et al. Effectiveness and security of venlafaxine XR in the treatment of major depression. Article in Spanish. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43 (6): 473–8.
48. Kasper S, Herman B, Nivoli G et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24 (2): 87–96.
49. Kelly MA, Pavlicova M, Glass A et al. Do withdrawal-like symptoms mediate increased marijuana smoking in individuals treated with venlafaxine-XR? *Drug Alcohol Depend* 2014; 144: 42–6.
50. Kennedy SH, McCann SM, Masellis M et al. Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (3): 181–6.
51. Khandker R, Zhang H, Gao B. Patient-reported quality of life and functionality in panic disorder: venlafaxine, paroxetine, and placebo. Paper presented at: Anxiety Disorders Association of America; March 17–21; Seattle, Washington, 2005.
52. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ et al. Comparison of venlafaxine extended release versus paroxetine for treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60 (3): 347–51.
53. Kjernisted K, McIntosh D. Venlafaxine extended release (XR) in the treatment of panic disorder. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3 (1): 59–69.
54. Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (6): 435–56.
55. Levin GM, Nelson LA, DeVane CL et al. A pharmacokinetic drug-drug interaction study of venlafaxine and indinavir. *Psychopharmacol* 2001; 35 (2): 62–71.
56. Malhotra S, King KH, Welge JA et al. Venlafaxine treatment of binge-eating disorder associated with obesity: a series of 35 patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (9): 802–6.
57. McDonald J, Corbeil P, Pourcher E. Balance control improves following replacement of paroxetine with venlafaxine and levodopa in a case of microvascular dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9 (2): 133–7.
58. Mokber N, Abdollahian E, Soltanifar A et al. Comparison of sertraline, venlafaxine and desipramine effects on depression, cognition and the daily living activities in Alzheimer patients. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47 (4–5): 131–40.
59. Morilak DA, Frazer A. Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 (2): 193–218.
60. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA et al. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol* 1986; 35 (24): 4493–7. *Biochem Pharmacol* 1986; 35 (24): 4493–7.
61. Nissen C, Feige B, Nofzinger E et al. Transient narcolepsy-cataplexy syndrome after discontinuation of the antidepressant venlafaxine. *J Sleep Res* 2005; 14 (2): 207–8.
62. Otton SV, Ball SE, Cheung SW et al. Venlafaxine oxidation in vitro is catalysed by CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41 (2): 149–56.

63. Pae CU, Lim HK, Ajwani N et al. Extended-release formulation of venlafaxine in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother* 2007; 7 (6): 603–15.
64. Park P, Caballero J, Omidian H. Use of serotonin norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in pediatrics. *Ann Pharmacother* 2014; 48 (1): 86–92.
65. Pinzani V, Giniès E, Robert L et al. Venlafaxine withdrawal syndrome: report of six cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 2000; 21 (3): 282–4.
66. Pizarro M, Fontenelle LF, Paravidino DC et al. An updated review of antidepressants with marked serotonergic effects in obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (10): 1391–401.
67. Plesnicar BK. Efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder. *Psychiatr Danub* 2010; 22 (3): 413–7.
68. Pollack M, Emilien G, Tzanis E et al. Short-term treatment of panic disorder with venlafaxine XR and paroxetine. Presented at: World Congress of Women's Mental Health; March 17–20; Washington, DC, 2004.
69. Pollack M, Whitaker T, Mangano R et al. Short-term treatment of panic disorder: a comparison of venlafaxine XR vs paroxetine or placebo. Presented at: Anxiety Disorders Association of America (ADAA); March 17–21; Seattle, Washington, 2005.
70. Pollack MH, Worthington JJ, Otto MW et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32 (4): 667–70.
71. Preve M, Mula M, Cassano GB, Pini S. Venlafaxine in somatopsychic and autopsychic depersonalization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (8): 1808–9.
72. Ramaswami R, Villarreal MD, Pitta DM et al. Venlafaxine in management of hot flashes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152 (2): 231–7.
73. Reeves RR, Mack JE, Beddingfield JJ. Shock-like sensations during venlafaxine withdrawal. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (5): 678–81.
74. Richards JS, Bombardier CH, Wilson CS et al. Efficacy of venlafaxine XR for the treatment of pain in patients with spinal cord injury and major depression: a randomized, controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96 (4): 680–9.
75. Rickels K, Etamad B, Khalid-Khan S et al. Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (12): 1274–81.
76. Rickels K, Pollack MH, Sbeeban DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (6): 968–74.
77. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Dis* 1999; 56 (2–3): 171–81.
78. Salgado A, Oliveira L, Sierra-Siegert M, Salgado JV. Depersonalization and derealization syndrome: report on a case study and pharmacological management. *Rev Bras Psiquiatr* 2012; 34 (4): 505–8.
79. Shelton C, Entsuab R, Padmanabhan SK, Vinall PE. Venlafaxine XR demonstrates higher rates of sustained remission compared to fluoxetine, paroxetine or placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20 (4): 233–8.
80. Shelton RC, Haman KL, Rapaport M et al. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (11): 1674–81.
81. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (1): 22–8.
82. Simon JS, Aguiar LM, Kuntz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2004; 38 (3): 249–57.
83. Singh P, Sharma B. Selective Serotonin-norepinephrine Re-uptake Inhibition Limits Renovascular hypertension Induced Cognitive Impairment, Endothelial Dysfunction, and Oxidative Stress Injury. *Curr Neurovasc Res* 2016; 13 (2): 135–46.
84. Sir A, D'Souza RF, Uguz S et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (10): 1312–20.
85. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press, 2013.
86. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Case studies. Cambridge university press, 2015.
87. Sullivan M, Bentley S, Fan MY, Gardner G. A single-blind placebo run-in study of venlafaxine XR for activity-limiting osteoarthritis pain. *Pain Med* 2009; 10 (5): 806–12.
88. Ter Horst PG, Larmene-Beld KH, Bosman J et al. Concentrations of venlafaxine and its main metabolite O-desmethylvenlafaxine during pregnancy. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39 (5): 541–4.
89. Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. The Venlafaxine XR 209 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (9): 393–8.
90. Thase ME. Treatment of anxiety disorders with venlafaxine XR. *Expert Rev Neurother* 2006; 6 (3): 269–82.
91. Trouvin AP, Perrot S, Lloret-Linares C. Efficacy of Venlafaxine in Neuropathic Pain: A Narrative Review of Optimized Treatment. *Clin Ther* 2017; 39 (6): 1104–22.
92. Troy SM, Parker VD, Hicks DR et al. Pharmacokinetic interaction between multiple-dose venlafaxine and single-dose lithium. *J Clin Pharmacol* 1996; 36 (2): 175–81.
93. Van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (8): 1271–9.
94. Vis PM, van Baardewijk M, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (11): 1798–807.
95. Westin AA, Brekke M, Molden E et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in pregnancy: Changes in drug disposition. *PLoS One* 2017; 12 (7): e0181082.
96. Zarinara AR, Mohammadi MR, Hazrati N et al. Venlafaxine versus methylphenidate in pediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25 (7–8): 530–5.
97. Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia* 2007; 27 (4): 315–24.

Сведения об авторах

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

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

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

Психическое здоровье переселенцев – вызов для психиатрии XXI века (обзор материалов 25-го Европейского психиатрического конгресса)

И.А.Франкова✉

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца. 01601, Украина, Киев, б-р Т.Шевченко д. 13
✉iryna.frankova@gmail.com

Травма стала определенной символической категорией, которая вторгается в повседневную жизнь, и эта проблема достигла размеров эпидемии. Травма объясняет не только происхождение проблем со здоровьем, но и последствия всеохватывающей жестокости. Растущее число вынужденно перемещенных людей представляет серьезное испытание для психиатрии в наше время.

Ключевые слова: Европейский психиатрический конгресс, вынужденное перемещение, беженцы, дискриминация, психическое здоровье переселенцев.

Для цитирования: Франкова И.А. Психическое здоровье переселенцев – вызов для психиатрии XXI века (обзор материалов 25-го Европейского психиатрического конгресса). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (1): 44–50.

Refugee mental health – the psychiatric challenge of the 21st century (25th European Congress of Psychiatry materials review)

I.A.Frankova✉

Department of psychosomatic medicine and psychotherapy, Bogomolets National Medical University. 01601, Ukraine, Kiev, b-r T.Shevchenko d. 13
✉iryna.frankova@gmail.com

Trauma has become a symbolical category that is invasive in everyday life and has reached epidemic proportions. Trauma explain not only the origins of course of health-related problems, but also the consequence of exposure to violence. The growing number of forcibly displaced people constitute a great challenge for psychiatry nowadays.

Key words: European congress of Psychiatry, forced displacement, migrants, discrimination, mental health of refugees.

For citation: Frankova I.A. Refugee mental health – the psychiatric challenge of the 21st century (25th European Congress of Psychiatry materials review). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (1): 44–50.

Актуальность

В своем вступительном слове, посвященном открытию конгресса, S.Galderisi, президент Европейской психиатрической ассоциации, обратила внимание общественности на то, что психические расстройства:

- имеют низкий уровень первичной диагностики, следовательно, лечения;
- широко распространены среди общей популяции (каждый третий на протяжении жизни минимум один раз сталкивается с психическим расстройством);
- могут быть временными, но часто становятся хроническими в связи с низкой выявляемостью, препятствуют полному развитию потенциала человека и способны сокращать продолжительность жизни: жизнь людей, страдающих тяжелыми психическими расстройствами, на 15–20 лет короче (S.Galderisi, 2017).

Другой известный итальянский психиатр М.Маж, возглавлявший Всемирную ассоциацию психиатров (2008–2011 гг.), в пленарной лекции сказал: «Психические расстройства – это не просто болезнь головного мозга, они на самом деле возникают на стыке между этим сложным органом, головным мозгом, и еще более сложным миром межличностных отношений, в который мы все настолько погружены» (М.Маж, 2017).

Европейский миграционный кризис является одной из самых больших проблем XXI в. Вынужденное переселение затрагивает миллионы человеческих жизней с обеих сторон – одних вынуждает бежать, других – предоставлять убе-

жище и защиту. Психическое здоровье беженцев – это вызов для современной психиатрии. Потребность в психиатрической помощи среди людей, спасающихся от войны и преследований, будет только расти (I.Graef-Calliess, 2017).

Огромное число травмированных беженцев нуждаются в помощи не только в Европе, но и на Ближнем Востоке, и в Африке, с небольшим количеством психиатров или в районах, слишком опасных для работников, оказывающих помощь (D.Wasserman, 2017). Специалисты в области психического здоровья по всему миру испытывают серьезные сложности в попытках помочь данной категории пациентов в связи со стигматизацией психических расстройств, языковыми барьерами, дискриминацией и недостатком транскультуральных компетенций.

Статистика

На 25-м конгрессе Европейской психиатрической ассоциации теме миграции и вынужденного переселения было уделено много внимания со стороны докладчиков и слушателей. В одном из симпозиумов («Вызов для Европы: психическое здоровье беженцев») поделился своими наблюдениями и исследованиями L.Kueu, руководитель секции транскультуральной психиатрии Всемирной ассоциации психиатров. Миграция была коллективным опытом для человечества на протяжении всей нашей истории. Существовало ли такое общество, которое не сталкивалось бы с миграцией в той или иной форме? Ответ отрицательный, и в настоящее время такого общества нет. Некоторые

Таблица 1. Этапы миграции и риск-факторы	
Этапы миграции	Факторы риска психических расстройств на разных этапах миграции
Подготовка к миграции: преследования, экономические трудности, поиск ресурсов	Физический вред, опасные для жизни условия, сепарация
Физический процесс миграции	«Беги или умри»
Постмиграция: столкновение с новой средой, культурой, устройство быта	Неопределенность, пребывание в лагерях, дискриминация, враждебность, снижение возможности социальной интеграции

страны отправили много иммигрантов за границу, другие приняли и разместили их, а третьи являются транзитными зонами на пути миграции (L.Kuey, 2017). В целом миграция определяется как географическое перемещение людей из одного места в другое, но каждый ее пример уникален, существуют значимые различия между добровольной и вынужденной миграцией. Клиницисты должны учитывать эти факторы при оценке и планировании стратегий вмешательства в социальном плане.

Глобально, 1 из 122 человек был вынужден покинуть свой дом в 2014 г. (около 42 500 индивидуумов в день). С 2010 по 2014 г. данная цифра увеличилась в 4 раза. Текущее глобальное вынужденное перемещение достигло наибольших масштабов со времен Второй мировой войны. Только за 2015 г. вследствие преследования, военных конфликтов, нарушения прав человека, по подсчетам The United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR), в мире насчитывается около 60 млн вынужденных переселенцев (59,5 млн – в 2014, 51,2 млн – в 2013 г.). Предположительно на данный момент в мире около 300 млн человек, которые относятся к категории насильственно перемещенных. Если этих людей объединить в страну, она бы заняла 24-й номер в мировом списке по своей величине (UNHCR, 2015). Точная статистика варьирует в зависимости от того, как разграничить эту популяцию.

Условно выделяют следующие категории насильственно перемещенных лиц:

- беженцы (refugees) – это лица, которые находятся за пределами своей страны гражданства, не могут или не хотят вернуться на родину в связи с наличием обоснованного страха преследования по причине их расы, религии, национальности, политических убеждений или принадлежности к определенной социальной группе и не могут получить убежище в родной стране (UNHCR, 2010);
- те, кто просят убежища (asylum-seekers) – лица, которые добивались международной защиты и чья просьба о предоставлении статуса беженца еще не была одобрена независимо от того, когда она была подана (UNHCR, 2015);
- лица, перемещенные внутри страны (internally displaced persons) – вынужденные покинуть свои дома, чтобы избежать военных конфликтов, насилия, нарушений человеческих прав, но не пересекли границ своей страны (UNHCR, 2015);
- лица без гражданства (stateless persons);
- лица, которые являются репатриантами (returnees);
- экономические мигранты.

Среди всех стран мира, согласно подсчетам, на конец 2015 г. наибольшее число беженцев приютили: Турция (2,5 млн), Пакистан (1,5 млн), Ливан (1,1 млн). С 2015 по 2016 г. более 1,4 млн человек подали заявки на получение убежища в Европе. Наибольшее количество заявок получили: Германия (641 535), Швеция (142 560), Венгрия (130 695), Италия (102 480) и Австрия (83 080) [Abbott, 2016]. Популяция беженцев в Европе возросла до 3,1 млн, в частности из-за переселенцев из Сирийской Арабской Республики (1,7 млн), Украины (234 600) и Ирака (132 200). Первый крупномасштабный вооруженный конфликт на территории Европы (Украина), с момента окончания балканских войн, стал еще одним серьезным факто-

ром вынужденного перемещения по всему региону. В результате боевых действий на востоке Украины в 2014 г. были вынуждены покинуть свои дома и мигрировать в пределах страны более 800 тыс. человек, а общее число беженцев в Российской Федерации увеличилось до 271 200 человек (к примеру, в 2013 г. количество заявок о предоставлении статуса беженца составило 3,4 тыс.). Украинцы составили 98% всех беженцев в РФ (UNHCR, 2015).

L.Kuey в своем выдающемся докладе задал вопрос аудитории, который остался без ответа. Если на минуту представить себя на месте человека в сердце вооруженного конфликта, когда подходящее время бросить все и бежать: когда вы услышали о войне по телевизору, когда вы слышите взрывы бомб над соседним городом, может быть, когда вы видите военные действия на вашей улице либо когда умирает родной человек на ваших глазах? Люди оказываются в безвыходной ситуации под названием «беги или умри». А те, кто решился на побег, на чью помощь они могут рассчитывать? Насколько могут/хотят помочь чиновники, вооруженные силы, друзья, соседи, гражданское общество, общественные некоммерческие организации, торговцы людьми, контрабандисты? Возможно, рассчитывать не на кого?

К примеру, вследствие сирийского конфликта, который по праву считается наихудшим миграционным кризисом нашего поколения, 7 600 000 людей были вынуждены покинуть свои дома и мигрировать в пределах своей страны, сотни тысяч находятся в лагерях для переселенцев, более 200 тыс. умерли, 4 млн сирийцев бежали из страны. В 2015 г. из этой страны по Средиземному морю бежали 219 тыс. человек, в результате чего более 2800 мигрантов умерли или пропали без вести.

Стресс-факторы, риск-факторы

В последнее время в изучение темы психического здоровья переселенцев вовлечены многие ведущие психиатры, президент Всемирной психиатрической ассоциации D.Bhugra не стал исключением. На протяжении конгресса он представил несколько докладов. В докладе «Транскультуральная адаптация после миграции», в том числе, делился личным опытом, так как является иммигрантом второго поколения. Миграция – это риск-фактор возникновения психических расстройств. D.Bhugra в своих исследованиях сообщает о множественных и очень сложных стрессорах, с которыми часто сталкиваются беженцы. Стресс-факторы не только подвергают психическое здоровье серьезному риску, но и продолжительно воздействуют на него (D.Bhugra, 2017). Это может быть опыт травматизации до, во время и после фактического перемещения (миграции). Если беженцам удалось покинуть зону конфликта, то поиск безопасности часто становится длинным и изнуряющим, в дороге их могут поджидать и другие травматические события (голод, физическое, сексуальное насилие, смерть, похищение документов, торговля людьми); **табл. 1.**

Не все переселенцы имеют одинаковый риск психических заболеваний. В большей степени подвержены риску:

- женщины, особенно в семьях с матриархальным укладом;
- подростки;
- пожилые люди;
- те, кто потерял свои документы личности;

Рис. 1. Факторы риска и устойчивости.



Рис. 2. Реакции на миграцию.



- лица с инвалидностью или ранее диагностированными проблемами в сфере психического здоровья;
- жертвы насилия;
- те, кто находится в крайней нищете.

В результате миграции многие теряют или вынуждены покинуть мужей, жен, партнеров, теряют друзей и отношения, что приводит к нарушению возможности в дальнейшем строить длительные, близкие и интимные отношения. Травма зависит не только от природы травматического события, но также от личного отношения и социальной интерпретации, включая реакции жертв, их семей, сообществ и общества в целом.

Существуют риски, но в противовес им выделяют определенные факторы устойчивости (рис. 1). Когда у беженцев проявляется психическое расстройство, факторы пост-миграции имеют решающее значение в том, станет ли заболевание (в частности, депрессивное расстройство) хроническим и насколько легко пройдет процесс интеграции в новое общество (M.Bogic и соавт., 2015).

Что же происходит с человеком после того, как он попал в новое общество? D.Bhugra выделил следующие возможные реакции на вынужденное переселение (рис. 2).

Давайте рассмотрим их более детально. Культурная утрата происходит в связи с потерей социальных структур, культурных ценностей, культурной самобытности и характеризуется почти неестественной привязанностью к прошлому (идеализация прошлого). В борьбе с культурными утратами многое зависит от личности индивидуума, независимо от того, будет ли он мигрировать в одиночку либо с семьей. Выражение горя играет важную роль в преодолении культурной утраты.

Культурный шок – эмоциональный или физический дискомфорт, дезориентация индивида, вызванная попаданием в иную культурную среду, столкновением с другой культурой, незнакомым местом. Этот термин используется для объяснения шока, пережитого мигрантами после перехода к новой культуре (Oberg, 1960). Шок затрагивает различные аспекты функционирования человека, связан с

утратой и последующим стрессом, вызывает отчуждение от новой культуры, приводя к тревоге, чувству беспомощности и бессилия. Новая культура не только удивительно отличается, но также нелюбима и чужда. Такое отчуждение приводит к серьезным сложностям в дальнейшей адаптации.

Культурный конфликт – это аффективный и когнитивный диссонанс в результате попытки ассимилировать ценности новой культуры (более широкую культуру) и отражает дилеммы, которые испытывают люди в попытке интегрировать два противоположных взгляда. Процесс ассимиляции в новой среде и культуре возможен благодаря изучению нового языка, ритуалов, особых паттернов поведения и отношений, а также возможности пережить утрату прошлой культурной среды и, в некоторой мере, отказаться от нее.

Перечисленное подтверждает, что на переселенцев воздействует множество факторов одновременно, повышая риск возникновения психических расстройств. Наряду с этим существует ограниченная возможность оказать им должную помощь. Например, в Германии беженцы могут рассчитывать на помощь лишь при острых психотических или угрожающих жизни симптомах. В большинстве стран существуют серьезные лингвистические барьеры, а культурные отличия вызывают значительные трудности в диагностике и лечении. Другими серьезными препятствиями являются дискриминация, мотивированная расизмом, с неблагоприятными последствиями для физического и, особенно, психического здоровья (L.Kuey, 2017).

К вопросу о дискриминации

«Различные человеческие социальные группы обычно рассматриваются как "иные" членами других групп. Мы, люди, должны создавать социальные связи с нашими товарищами для существования и выживания, что неизбежно создает основу для формирования социальных групп и, в свою очередь, рождает такие категории, как: "внутри группы" и "вне группы", "я" и "другие", "мы" и "они", – этими словами начал свой доклад, посвященный вопросам растущего расизма и дискриминации в отношении переселенцев, L.Kuey. Чтобы понять травмирующий эффект стигмы и дискриминации в отношении иммигрантов, вопрос «иных» должен быть пересмотрен, так как расизм и дискриминация отрицательно влияют на психическое здоровье.

С давнего времени существуют теории так называемого «научного расизма», которые постулируют, что некоторые расы уступают другим, и поэтому дифференцированное отношение к расам оправданно. Расовые, этнические, гендерные и религиозные системы, основанные на предрасудках и дискриминации, привели к огромным страданиям по всему миру. Многие человеческие бедствия, акты массового насилия были совершены во имя таких групповых различий, во имя «национальной, этнической или религиозной идентичности» (L.Kuey, 2017).

Дискриминация определяется как негативное отношение, предвзятость, насилие, несправедливость и лишение определенных прав людей по причине принадлежности их к определенной социальной группе. Дискриминационное поведение имеет много форм, но все они связаны с какой-либо формой исключения или отвержения. Одним из факторов, усиливающих стрессовое воздействие любого биопсихосоциального фактора на психическое заболевание, является степень дискриминации. Индивидуальная и институциональная дискриминация, а также стигма неполноценности отрицательно влияют на здоровье, ограничивая социально-экономические возможности и мобильность. Отмечают, что бедность, низкие санитарно-экономические условия, дискриминация и психическое здоровье имеют сильную корреляцию. Реакции на дискри-

минацию представлены в трех формах, обычно люди показывают комбинацию из них (рис. 3).

Многие из тех, кто сталкиваются с дискриминацией в свой адрес, впоследствии интернализируют ее и подвергают себя самодискриминации. Примерами внутренней самодискриминации являются:

- стереотипы в отношении собственного «Я», они отражают когнитивный аспект социальной категоризации (я член дискриминируемой группы);
- самоосуждения – отражают эмоциональный аспект дифференциации (я отвергаем, следовательно, заслуживаю то, что со мной происходит);
- самодискриминация – относится к усвоенным паттернам беспомощного поведения (я не имею равных прав; не могу делать то, что делают они).

Продолжая свой доклад, Л.Кую призвал перестать описывать людей в соответствии с их корнями и идентифицировать с их родиной и национальностью, что было характерным для духа нашего времени ранее. «Корни не только кормят дерево, но одновременно фиксируют его на земле. Как следствие, невозможно одновременно принадлежать к разным землям/странам. Мы устали от этих деревьев. Мы должны отказаться от веры в деревья и корни. Они были причиной серьезных человеческих страданий. Дискриминация, от которой мы страдаем, не является ни фатальной, ни неизбежной. Будущее непредсказуемо, но полно возможностей и может быть построено» (Л.Кую, 2017).

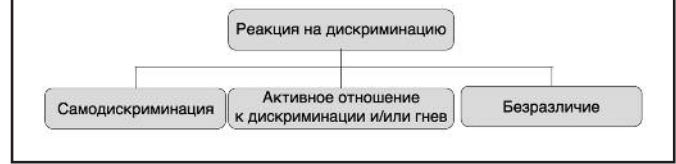
Скринировать или не скринировать? И другие особенности посттравматического стрессового расстройства среди переселенцев

Возвращаясь к теме психических расстройств среди переселенцев, многими докладчиками были приведены примеры эпидемиологических исследований. Из данных мета-анализа следует, что уровень психических заболеваний в 2 раза выше среди беженцев и тех, кто просит убежища, по сравнению с теми, кто мигрировал по экономическим причинам (40 к 21%) [J.Lindert и соавт., 2009].

Распространенность психических расстройств и проблем с физическим здоровьем увеличивается пропорционально длительности процедуры предоставления убежища, соответственно, качество жизни уменьшается. Похоже, что ресурсы переселенцев не активированы, у них нет доступа к здравоохранению, преобладает низкое качество жизни, высокий уровень стигматизации, рабочие места для них отсутствуют (С.Лабан и соавт., 2004).

Как уже упоминалось выше, беженцы часто имеют опыт множественных травм, связанных с премиграцией, миграцией и при адаптации в новых условиях. Большинство людей, страдающих от психической травмы, в социально безопасной ситуации восстанавливаются самостоятельно. Чтобы идентифицировать пациентов, действительно нуждающихся в помощи, важно помнить, что симптомы посттравматического стресса могут варьировать и сочетаться с другой психической и соматической сопутствующей патологией. Травматический опыт переселенца может приводить не только к посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР), но и к тревоге, депрессии, соматоформным расстройствам, хроническим болям, инсомнии, соматическим синдромам (слабость, звон в ушах, жалобы со стороны нескольких систем организма, таких как сердечно-сосудистая, дыхательная, мышечный аппарат и опорно-двигательная, иммунная, неврологическая, гастроинтестинальная, эндокринная [J.Lindert и соавт., 2009, Hansson и соавт., 2012, Gupta, 2013]). Стоит понимать, что пациент с такого рода жалобами скорее обратится к врачам общей практики, проходя многочисленные обследования и, возможно, лечение, но безуспешно. Важной задачей является информирование общесоматических врачей о существующей

Рис. 3. Реакции на дискриминацию.



проблеме сложности выявления соматизированной тревоги и депрессии вследствие психической травмы.

Травматический опыт может приводить к развитию специфических фобий, расстройств личности, диссоциативных расстройств (E.Foa и соавт., 2000). Это вызывает обеспокоенность врачей, в связи с данными состояниями психики снижаются когнитивные возможности, уровень энергии, мотивация, способность обучаться и принимать решения (M.Schouler-Ocak, 2015).

Не менее тревожным стало сообщение, что риск развития шизофрении и других неаффективных психозов среди беженцев выше. Исследование, в которое вошли 1,3 млн человек, включало три категории людей: рожденные в Швеции – 88,4% (оба родителя шведы); 24 тыс. (1,8%) переселенцев и экономические мигранты, которые не были вынуждены бежать из своей страны из-за угрозы жизни (9,8%). Риск возникновения психозов среди беженцев был выше не только в сопоставлении со шведами, но и в сравнении с экономическими мигрантами, даже если они происходили из одной и той же страны. После коррекции данных в соответствии с полом, возрастом, социально-экономическим статусом разница в присутствии повышенного риска возникновения шизофрении и неаффективных психозов среди беженцев и детей первого поколения беженцев сохранился (A.Hollander и соавт., 2016).

Разные исследования указывают на то, что частота ПТСР примерно в 10 раз выше среди беженцев и лиц, ищущих убежища, чем среди населения в стране пребывания в целом (Fazel и соавт., 2005; Czumlish и соавт., 2010).

Немаловажным является вопрос различия подходов к диагностике ПТСР в Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10 (Всемирная организация здравоохранения, 1992) в сравнении с критериями в Диагностическом статистическом руководстве психических расстройств 5-го пересмотра (DSM-V), опубликованного в 2013 г. Данную дискуссию на конгрессе инициировал итальянский психиатр М.Маж. Во-первых, за 20 лет (разница во времени изданий) многое в медицине изменилось начиная от расширенных диагностических возможностей до подходов в лечении, а главное – предотвращении заболеваний. МКБ-10 включает все нозологии, тогда как DSM-V – только психические расстройства, МКБ написана для врачей общей практики, соответственно, содержит упрощенную информацию, а DSM написано психиатрами для психиатров (М.Маж, 2017). ПТСР официально вошел в классификацию психических расстройств – в DSM-III в начале 1980-х, а в МКБ-10 – в 1992 г. (МКБ-9 включала «острую реакцию на стресс» и «расстройство адаптации»). МКБ-10 содержит критерий относительно времени после воздействия травматического события, в течение которого могут возникнуть симптомы ПТСР, это максимум 6 мес. Однако исследования показывают, что среди переселенцев под действием социально-экономических факторов часто наблюдается отсроченное начало первых симптомов посттравматического расстройства (чаще в условиях ассимиляции к новой среде, когда отсутствует реальная угроза жизни) [M.Bogic и соавт., 2015]. В DSM-V от этого временного ограничения отказались. В последнем издании были пересмотрены и другие диагностические критерии.

Частота и интенсивность ПТСР зависят от типа травматического воздействия. Травматические переживания

Таблица 2. Травмы 1 и 2-го типа

	Травма в результате несчастного случая	Межличностная травма/нанесенная человеком
Травма 1-го типа Единичный, неожиданный случай острой угрозы жизни	Дорожная авария Производственная травма (полиция, пожарные) Несчастный случай на работе Непродолжительные природные катастрофы (ураган, удар молнией)	Криминальное преступление и физическое насилие Сексуальное насилие Вооруженное нападение
Травма 2-го типа Повторяющееся, продолжительное, непредсказуемое течение	Продолжительные стихийные бедствия (наводнение, землетрясение) Техногенные катастрофы (утечка ядовитого газа, выброс радиоактивных веществ)	Сексуальное и физическое насилие в детстве Взятие в плен, заложники Пытки и политическое тюремное заключение Холокост (заключение в концентрационный лагерь)

Таблица 3. Риск-факторы суицидальности

Биопсихологические	Социокультурные	Средовые
Психиатрический диагноз (шизофрения, тревожные и некоторые расстройства личности)	Недостаток социальной поддержки и чувство отчужденности	Утрата работы и финансовой стабильности
Зависимость от алкоголя, психоактивных веществ	Новости в СМИ о тех, кто покончил жизнь самоубийством	Утрата отношений или социального окружения
Чувство безнадежности Импульсивные/агрессивные тенденции	Преграды в доступе к психиатрической помощи или лечению зависимости	Легкий доступ к летальным веществам
Травма или жестокое обращение в анамнезе Серьезные соматические болезни	Социальные убеждения (суицид – благородный способ избавиться от проблем)	Групповые суициды, оказывающие контагиозное воздействие
Попытка суицида в прошлом Суицид в семье	Стигматизация поведения, ассоциированного с поиском помощи	

вследствие изнасилования, пренебрежения в детстве, физического насилия, пыток, сексуального домогательства, войны и угрозы жизни с оружием, похищения или задержания в заложниках коррелируют с повышенным уровнем возникновения ПТСР (R.Kessler и соавт., 1995). Наиболее серьезные последствия наблюдаются из-за травм 2-го типа, нанесенных другими людьми (**табл. 2**).

При исследовании вопроса коморбидности при ПТСР было обнаружено, что лица с предмиграционной травмой будут страдать более чем одним психическим расстройством. Об этом сообщает исследование, посвященное изучению выраженности и коморбидности ПТСР среди переселенцев, которые прибыли в Германию. В центре приема беженцев в период с 2012 по 2015 г. социальными работниками при помощи скрининговой шкалы PROTECT было опрошено 22 942 человека. В результате скрининга 182 переселенца были направлены в клинический центр экспертизы, а 85 – включены в исследование. Далее их психическое состояние оценивалось при помощи следующих диагностических методик: опросника выявления ранней травмы (Early trauma inventory, ETI) самоопросника психопатологических симптомов (Screening checklist-90-revised, SCL-90-R) и шкалы депрессии Бэка (Beck depression inventory II, BDI II). В результате у 93,3% респондентов было выявлено психическое расстройство; 88,2% имеют диагноз большого или рекуррентного депрессивного расстройства; 81,2% – ПТСР; 96,5% респондентов сталкивались с травматическими событиями, среди них 91,5% – с множественными травмами, все нанесенные человеком. Вероятность коморбидности ПТСР с депрессивным эпизодом составила 78,8% случаев (Belz и соавт., 2017).

Если после миграции и всех ее перипетий человек попадает в безопасные и поддерживающие условия, высок шанс того, что последствия травматических событий уйдут бесследно, произойдет «естественное самоисцеление». В своем докладе I.Graef-Calliess представила рекомендации от канадского объединения здоровья иммигрантов и беженцев, которые призывают не подталкивать к обсуждению деталей травматического события людей, которые функционируют и справляются хорошо (I.Graef-Calliess, 2017). Рекомендована особая бдительность в отношении следующих симптомов: неожиданные соматические симп-

томы, нарушение сна, депрессия, панические атаки; проводить клиническую оценку выраженности симптомов стоит в соответствии с нарушением функционирования (в профессиональной сфере, выполнении домашних обязанностей и качестве общения с близкими и друзьями), к которому данные симптомы приводят. Короткие скрининговые инструменты переоценивают уровень выраженности болезни, так как фокусируются исключительно на симптомах. Активный расспрос, просьба припомнить детали травматических событий, раскрытие сложных для переживания воспоминаний могут серьезно навредить, вызывая переход травматической памяти из краткосрочной в долгосрочную и повышая риск возникновения ПТСР. Не существует клинических исследований, демонстрирующих пользу от использования рутинного скрининга ПТСР. Рекомендации придают больше значения предотвращению возможного вреда от использования рутинных скрининговых процедур при отсутствии четких доказательств их пользы (K.Pottie и соавт., 2011).

D.Wasserman отдельное внимание в своем докладе уделила теме исследования уровня суицидальности среди переселенцев (D.Wasserman, 2017). Многие исследователи выявили высокий уровень суицидальности (91,7%) среди данной категории лиц (U.Altunoz и соавт., 2016). Количество обращений за психиатрической помощью при этом находится на очень низком уровне. Например, время, которое необходимо, чтобы получить доступ к психиатрической помощи в Германии после того, как первые симптомы психического заболевания возникли, составляет в среднем 15,2 мес ($\pm 11,7$). Такие задержки связаны с серьезными затруднениями в организации специализированной помощи данной категории пациентов.

Смертность вследствие суицида выше среди переселенцев в сравнении с населением страны, куда они вынуждены были бежать, и даже выше в сравнении с населением страны, из которой они бежали. Наблюдается закономерное повышение и уровня попыток суицида. D.Wasserman подчеркнула, что количество исследований в направлении суицидологии среди беженцев ограничено, в то же время в них существует высокая потребность.

C.Laban, эксперт в теме превенции суицидов, в своем докладе о суицидальном поведении среди переселенцев (на

Рис. 4. Факторы защиты от суицида.

- Крепкие семейные связи и поддержка окружения
- Рабочий альянс, помощь специалистов в области психического здоровья
- Эффективное лечение психических, физических заболеваний и зависимостей
- Навыки решения проблем, конфликтов и споров (без жестокости)
- Культурные и религиозные верования, которые препятствуют суициду
- Цели в жизни

Рис. 5. Превенция суицида в клинической практике.

- На первой встрече исследуйте жалобы, степень ранимости, личностную устойчивость и степень социальной поддержки
- Спросите о желании умереть, суицидальных мыслях и планах
- Спросите, как он/она поступали в сложных ситуациях в прошлом
- Спросите о мотивах жить дальше, стараясь преодолеть трудности
- Инвестируйте в рабочий альянс

Рис. 6. Фармакотерапевтические рекомендации NICE при ПТСР у переселенцев.

- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (эсциталопрам, сертралин) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин) – препараты 1-й линии выбора (в Германии – пароксетин)
- В случае отсутствия эффекта от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – оланзапин, рисперидон (Рае и соавт., 2008)
- При нарушении сна: седативные антидепрессанты (тримитико, агомелатин)
- При напряжении – кветиапин, прометазин
- При острых диссоциативных симптомах – ламотриджин
- Следует избегать назначения бензодиазепинов, так как они вызывают зависимость и ухудшают диссоциативную симптоматику (Flatten и соавт., 2001; Schellong, 2015)

примере Нидерландов) отдельное значение уделил факторам суицидальности (С.Лабан, 2017). Условно их можно разделить на биопсихологические, социокультурные и факторы, связанные с окружающей средой (табл. 3). Беженцы сталкиваются с большим количеством факторов и часто имеют слишком мало защитных факторов в своем арсенале (рис. 4).

Документ носил практический характер, и С.Лабан тут же представил возможные пути решения и рекомендации по предотвращению суицидального поведения (рис. 5).

Программа предотвращения суицидального поведения должна учитывать наличие в команде хорошо подготовленных специалистов (которые могут предложить эффективные терапевтические программы и стратегии), сотрудничество с общесоматическими и психиатрическими больницами, атмосферу коллегиальности, активной поддержки и текущей интервизии или супервизии.

Доступ к системе здравоохранения для переселенцев сильно различается между странами. Давление и стресс, с которыми сталкиваются беженцы, вызывают трудности и замедляют выздоровление. Ограничение доступа к здравоохранению способствует дальнейшему ухудшению общего состояния здоровья и, особенно, нарушению психического здоровья среди беженцев. В вопросе организации помощи до сих пор не найдено единого решения.

Предотвращение – лучшее лечение

Переселенец – это человек, который потерял свое прошлое и имеет неопределенное будущее. Следовательно, лечение должно начинаться с установления доверия. Пропытый опыт стал для беженцев серьезным испытанием всех их базовых принципов и убеждений, в том числе что «людям можно доверять». Ключевыми клиническими элементами процесса выздоровления являются: эмпатия, утешение, активная поддержка (I.Graef-Calliess 2017).

МЕМАНТАЛЬ®

МЕМАНТИН



◆ Исследование по биофармацевтической эквивалентности проведено независимой компанией в Европе на сверхточном спектрометре¹

◆ Терапевтическая (клиническая) эквивалентность показана в рандомизированных исследованиях с оригинальным мемантином²

◆ Получено разрешение для продажи в Великобритании, Германии, Голландии, Португалии и Франции³



Произведено: Сан Бюи де Лобергат, Испания «Синтон Испания Л.С.»

* Расчет по данным цен с <https://APTEKA.RU> от 17.01.2018 г.

¹ Data on file Quinta Analytica Lelisej Wisman 2012

² Широков О.Ю., Шаповалов Д.Л., Полозова Т.М. и др. Применение Мемантала и оригинального мемантина при умеренной и тяжелой деменции вследствие болезни Альцгеймера: клинический и фармакоэкономический аспекты. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (2).

³ Data on file. Synthron BV Official letter written by Daisyvan der Heijden 01/11/2017

I. Callies в докладе, посвященном работе с иммигрантами, страдающими ПТСР, говорила о высокой эффективности травма-фокусированных психотерапевтических подходов, что было доказано многими исследователями (Palic, Elkfit, 2011; Nickerson и соавт., 2011) и описано в систематических метаанализах (FHeide и соавт., 2016). Спикер отметила особую эффективность нарративной экспозиционной терапии (NET) и культурально-адаптированной когнитивно-поведенческой психотерапии (CA-CBT). Всем переселенцам наряду с другими рекомендациями лечения ПТСР следует пройти курс травма-фокусированной психотерапии. В ходе лечения стоит обратить внимание на выявление сопутствующих симптомов депрессии, жестокого обращения в детстве, насилия со стороны партнера. Эти диагностические интервенции усилят терапевтический альянс, приверженность терапии и ее исход.

Фармакотерапевтические рекомендации в соответствии с руководством Национального института здоровья и совершенствования помощи Объединенного Королевства (NICE) представлены на **рис. 6**.

Общие рекомендации по организации помощи переселенцам содержат несколько важных пунктов. Во-первых, поддержание социальной интеграции при помощи предоставления жилья, образования, трудоустройства. Во-вторых, необходимы дополнительные сервисы, которые бы оказывали помощь переселенцам, координация работы различных служб в этом секторе, интеграция получения соматических и психиатрических консультаций. Остро стоит вопрос отсутствия или ограниченного количества информации о службах и сервисах, оказывающих квалифицированную помощь как для тех, кто в ней нуждается, так и для профессионалов других специальностей. В-третьих, необходим тренинг специалистов в области психического здоровья. Речь не только о теоретических знаниях в лечении и предотвращении психической травмы, но и приобретении навыков преодоления языковых и транскультуральных барьеров.

Выводы

В данном обзоре приведены данные о высокой заболеваемости психическими расстройствами и повышенном уровне суицидальности среди переселенцев. Доступ к специализированной помощи ограничен, в связи с этим возникают хронификация процесса, сложности интеграции в новом обществе, возрастает преступность. Таким образом, мы видим неминуемые последствия непрекращающихся войн и неудачи в попытках разрешить или предотвратить конфликты. В это тяжелое время мы испытываем кризис сострадания и солидарности. Перед психиатрией стоит сложная задача – усовершенствовать систему охраны психического здоровья для данной категории пациентов и в то же время не фармаколизировать социальный феномен, а развивать культуральную чувствительность, исследовать различия, желание узнать и понять уникальность другого.

Литература/References

1. Abbott A. *The troubled minds of migrants*. *Nature* 2016; 538: 158–60.
2. Altunoz U, Nunez SC, Callies IG. *Mental health of traumatized refugees and asylum seekers: Experiences of a centre of transcultural psychiatry in Hannover, Germany*. *European Psychiatry* 2016; 33: S492.

3. Bhugra D. *Symposium: Challenges and advantages for a young psychiatrist. Transcultural adaptation after migration*. Florence: Programme of the 25th EPA Congress, 2017.
4. Bogic M, Njoku A, Priebe S. *Long-term mental health of war-refugees: a systematic literature review*. *BMC* 2015; 1 (15): 29.
5. Crumlish N, O'Rourke K. *A systematic review of treatments for post-traumatic stress disorder among refugees and asylum-seekers*. *J Nervous Mental Dis* 2010; 4 (198): 237–51.
6. Foa EB, Keane TM, Friedman MJ. *Guidelines for treatment of PTSD*. *J Traumatic Stress* 2000; 4 (13): 539–88.
7. Galderisi S. *Opening ceremony*. Florence: Programme of the 25th EPA Congress, 2017.
8. Graef-Callies IT. *Symposium: When forensic-psychiatry care becomes a matter of culture: challenges of transcultural psychiatry in forensic setting. Working with traumatized immigrants with a PTSD diagnosis*. Florence: Programme of the 25th EPA Congress, 2017.
9. Heide FJIT, Mooren TM, Kleber RJ. *Complex PTSD and phased treatment in refugees: A debate piece*. *Eur J Psychotraumatol* 2016; 1 (7): 28687.
10. Hollander AC et al. *Refugee migration and risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: cohort study of 1.3 million people in Sweden*. *BMJ* 2016; 352: i1030.
11. Kessler RC et al. *Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey*. *Arch General Psychiatry* 1995; 12 (52): 1048–60.
12. Kuey L. *Symposium: Challenges in Europe: refugees and asylum seekers patients in mental health. How to deal with growing racism and discrimination against refugees and asylum seekers in Europe*. Florence: Programme of the 25th EPA Congress, 2017.
13. Laban CJ et al. *Impact of a long asylum procedure on the prevalence of psychiatric disorders in Iraqi asylum seekers in The Netherlands*. *J Nervous Mental Dis* 2004; 12 (192): 843–51.
14. Laban CJ. *Suicidal behaviour among asylum seekers in the Netherlands; prevalence, background and prevention. Symposium: Challenges in Europe: refugees and asylum seeker patients in mental health*. Florence: Programme of the EPA Congress, 2017.
15. Lindert J et al. *Depression and anxiety in labor migrants and refugees. A systematic review and meta-analysis*. *Soc Sci Med* 2009; 69: 246–57.
16. Maj M. *DSM-5, ICD-11, RDoC and the future of psychiatric classification. Symposium: ICD-11 classification of mental and behavioral disorders – recent developments*. Florence: Programme of the EPA Congress, 2017.
17. Maj M. *Plenary lecture. Psychiatry 2017: Acknowledging complexity while avoiding defeatism*. Florence: Programme of the 25th EPA Congress, 2017.
18. Pottie K, Greenaway C, Feightner J. *Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees*. *CMAJ. Canadian Collaboration for Immigrant and Refugee Health (CCIRH)*, 2011; 12 (183). DOI: 10.1503/cmaj.090313.
19. Schouler-Ocak M. *Introduction: The Relevance of Trauma Among Immigrants*. *Trauma and Migration*. Springer International Publishing, 2015.
20. UNHCR. *The 2014 Statistical Yearbook. The United Nations High Commissioner for Refugees, 2015*; p. 8, 21, 33. <http://www.unhcr.org/statistics>
21. UNHCR. *The UN Refugee Agency, Convention and protocol relating to the status of refugees*. UNHCR, 2010. <http://www.unhcr.org/3b66c2aa10>
22. Wasserman D. *Symposium: Mental health care in refugees and asylum seekers. Suicide risk in refugees and asylum seekers*. Florence: Programme of the 25th EPA Congress, 2017.

Сведения об авторе

Франкова Ирина Александровна – ассистент каф. психосоматической медицины и психотерапии НМУ им. А.А.Богомольца. E-mail: iryna.frankova@gmail.com

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

Поддерживающая антипсихотическая терапия в ремиссии: перевешивают ли риски преимущества?

А.В.Павличенко✉

ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉apavlichenko76@gmail.com

В настоящее время стратегия длительной антипсихотической терапии всем больным шизофренией ставится под сомнение. В ряде исследований было показано, что длительный прием антипсихотиков ассоциируется со значимыми соматическими побочными эффектами, постепенным уменьшением объема головного мозга, высоким риском внезапной смерти, снижением нейрокогнитивных показателей и возможным ухудшением качества жизни и социального функционирования. Более того, в одном рандомизированном проспективном исследовании с длительностью катамнеза более 7 лет было показано, что те больные, которые существенно снизили или отменили антипсихотики, характеризуются значительно более высоким уровнем выздоровления и функциональной ремиссии при близких показателях числа рецидивов по сравнению с теми пациентами, которые на протяжении всего времени продолжали принимать антипсихотическую терапию. Дальнейшие исследования должны помочь определить факторы, которые могут предсказать успешную отмену терапии антипсихотиками.

Ключевые слова: длительная антипсихотическая терапия, нежелательные эффекты, отмена.

Для цитирования: Павличенко А.В. Поддерживающая антипсихотическая терапия в ремиссии: перевешивают ли риски преимущества? Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (1): 51–54.

Maintenance antipsychotic treatment in remission: do the risks outweigh the benefits?

A.V.Pavlichenko✉

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉apavlichenko76@gmail.com

It is now increasingly questioned that long-term antipsychotic treatment for schizophrenia leads to better outcomes. Recent evidence confirms that maintenance antipsychotic treatment is associated with a range of serious somatic side effects, reduction of brain volume, higher risk of sudden death, decreasing of neurocognition as well as may impair functioning and quality of life. Moreover, a recent randomized trial found that patients who had been allocated to an antipsychotic reduction and discontinuation after first psychoses are more likely to have at seven-year follow-up a full social recovery and functional remission with no increase in relapse than those allocated to maintenance treatment. Further studies need to be done to identify factors that might predict successful discontinuation.

Key words: long-term antipsychotic treatment, adverse effects, discontinuation.

For citation: Pavlichenko A.V. Maintenance antipsychotic treatment in remission: do the risks outweigh the benefits? Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (1): 51–54.

Введение

Эффективность поддерживающей антипсихотической терапии для профилактики обострений шизофрении хорошо известна [12]. Практика и исследования однозначно свидетельствуют о том, что поддерживающая терапия АП снижает риск рецидива заболевания. Бесспорным является тот факт, что рецидивы болезни имеют вредные психосоциальные и биологические последствия [3]. В соответствии с современными алгоритмами терапии врачи должны рекомендовать всем своим пациентам, ответившим на купирующую антипсихотическую терапию, продолжать ее прием в течение определенного времени, так как прекращение лечения ассоциируется с рецидивом заболевания. Во многих странах мира врачи в целом придерживаются данных рекомендаций и широко назначают антипсихотики (АП) лицам с расстройствами шизофренического спектра. Например, недавние данные по Великобритании свидетельствуют о том, что 97,5% лиц с диагнозом «шизофрения» выписываются не менее одного АП [25]. Несмотря на то что больным шизофренией с одним и более психотическим эпизодом рекомендуют принимать

поддерживающую терапию длительное время, в современных рекомендациях содержатся противоречивые данные о том, когда терапию следует прекратить и как это нужно делать. В целом в течение первых 5 лет заболевания процент лиц, принимающих АП, постепенно повышается и в последующие годы остается более или менее стабильным [17]. С другой стороны, хорошо известно, что немало пациентов прекращают прием АП по своему усмотрению, что нередко приводит к различным осложнениям, включая рецидив заболевания. Кроме того, многие больные полагают, что врач, выписывающий АП, не всегда принимает во внимание влияние лекарств на их качество жизни и общее состояние, а сами они не могут как-то повлиять на решение врача выписать тот или иной препарат [21]. В рамках 25-го Европейского конгресса по психиатрии были представлены предварительные результаты 2-летнего рандомизированного исследования RADAR (Research into Antipsychotic Discontinuation and Reduction) более 400 больных шизофренией со средним периодом приема АП 17 лет, целью которого являлась оценка преимущества и риска снижения дозы и отмены АП [23]. Согласно этим

данным более 2/3 больных за время наблюдения задумывались над прекращением приема АП, а многие из них прекращали прием препаратов на некоторое время с различными для себя последствиями вплоть до рецидива болезни. Одним из результатов данного исследования будет являться выработка определенного алгоритма уменьшения дозы и прекращения приема АП лицам с расстройствами шизофренического спектра в зависимости от клинических и других показателей. С учетом этого в настоящее время назрела насущная потребность взвесить все проблемы и риски, связанные с длительной антипсихотической терапией.

Критика исследований длительной поддерживающей терапии

Доказательства преимуществ поддерживающей терапии АП базируются на исследованиях, сравнивающих две различные стратегии – продолжение или отказ от лечения. Другими словами, в данных исследованиях группа стабильных пациентов случайным образом рандомизируется в группы тех, кто продолжает или прекращает прием АП или, в большинстве случаев, переводится на прием плацебо. В целом было показано, что среди тех пациентов, которые отменили прием АП, по-видимому, повышена вероятность эскалации симптоматики, что носит определенное рецидива заболевания.

С другой стороны, ряд работ последних лет подвергли критике интерпретацию подобных исследований [20]. Во-первых, у пациентов, прекративших прием АП, с большой долей вероятности будут встречаться симптомы отмены, такие, например, как тревога и ажитация, которые ошибочно могут быть приняты за рецидив заболевания. Многие исследования базируются на клинической оценке, а другие используют небольшие изменения показателей рейтинговых шкал, которые также включают ряд неспецифических параметров. Некоторые из них, в частности ажитация и враждебность, могут усилиться в результате физиологических изменений, связанных с отменой АП. Во-вторых, синдром отмены АП сам по себе повышает вероятность рецидива болезни. Так, была показана высокая вероятность рецидива биполярного аффективного расстройства на фоне отмены лития [26]. Есть единичные работы о подобном эффекте и у больных шизофренией на фоне отмены АП. В частности, в одном метаанализе приводятся данные о том, что постепенная, а не резкая отмена АП снижает риск рецидива [30]. Возможно, что отмена АП в течение 4 нед, как принято в большинстве исследований, не является достаточным временем для лиц, принимающих АП многие годы [20]. В-третьих, существуют доказательства того, что отмена АП иногда сама по себе может быть фактором, провоцирующим психотические состояния [14]. Кроме того, было показано, что у лиц без психических расстройств в анамнезе психотические симптомы могут случаться при отмене лекарственных препаратов, напоминающих по структуре АП (например, метоклопрамид) [14]. Более того, было показано, что после отмены клозапина вероятность обострения психотических симптомов выше, чем до начала его приема [2]. Таким образом, преимущества продолжения лечения АП перед их отменой не кажутся столь очевидными с учетом тех нежелательных явлений, которые связаны с синдромом отмены.

В ряде исследований было показано, что представление о «психотических» или «позитивных» признаках как о едином факторе расстройств шизофренического спектра не совсем правильно [15]. В этом контексте АП по-разному оказывают влияние на компоненты психотического состояния даже в период купирования терапии. В частности, АП существенно снижают поведенческие признаки психозов, в меньшей степени уменьшают когнитивную и эмо-

циональную вовлеченность в переживания, мало влияют на убеждения (conviction) пациентов и совсем не влияют на критику к состоянию.

С другой стороны, в настоящее время мы не можем предсказать, какие пациенты и через какое время могут успешно прекратить прием АП. Из клинической практики хорошо известно, что те больные, которые лучше всего ответили на купирующую терапию, обладают большим риском наступления рецидива болезни, чем те, которые на терапию АП не ответили [6]. В этом смысле можно предположить, что высокий уровень рецидивов болезни после отмены АП, частично, является ятрогенным феноменом, так как связан с различными физиологическими и психологическими факторами, а также «гиперсенситивностью психоза» вследствие адаптации рецепторов к длительной блокаде D₂-рецепторов [18]. Кроме того, большинство исследований принимает во внимание в качестве основного исхода болезни рецидив состояния, в то время как другие важные показатели, такие, например, как уровень социального функционирования, качество жизни, трудовая занятость, агрессивное и суицидальное поведение, редко находят отражение в публикациях. Изучение реального функционирования больных шизофренией показало, что из всех параметров болезни (как клинических, так неклинических) самое большое, хотя и не прямое, влияние на качество жизни пациентов оказывают нейрокогнитивные показатели, в то время как другие параметры, включая психотические и негативные симптомы, оказывают меньшее влияние [7]. Из всех исследований по данной теме лишь в двух приводятся показатели трудовой занятости пациентов с отсутствием различий между группами (принимающих и не принимающих АП), и еще в 5 работах были представлены результаты выраженности агрессивного поведения, которое чаще встречается в группе лиц, принимающих АП, чем среди тех лиц, кто отказался от их приема [12]. Кроме того, несмотря на то что различия между группами свидетельствуют в целом о преимуществе противорецидивной терапии в отношении снижения риска рецидива болезни, самое длительное исследование продолжалось не более 2 лет.

Респонс на длительную антипсихотическую терапию может быть связан с разными факторами, хотя исследования, направленные на выделения факторов, которые могут предсказать успешную отмену терапии, не достигли значительного успеха [12].

В современных исследованиях редко проводятся различия между теми пациентами, которые не имеют симптомов болезни между рецидивами, и теми, у кого даже после купирования психотического состояния симптомы персистируют на подпороговом уровне [20]. В первом случае длительная терапия АП направлена на профилактику рецидива, в то время как во втором она скорее является формой контроля над симптомами. Эти ситуации принципиально разные, и исследователи должны определить преимущества и недостатки длительного приема АП для каждой из двух групп пациентов. Например, для тех, кто уже выздоровел, неблагоприятные явления в виде снижения социального и нейропсихологического функционирования, а также разнообразные соматические проблемы могут быть более значимы, чем для тех людей, кто уже в той или иной степени нетрудоспособен из-за продолжающихся симптомов болезни.

Нежелательные явления, связанные с длительной антипсихотической терапией

Целесообразность проведения всем больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра длительной терапии АП в настоящее время ставится под сомнение рядом авторов [4, 8]. Из практики известно, что некоторые пациенты, у которых прием АП сопровождается выраженными побочными эффектами, а рецидив болезни

Исходы больных с первым психотическим эпизодом после 7 лет наблюдений, % [32]		
	Постепенная отмена АП (n=52)	Поддерживающая терапия (n=51)
Выздоровление*	40,4	17,6
Симптоматическая ремиссия	69,2	66,7
Функциональная ремиссия*	46,2	19,6
* $p < 0,01$		

не является тяжелым, рассматривают обострение в качестве своеобразной расплаты за отказ принимать лекарства. Предположения о том, что рецидив является индикатором интенсивности нейротоксического процесса не находят в настоящее время достаточной поддержки ни в клинических, ни в нейробиологических исследованиях [19, 33]. Кроме того, в нескольких исследованиях длительностью более года было показано, что со временем уменьшаются различия в уровне рецидивов между теми пациентами, которые продолжают или прекратили прием АП [12].

Согласно данным одного нерандомизированного 15-летнего катamnестического исследования лиц с первым психотическим эпизодом те пациенты, которые принимали АП более или менее регулярно, имеют более худшие исходы заболевания, чем те, которые имели длительные периоды отказа от приема АП (M.Narrow, 2007). В частности, среди тех, кто отказался от приема АП, отмечались меньший уровень госпитализаций и числа рецидивов, более благоприятный профиль социальной и трудовой занятости и больший процент выздоровевших от психического заболевания (отсутствие позитивных и негативных симптомов и госпитализаций). В одном натуралистическом проспективном исследовании с длительностью катamnеза более 10 лет было показано, что более высокие дозы АП и полифармация ассоциируются с худшими показателями всех параметров социального функционирования больных, в то время как использование низких доз АП и отсутствие длительных перерывов в их приеме чаще связаны с благоприятными исходами заболевания [17]. Данные результаты нашли подтверждение еще в одном исследовании лиц с первыми психотическими эпизодами, которое продолжалось 7 лет и представляет собой первое рандомизированное катamnестическое исследование подобного рода. Сравнивались две рандомизированные группы пациентов: в 1-й (54% всей выборки) больные полностью прекратили прием АП (22%) или принимали их эпизодически (32%), в то время как пациенты 2-й группы (46%) никогда не прекращали прием АП. Во время первой части исследования, которое продолжалось 18 мес [31], рецидивы заболевания в 2 раза чаще случались в 1-й группе (43 и 21% соответственно), что согласуется с данными большинства исследований. Уровень социального функционирования в обеих группах был схожим, в то время как лица, отказавшиеся от приема АП (1-я группа) в 2 раза чаще, чем лица 2-й группы, продолжали работать (35 и 17% соответственно). Во время II фазы исследования, продолжавшейся 7 лет [32], уровень рецидивов между группами сравнился, также как и уровень симптоматической ремиссии, который достигали около 70% лиц обеих групп. С другой стороны, пациенты 1-й группы в 2 раза чаще достигали уровня «полного социального выздоровления», чем лица, продолжающие прием АП (40,4 и 17,6% соответственно; $p=0,004$); см. таблицу. Вторичный (post hoc) анализ терапии показал, что вне зависимости от группы рандомизации среди тех пациентов, которые прекратили или снизили прием АП до очень низких доз, процент выздоровления был в 3 раза выше, чем у лиц, продолжающих принимать АП в рекомендованных терапевтических дозах (46,2 и 19,6% соответственно; $p < 0,001$). Конечно, для интерпретации данных результатов и экстраполяции их на всю выборку больных шизофренией

важно учитывать и другие факторы, такие как доступность психиатрической службы и приверженность лечению, однако эти показатели пока не представлены в литературе [5].

В настоящее время получены данные о негативном влиянии длительной терапии АП на головной мозг животных и людей. В частности, было показано, что объем головного мозга макак, получающих оланазепин или галоперидол в течение 18 мес, был меньше, чем в группе обезьян, получающих плацебо, на 9,6 и 8,1% соответственно [29]. Похожий вывод можно сделать и на основании изучения пациентов, принимающих АП: длительный прием АП у людей коррелирует с уменьшением объема головного мозга ($p < 0,001$), причем чем больше доза и число принимаемых АП, тем выше потеря мозговой ткани [13, 29]. В одном проспективном 7-летнем исследовании более 200 пациентов с первым психотическим эпизодом, которым регулярно на всем протяжении наблюдений делали магнитно-резонансную томографию, была найдена положительная корреляция между снижением объема мозга (и отдельных его отделов) и длительностью рецидива, а более высокие дозы АП ассоциировались с большим изменением мозговой ткани. На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что профилактика рецидива важна, но для контроля над симптомами следует использовать как можно более низкие дозы лекарств [1]. В другом исследовании было показано, что у тех больных шизофренией, которые в течение последнего года не принимали АП или принимали их эпизодически, наблюдается увеличение объема серого вещества, особенно в области прецентральной извилины, по сравнению с теми пациентами, которые принимали АП регулярно [16].

Также в последние годы накапливается все больше данных о том, что длительное использование АП ассоциируется с неблагоприятным уровнем когнитивного функционирования [9, 28]. Так, в одном длительном проспективном рандомизированном исследовании было показано, что более низкие показатели нейропсихологического функционирования были обнаружены у лиц, регулярно принимающих АП, через 18 мес наблюдения, чем у тех, кто отказался от их приема, что, по мнению авторов, может негативно влиять на уровень функционального выздоровления в ходе последующего 7-летнего катamnеза [31]. В другом длительном натуралистическом исследовании 61 пациента 1966 года рождения (Northern Finland Birth Cohort, 1966) со средним периодом заболевания 16,5 года, принадлежавшего АП I и II поколений, была обнаружена положительная корреляция между дозой АП и уровнем когнитивного функционирования: чем выше дозировка принимаемого препарата, тем хуже показатели когнитивного функционирования [10]. С другой стороны, был показан позитивный эффект на когнитивное функционирование снижение дозы АП [27]. Результаты этих и некоторых других подобных исследований не поддерживают распространенную точку зрения о том, что использование АП может предотвратить когнитивное снижение и даже способствовать полному восстановлению когнитивных функций при шизофрении. По-видимому, одна из причин этого состоит в том, что в предыдущие годы, как отмечалось выше, практически не проводились длительные исследования приема АП и выводы, в том числе о влиянии АП на когнитивные функции, делались на основании результатов кратковременных исследований.

Помимо известных кардиотоксических и различных метаболических нарушений, связанных с длительным приемом большинства АП, в последние годы накапливается все больше и больше данных о связи приема АП с повышенным уровнем летальности (W.Ray, 2009, T.Murray-Thomas, 2013). Более того, приводятся данные о том, что прием АП повышает риск смертности от разных причин, не включая

суициды, в 1,75 раза, в том числе от сердечной патологии – в 1,72 раза, а внезапной сердечной смерти – в 5,76 (!) раза, даже после контролирования других факторов риска. Помимо этого, давно известно, что длительный прием АП обуславливают снижение реакций на внутренние и внешние стимулы, спонтанной активности и сексуальных желаний, а также эмоциональной активности [11].

Заключение

В настоящее время накапливается все больше и больше данных о том, что стратегия длительной антипсихотической терапии всем больным шизофренией, особенно лицам с рецидивирующими психотическими состояниями, должна быть пересмотрена. В ряде исследований было показано, что длительный прием АП ассоциируется с менее благоприятным прогнозом заболевания, постепенным уменьшением объема головного мозга, значимыми соматическими побочными эффектами, а также снижением уровня когнитивного функционирования. С другой стороны, уровень рецидивов между группой больных, принимающих АП на протяжении 2 и более лет, и тех, кто отказался от их приема, постепенно снижается. С учетом этих факторов в некоторых современных международных алгоритмах терапии шизофрении уже содержатся рекомендации использовать наиболее переносимые АП в наименьших дозах с учетом профиля побочных эффектов конкретных препаратов, а также приводятся различные стратегии для уменьшения риска развития метаболического синдрома.

Кроме того, в последнее время было показано, что влияние психотической симптоматики на уровень реального функционирования больных шизофренией не столь высоко, как считалось ранее, а прогноз заболевания больше зависит от других факторов (нейрокогнитивное функционирование, негативные симптомы, доступность психиатрической помощи, стигматизация). По-видимому, необходимы дополнительные исследования, направленные на разработку индивидуализированного подхода к отмене терапии как для лиц с первыми психотическими эпизодами, так и для пациентов с повторными психозами. Данные исследования должны включить в качестве оценки исходов не только вероятность рецидивов болезни, но и другие показатели, а также оценить, какие дополнительные интервенции помогут облегчить пациентам бремя антипсихотической терапии. Более длительные катамнестические исследования, продолжающиеся от 5 до 10 и более лет, должны отразить длительность лечения в клинической практике.

Литература/References

1. Andreasen NC, Liu D et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013; 170 (6): 609–15.
2. Borison RL, Diamond BI, Sinha D et al. Clozapine withdrawal rebound psychosis. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24 (2): 260–3.
3. Emsley R, Nuamah I, Hough D, Gopal S. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 138 (1): 29–34.
4. Emsley R. On discontinuing treatment in schizophrenia: a clinical conundrum. *NPJ Schizophr* 2017; 3: 4.
5. Faber G, Smid HG, Van Gool AR et al. Neurocognition and recovery in first episode psychosis. *Psychiatry Res* 2011; 188 (1): 1–6.
6. Gaebel W, Riesbeck M et al. Predictors for symptom re-exacerbation after targeted stepwise drug discontinuation in first-episode schizophrenia: Results of the first-episode study within the German research network on schizophrenia. *Schizophr Res* 2016; 170 (1): 168–76.
7. Galderisi S, Rossi A et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014; 13 (3): 275–87.

8. Harrow M, Jobe TH et al. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? *Schizophr Bull* 2013; 39 (5): 962–5.
9. Hori H, Noguchi H et al. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 86 (1–3): 138–46.
10. Husa AP, Moilanen J. Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort. *Psychiatry Res* 2017; 247: 130–8.
11. Lehmann HE. Psychopharmacological treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1975; (13): 27–45.
12. Leucht S, Tardy M et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379 (9831): 2063–71.
13. Lieberman JA, Stroup TS et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209–23.
14. Lu ML, Pan JF et al. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (9): 1387–90.
15. Mizrabi R, Kiang M et al. The selective effect of antipsychotics on the different dimensions of the experience of psychosis in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2006; 88 (1–3): 111–8.
16. Moilanen J, Huhtaniska S et al. Brain morphology of individuals with schizophrenia with and without antipsychotic medication – The Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Eur Psychiatry* 2015; 30 (5): 598–605.
17. Moilanen J, Haapea M et al. Long-term antipsychotic use and its association with outcomes in schizophrenia – the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur Psychiatry* 2016; 36: 7–14.
18. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114 (1): 3–13.
19. Moncrieff J. Questioning the 'neuroprotective' hypothesis: does drug treatment prevent brain damage in early psychosis or schizophrenia? *Br J Psychiatry* 2011; 198 (2): 85–7.
20. Moncrieff J. Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? *PLoS Med* 2015; 12 (8).
21. Morant N, Azam K et al. The least worst option: user experiences of antipsychotic medication and lack of involvement in medication decisions in a UK community sample. *J Ment Health* 2017: 1–7.
22. Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D et al. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013; 2013: 247486.
23. Priebe S. Antipsychotic can be discontinued if patients are in remission. *Eur Psychiatry* 2017; 41 (S): S1.
24. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360 (3): 225–35.
25. Royal College of Psychiatrists. Report of the Second Round of the National Audit of Schizophrenia (NAS) 2014. London: Healthcare Quality Improvement Partnership, 2014.
26. Suppes T, Baldessarini RJ et al. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48 (12): 1082–8.
27. Takeuchi H, Suzuki T et al. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull* 2013; 39: 993–8.
28. Torniainen M, Suvisaari J et al. Cognitive impairments in schizophrenia and schizoaffective disorder: relationship with clinical characteristics. *J Nerv Ment Dis* 2012; 200 (4): 316–22.
29. Veijola J, Guo J et al. Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PLoS One* 2014; 9 (7).
30. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD et al. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (1): 49–55.
31. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S et al. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (5): 654–61.
32. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy: Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial.
33. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The Myth of Schizophrenia as a Progressive Brain Disease. *Schizophr Bull* 2012.

Сведения об авторе

Павличенко Алексей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».

E-mail: apavlichenko76@gmail.com



Психиатрия и психофармакотерапия

Журнал имени П.Б.ГАННУШКИНА

Время – деньги

Зигмунд Фрейд – основатель
теории психоанализа



Огюст Анри Форель – создатель
психологической картины мозга
человека



Benjamin Rush



Бенджамин Раш – автор первых
американских трудов в области
психиатрии

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



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

СОЗДАВАЯ ГАРМОНИЮ



Краткая версия инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тералиджен® Валента

Регистрационный номер: ЛП000642. **Торговое название препарата:** Тералиджен® Валента. **МНН:** алимемазин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 и 10 мг [25 или 50 таб. в уп.].
Фармакотерапевтическая группа: Анксиолитическое средство. Седативное средство. Код АТХ: R06AD01. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика: седативное и анксиолитическое действие (блокирует адrenoцепторы ретикулярной формации ствола головного мозга), противорвотное и вегетостабилизирующее (блокирует дофаминовые D2-рецепторы триггерной зоны рвотного центра), блокирует H1-гистаминовые рецепторы. Обладает противорвотным, противокашлевым, мягким седативным, противотревожным действием. **Показания к применению:** В качестве успокаивающего, противотревожного и средства, улучшающего засыпание: органическое тревожное расстройство (р-во) (моно или комбинированная терапия); в комбинированной терапии: деменция, шизофрения (при преобладании невротоподобных расстройств), аффективные р-ва, генерализованное тревожное р-во, обсессивно-компульсивное р-во, реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации, диссоциативные (конверсионные) р-ва, соматоформные р-ва при выраженной тревоге или при неэффективности стандартной терапии, неутонченное р-во вегетативной нервной системы (НС), другие р-ва вегетативной (НС), нервная анорексия, эмоционально неустойчивое р-во личности (импульсивный и пограничный типы), истерическое р-во личности, тревожное р-во личности, стойкое изменение личности после переживания катастрофы, гиперкинетическое р-во поведения, р-во поведения ограниченного рамками семьи, несоциализированное р-во поведения, беспокойство, возбуждение и другие симптомы и признаки, относящиеся к эмоциональному состоянию, другие невротические р-ва (неврастения, неутонченное невротическое р-во), бессонница неорганической этиологии, эмоциональные р-ва, начало которых специфично для детского возраста (фобическое, социальное, неутонченное эмоциональное, другие эмоциональные р-ва в детском возрасте, р-во вследствие сиблингового соперничества. В качестве противоаллергического средства: зуд, независимо от места и этиологии, астма, поллиноз, коклюш, неутонченная аллергия. **Противопоказания:** Гиперчувствительность, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, паркинсонизм, миастения, синдром Рейе, одновременное применение ингибиторов MAO, беременность и период лактации, детский возраст до 7 лет. **Способ применения и дозы:** Внутрь, не разжевывая. Суточная доза может распределяться на 3-4 приема. Курсовое лечение необходимо начинать с 2,5-5 мг с постепенным увеличением суточной дозы до требуемого эффекта. Длительность лечения может составлять от 2 до 6 и более мес. и определяется врачом. Взрослым: для достижения вегетостабилизирующего эффекта – 15-60 мг/сут, для достижения анксиолитического эффекта – 20-80 мг/сут, для достижения седативного и/или снотворного эффекта – 5-10 мг/сут однократно (за 20-30 мин. до сна), для симптоматического лечения аллергических реакций – 10-40 мг/сут. Максимальная доза для взрослых – 500 мг/сут, для лиц старше 60 лет – 200 мг/сут. Детям с 7 лет (в зависимости от возраста и массы тела): для достижения анксиолитического эффекта – 20-40 мг/сут, для достижения седативного и/или снотворного эффекта – 2,5-5 мг однократно (за 20-30 мин до сна), для достижения седативного эффекта при нарушении поведения при психотических состояниях возможно повышение суточной дозы до 60 мг/сут, для симптоматического лечения аллергических реакций – 5-20 мг/сут. **Побочное действие:** Побочные эффекты крайне редки и выражены незначительно. Со стороны нервной системы: сонливость, вялость, быстрая утомляемость (возникают, главным образом, в первые дни приема и редко требуют отмены препарата), парадоксальная реакция (беспокойство, возбуждение, кошмарные сновидения, раздражительность), спутанность сознания, экстрапиримидные расстройства. Со стороны органов чувств: нечеткость зрительного восприятия, шум или звон в ушах. Со стороны ЦСС: головокружение, снижение артериального давления, тахикардия. Аллергические реакции, мышечная релаксация. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Взаимодействие с другими ЛС: усиливает эффекты наркотических анальгетиков, снотворных, анксиолитических и антипсихотических ЛС, а также ЛС для общей анестезии, м-холиноблокаторов и гипотензивных. При применении: с противозипелитическими ЛС и барбитуратами снижается порог судорожной активности, с β-блокаторами возможно выраженное снижение АД, аритмии, с ингибиторами MAO или производными фенотиазина повышается риск возникновения артериальной гипотензии и экстрапиримидных расстройств. Перечень всех взаимодействий с др. ЛС представлен в инструкции по медицинскому применению.

Особые указания: В период лечения не следует употреблять алкоголь. При приеме препарата не следует заниматься видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. **Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.**

Краткая версия инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тералиджен®

Регистрационный номер: ЛП-004019. **Торговое название:** Тералиджен®. **МНН:** алимемазин. **Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения – 5 мг/мл, [5 или 10 амп. в уп.]. 1 мл раствора содержит алимемазина тартрата в пересчете на сухое вещество – 5,0 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Анксиолитическое средство. Седативное средство. Снотворное средство. Код АТХ: R06AD01. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика: седативное и анксиолитическое действие (блокирует адrenoцепторы ретикулярной формации ствола головного мозга), противорвотное и вегетостабилизирующее (блокирует дофаминовые D2-рецепторы триггерной зоны рвотного центра), блокирует H1-гистаминовые рецепторы. Обладает противорвотным, противокашлевым, мягким седативным, противотревожным действием. Применяется при психосоматических проявлениях, развивающихся вследствие нейровегетативных расстройств, сосудистых, травматических и инфекционных нарушений функций ЦНС, сенестопатии, навязчивости и фобии, аллергических заболеваний, при кожном зуде. **Показания к применению:** В качестве седативного и анксиолитического средства для купирования симптоматики при невротических и психовегетативных расстройствах. В качестве седативного средства для премедикации и в послеоперационном периоде. В комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома. Симптоматическое лечение аллергических состояний различного происхождения. **Противопоказания к применению:** Гиперчувствительность, глубокое угнетение ЦНС и коматозное состояние, одновременное лечение ингибиторами MAO, алкогольная интоксикация, острые интоксикации снотворными и наркотическими анальгетиками, глаукома, синдром апноэ во сне, эпилептические проявления рвоты у детей неясного генеза, беременность и период лактации. **Способ применения и дозы:** Внутримышечно. Дозировка определяется врачом индивидуально в зависимости от заболевания. Максимальная доза – 200 мг/сутки. Симптоматическое лечение аллергических состояний – 25 мг 1-2 раза в сут. В острых случаях и в психиатрической практике взрослым назначают до 100-200 мг/сут. В качестве седативного средства в период премедикации – 25-50 мг за 1-2 ч до операции. В комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома – 50 мг 1-2 раза в сут. Побочное действие: Побочные эффекты крайне редки и выражены незначительно. **Со стороны нервной системы:** сонливость, вялость, быстрая утомляемость (возникают, главным образом, в первые дни приема и редко требуют отмены препарата), парадоксальная реакция (беспокойство, возбуждение, кошмарные сновидения, раздражительность), спутанность сознания, экстрапиримидные расстройства. Со стороны органов чувств: нечеткость зрительного восприятия, шум или звон в ушах. Со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение, снижение артериального давления, тахикардия. Аллергические реакции, мышечная релаксация. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие с другими ЛС:** усиливает эффекты наркотических анальгетиков, снотворных, анксиолитических и антипсихотических ЛС, а также ЛС для общей анестезии, м-холиноблокаторов и гипотензивных. **При применении:** с противозипелитическими ЛС и барбитуратами снижается порог судорожной активности, с β-блокаторами возможно выраженное снижение АД, аритмии, с ингибиторами MAO или производными фенотиазина повышается риск возникновения артериальной гипотензии и экстрапиримидных расстройств. Перечень всех взаимодействий с др. ЛС представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания:** В период лечения не следует употреблять алкоголь. При приеме препарата не следует заниматься видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. **Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.**

