



журнал имени

П.Б.ГАННУШКИНА

№3-4 | том 20 | 2018

психиатрия и психофармакотерапия





«Consilium Medicum»
 • для практикующих врачей
 • 12 номеров в год
 • особый номер посвящен различным разделам медицины
 • тираж 15 000 экз.
 • входит в перечень журналов ВАК



«Справочник Педиатрического Врача»
 • для врачей педиатрии
 • 12 номеров в год
 • тираж 45 000 экз.



«Системные гипертензии»
 • для кардиологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.Л. 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» – прилагается к журналу «Consilium Medicum»
 • 2 номера в год
 • тираж 20 000 экз.



«Педиатрия» – прилагается к журналу «Consilium Medicum»
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.И. Заварзин
 • тираж 25 000 экз.
 • входит в перечень журналов ВАК



«Болезни органов дыхания» – прилагается к журналу «Consilium Medicum»
 • 1 номер в год. Тираж: 20 000 экз.



«Гастроэнтерология» – прилагается к журналу «Consilium Medicum»
 • 2 номера в год. Тираж: 20 000 экз.



«Дерматология» – прилагается к журналу «Consilium Medicum»
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Неврология и Ревматология» – прилагается 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.И. Прохорова
 • тираж 15 000 экз.
 • входит в перечень журналов ВАК



«Современная Онкология»
 • для онкологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.В. Погорелая
 • тираж 5 000 экз.
 • входит в перечень журналов ВАК



«Психиатрия и Психофармакология»
 • для психиатров и психофармакологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор П.В. Марозин
 • тираж 35 000 экз.
 • входит в перечень журналов ВАК



«Психические расстройства в особых условиях»
 • для психиатров и терапевтов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор проф. А.В. Скулов
 • тираж 20 000 экз.
 • входит в перечень журналов ВАК



«Двойной психиатр»
 • для психиатров
 • 4 номера в год
 • гл. редактор П.В. Марозин
 • тираж 15 000 экз.



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



«Справочник провизора»
 • для провизоров, ассистентов аптек
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (таблетка)
 • для провизоров и фармацевтов
 • 12 номеров в год
 • тираж 30 000 экз.



«ЖКТ»
 • для гастроэнтерологов
 • 4 номера в год
 • тираж 5 000 экз.



Dental Tribune
 Стomatологическая газета (независимый пресс)
 • для стоматологов
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



«Участковый Педиатр»
 • для педиатров
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



«Вестник Невролога»
 • для неврологов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.

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), Web of Science, Google Scholar

Том 20, №3–4, 2018 / Vol. 20, No.3–4, 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
A.V.Andriyushchenko, Dr. Sci.
I.P.Anokhina, prof. Member of RAS
N.A.Bohan, prof. Assos. Member RAS
E.B.Dubnitskaya, prof. Dr. Sci.
N.N.Ivanets, prof. Assos. Member RAS
M.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.
S.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.
B.A.Kazakovtsev, prof. Dr. Sci.
V.V.Kalinin, prof. Dr. Sci.
V.N.Krasnov, prof. Dr. Sci.
E.G.Kostukova, Ph. D.
V.I.Krylov, prof. Dr. Sci.
N.A.Mazaeva, prof. Dr. Sci.
M.A.Morozova, prof. Dr. Sci.
S.N.Mosolov, prof. Dr. Sci.
G.G.Neznamov, prof. Dr. Sci.
N.G.Neznamov, prof. Dr. Sci.
S.A.Ovsiannikov, prof. Dr. Sci.
Y.V.Popov, prof. Dr. Sci.
A.B.Smulevich, prof. Member RAS
A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.

Международный совет

International council

Председатель – А.Яablensky (Перт)
С.А.Алтынбеков (Алматы)
Т.И.Галако (Бишкек)
Н.В.Измайлов (Баку)
Н.А.Марута (Харьков)

А.Э.Мелик-Пашаян (Ереван)
О.А.Схугаревский (Минск)
Н.И.Ходжаева (Ташкент)
C.Soldatos (Афины)
D.Moussaoui (Касабланка)

E-mail: prof.morozov@gmail.com

Электронная версия: 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 redaktsiya

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

Дизайнер

Д.А.Антонова

Издатель: ИП Морозов П.В.

Адрес издателя: 117071, Москва, Ленинский пр-т, 16, 15
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 рекомендации Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

В ФОКУСЕ

Агомелатин: расширенные показания в психиатрии, неврологии и наркологии (обзор литературы)

Ю.В.Быков, Р.А.Беккер

4

IN FOCUS

Agomelatine: extended indications for its use in psychiatry, neurology and substance abuse medicine

Yu.V.Bykov, R.A.Bekker

4

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: синдромы, формирующиеся за счет психопатологических проявлений неаффективного регистра. Часть IV

Е.Ю.Антохин, В.Г.Будза, Е.М.Крюкова, Р.И.Палаева

19

RESEARCHER – TO THE PRACTICE

Psychopathology of depressions at the post-phase stage of the first episode of schizophrenia: syndromes forming for the account of psychopathological manifestations of the non-affective register. Part IV

E.Yu.Antokhin, V.G.Budza, E.M.Kryukova, R.I.Palaeva

19

Алимемазин в психиатрии и психосоматике

В.Э.Медведев

26

Alimemazine in psychiatry and psychosomatic

V.E.Medvedev

26

АКАДЕМИЯ ВПА-СЕРВЬЕ

Особенности психофармакотерапии в период беременности и лактации

М.П.Марачев

34

WPA-SERVIER ACADEMY

Features of psychopharmacotherapy during pregnancy and lactation

M.P.Marachev

34

Неинвазивные методы лечения депрессии в контексте Европейского психиатрического конгресса (обзорная статья)

Г.Сихарулидзе

43

Non-invasive treatments for depression in the context of the European psychiatric Congress (review article)

G.Sikharulidze

43

Патологическое накопительство, или Синдром Плюшкина

О.С.Белугина

47

Hoarding disorders

O.S.Belugina

47

У НАШИХ ДРУЗЕЙ

Триттико (trazодон) – уникальный серотонинергический антидепрессант с рядом дополнительных свойств

Р.А.Беккер, Ю.В.Быков

51

FROM OUR FRIENDS

Trittico (trazodone) – an unique serotonergic antidepressant with some interesting properties

R.A.Bekker, Yu.V.Bykov

51

Агомелатин: расширенные показания в психиатрии, неврологии и наркологии (обзор литературы)

Ю.В.Быков^{✉1}, Р.А.Беккер²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

²Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева

✉yubykov@gmail.com

Агомелатин (Вальдоксан) – это инновационный мелатонинергический антидепрессант компании «Сервье», ставший первым препаратом этого класса, выходящим за рамки моноаминергической гипотезы депрессий. Его традиционными сферами применения принято считать депрессивные состояния в целом, циркадианные десинхронозы (в частности, синдром позднего засыпания), диссомнические расстройства и хронобиологические нарушения (в частности, сезонные депрессии). В настоящей статье мы рассматриваем доказательную базу для применения агомелатина за пределами этих традиционных сфер, например при различных тревожных расстройствах, расстройствах шизофренического спектра, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью или без, расстройствах обсессивно-компульсивного спектра, а также при неврологических и наркологических заболеваниях.

Ключевые слова: агомелатин, Вальдоксан, тревожные расстройства, шизофрения, расстройства обсессивно-компульсивного спектра, синдром дефицита внимания, мигрень, фибромиалгия, алкоголизм.

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Агомелатин: расширенные показания в психиатрии, неврологии и наркологии (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (3–4): 4–18.

Agomelatine: extended indications for its use in psychiatry, neurology and substance abuse medicine

Yu. V. Bykov^{✉1}, R. A. Bekker²

¹Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310;

²David Ben-Gurion University in Negev. 8410501, Israel, Be'er-Sheva

✉yubykov@gmail.com

Agomelatine (Valdoxan) is an innovative melatonergic antidepressant made by French company Servier. It is the first drug of this class, which goes beyond the monoaminergic hypothesis of depression. Its traditional fields of application are depressive disorders, circadian rhythm disorders (in particular, syndrome of delayed sleep phase), dyssomnias, chronobiological disorders (in particular, seasonal depression). In this article we thoroughly review the evidence base for the use of agomelatine beyond these traditional areas, for example, for the treatment of various anxiety disorders, schizophrenia spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder with or without hyperactivity, obsessive-compulsive spectrum disorders, various neurological diseases and substance abuse disorders.

Key words: agomelatine, Valdoxan, anxiety disorders, schizophrenia, obsessive-compulsive spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, migraine, fibromyalgia, alcoholism.

For citation: Bykov Yu. V., Bekker R. A. Agomelatine: extended indications for its use in psychiatry, neurology and substance abuse medicine. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (3–4): 4–18.

Введение

Вальдоксан (агомелатин) – это инновационный антидепрессант (АД), разработанный компанией «Сервье» и ставший доступным на рынке Европейского союза в 2009 г., а в Австралии в 2010 г. Он стал первым за последние более чем полвека, прошедшие со времени открытия в 1950-х годах первого трициклического АД имипрамина и первого ингибитора моноаминоксидазы ипрониазида, АД с моноаминергическим механизмом действия.

Чтобы оценить историческое значение этой инновации, нужно знать, что все предшествовавшие появлению Вальдоксана попытки различных компаний выйти за пределы «моноаминовой гипотезы депрессий» сталкивались с различными неудачами. Так, в частности, потерпели неудачу в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ), несмотря на обнадеживающие результаты ранних экспериментов на животных, ряд попыток разработать АД, которые бы проявляли свой эффект за счет непосредственного нормализующего действия на работу оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники (ГПН) на разных ее звеньях – антагонисты кортикотропин-рилизинг-фактора, антагонисты рецепторов аденокортикотропного гормона, антагонисты глюкокортикоидных GR-рецепторов, антагонисты V₂-вазопрессинового рецепторов неливаптан и др.

В настоящее время в научной литературе уже имеется огромное количество публикаций, посвященных изучению роли хронобиологических нарушений (нарушений циркадных ритмов) и одной из их основных причин – нарушению мелатонинергической нейротрансдукции и секреции мелатонина – в патогенезе депрессивных состояний, а также описанию уникального мелатонинергического механизма действия Вальдоксана, его фармакокинетики и фармакодинамики, эффективности при депрессивных состояниях различного генеза, диссомнических нарушениях, сезонных депрессиях, циркадианных десинхронозах и других хронобиологических заболеваниях.

В связи с этим мы решили не останавливаться на этих общеизвестных фактах, а посвятить нашу статью рассмотрению данных об эффективности Вальдоксана за пределами депрессивных состояний и хронобиологических нарушений, в частности при различных тревожных расстройствах (генерализованном тревожном расстройстве – ГТР, паническом расстройстве – ПР, социальном тревожном расстройстве – СТР, посттравматическом стрессовом расстройстве – ПТСР), обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) и других расстройствах обсессивно-компульсивного спектра (РОКС), соматизированных расстройствах, синдроме деперсонализации-дереализации (ДП/ДР),

синдроме дефицита внимания (СДВ) с гиперактивностью (СДВГ) или без таковой, дементных состояниях, расстройствах аутистического спектра (РАС), шизофрении, шизоаффективном расстройстве (ШАР) и других расстройствах шизофренического спектра (РШС), а также при неврологических и наркологических заболеваниях.

Психиатрия

Тревожные расстройства

Общие сведения об анксиолитических свойствах агомелатина

Достаточно давно известно, что мелатонинергическая система мозга наряду с ГАМКергической, серотонинергической и нитрергической – основанной на передаче нервных сигналов с помощью оксида азота (II) и закиси азота (I) – относится к основным стрессограничивающим системам мозга и что как сам мелатонин, так и его синтетические агонисты, такие как рамелтеон, тасимелтеон, оказывают анксиолитическое действие и в экспериментальных моделях тревоги на животных, и в исследованиях с участием людей-добровольцев (M.Fornaro и соавт., 2010; A.Karakaş и соавт., 2011; S.Stahl, 2013). В частности, мелатонин оказался эффективен в уменьшении предоперационной тревоги у психически здоровых добровольцев (M.Naguib, A.Samarkandi, 2000).

Кроме того, известно, что анксиолитическое действие мелатонина и его синтетических агонистов является комплексным и реализуется на нескольких уровнях помимо прямого воздействия на мелатониновые рецепторы. В частности, активация MT_1 -мелатонинергических рецепторов приводит к индукции в нейронах экспрессии таких ферментов, как 5-оксистероид-дегидрогеназа, ГАМК-трансаминаза, нейрональная NO-синтаза. Это, в свою очередь, приводит к косвенной, отсроченной во времени по отношению к активации MT_1 -рецепторов, активации ГАМК-нейростероидной и нитрергической системы, увеличению содержания в центральной нервной системе ГАМК и таких анксиолитических нейростероидов, как дегидроэпиандростерон и аллопрегненолон, а также оксида азота (II) и закиси азота (I) [M.Fornaro и соавт., 2010; S.Stahl, 2013].

Известно также, что одной из важных физиологических реакций на тревогу и стресс наряду с активацией оси ГГН, увеличением секреции кортикотропин-рилизинг-фактора гипоталамусом и как следствие – увеличением секреции антагонистов рецепторов аденокортикотропного гормона передней долей гипофиза, а затем увеличением секреции кортизола корой надпочечников, а адреналина и норадреналина – их мозговым слоем является также повышение секреции шишковидной железой мелатонина (X.Li и соавт., 1998). Этот эффект опосредуется стимуляцией α - и β -адренорецепторов шишковидной железы под влиянием увеличения содержания в плазме крови и ликворе адреналина и норадреналина (X.Li и соавт., 1998).

Считается, что этот эффект повышения секреции мелатонина при стрессе и тревоге наряду с такими эффектами, как существование в оси ГГН системы отрицательной обратной связи или как одновременное с повышением секреции кортизола повышение секреции его предшественников, обладающих антиглюкокортикоидными и анксиолитическими свойствами, – прегненолона, прогестерона, дегидроэпиандростерона – является одним из важных механизмов саногенеза и восстановления гомеостаза при стрессе и тревоге и одной из важных причин, почему у лиц без генетической предрасположенности стресс необязательно приводит к развитию тревожного расстройства (S.Stahl, 2013). Соответственно, нарушение нормальной работы этих мелатонинергических стрессограничивающих, гомеостатических и саногенетических

Полнота счастья и в этом поцелуе



Реклама

Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых

Вальдоксан®

Агомелатин

Быстрое 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 применению*: Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых. Способ применения и дозы*: Внутрь. Рекомендуемая суточная доза – 25 мг однократно вечером. При отсутствии клинической динамики после двунедельного 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 3 недели, приблизительно через 6 недель (окончание купированного 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. Противопоказания*: 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 указания*: Сообщаясь 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, принимавших Вальдоксан*. Сообщаясь 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 нарушения функции печени, такими как ожирение/избыточная масса тела/наркологический анамнез, гепатоз, 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 исходно повышенной активностью 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 правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость), повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза, по сравнению с верхней границей нормы. После отмены терапии препаратом Вальдоксан* следует регулярно проводить функциональные печеночные пробы до нормализации уровня трансаминаз. Пациенты пожилого возраста: при назначении препарата пациентам пожилого возраста следует соблюдать осторожность. Пациенты с печеночной недостаточностью: следует соблюдать осторожность. Биполярные расстройства/мания/гипомания: Следует соблюдать осторожность. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата Суицид/суицидальное поведение: В период лечения пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением. Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2: Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия*: Противопоказано: одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2. Не рекомендовано: алкоголь. Беременность*: назначение не рекомендовано. Прием кормления грудью*: если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить. Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*: Следует помнить о том, что головокружение и сонливость – частые побочные эффекты агомелатина. Побочное действие*: Часто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень, тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота, повышение активности АЛТ и/или АСТ, потливость, боль в спине, утомляемость, тревога. Нечасто: парестезии, синдром беспокойных ног, шум в ушах, экзема, кожный зуд, крапивница, нечеткое зрение, ажитация и связанные с ним симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, неясные кошмары, необычные сновидения. Редко: гепатит, повышение активности γ -глутамилтрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночная недостаточность, желтуха, эритематозная сыпь, отек лица и отек Квинке, мания/гипомания, галлюцинации, увеличение массы тела, снижение массы тела. Неутонченной частоты: суицидальные мысли или суицидальное поведение. Перезероизация*: Свойства*: Агомелатин – агонист мелатонинергических рецепторов MT1 и MT2 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 норадреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию вневелочного серотонина. Форма выпуска*: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 14 таблеток в блистер (PВХ/Al). По 1, 2, 7 блистеров в инструкции по медицинскому применению (приложение к упаковке). Полный текст инструкции по медицинскому применению см. в упаковке.

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

1. 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

по своей природе механизмов, как предполагается, является одной из причин предрасположенности к тревожным расстройствам, пониженной устойчивости к стрессам. При этом мелатонин и его синтетические агонисты оказываются естественными средствами для лечения и профилактики тревожных и связанных со стрессом расстройств (S.Stahl, 2013).

Анксиолитическими свойствами, подобно мелатонину и другим синтетическим мелатонинергическим агонистам, обладает и агомелатин (Вальдоксан) [S.Pandi-Perumal и соавт., 2006]. Однако он отличается и от мелатонина, и от других синтетических мелатонинергических агонистов, таких как рамелтеон и тасимелтеон, тем, что имеет помимо мелатонинергического еще один дополнительный серотонинергический механизм действия, связанный с его сильными антагонистическими свойствами по отношению к 5-НТ_{2C}-подтипу серотониновых рецепторов. Предполагается, что это его рецепторное свойство также вносит значительный вклад в антидепрессивные и анксиолитические свойства агомелатина (P.Gruca и соавт., 2004).

Доказательств участия 5-НТ_{2C}-рецепторной блокады в реализации анксиолитического эффекта агомелатина имеется достаточно много. В частности, показано, что мыши, при помощи методов генной инженерии лишённые функционального 5-НТ_{2C}-рецептора, имеют конституционально, врожденно сниженный по сравнению с интактными мышами уровень тревожности в различных экспериментальных моделях тревоги. В то же время антагонисты 5-НТ_{2C}-рецепторов проявляют анксиолитические свойства на интактных мышцах, а их агонисты – анксиогенные (D.de Berardis и соавт., 2011). Многие серотонинергические галлюциногены, такие как ЛСД, псилоцибин, мескалин, являются агонистами одновременно 5-НТ_{2A}- и 5-НТ_{2C}-рецепторов и в малых, субгаллюциногенных дозах нередко оказывают анксиогенное действие. Считается также, что именно чрезмерной активацией 5-НТ_{2C}-рецепторов наряду с несколькими другими подтипами серотониновых рецепторов может быть обусловлено начальное обострение тревоги при применении АД, например, из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС (S.Stahl, 2013).

То, что вызываемая применением агомелатина блокада 5-НТ_{2C}-рецепторов таких структур лимбической системы, как миндалина (амигдала) и гиппокамп, имеет прямое отношение к реализации его анксиолитического эффекта, доказывается, в частности, снижением анксиолитического эффекта агомелатина под влиянием высокоаффинных 5-НТ_{2C}-агонистов, таких как ЛСД, вытесняющих его из связи с рецептором (M.Millan и соавт., 2005). Известно также, что блокада 5-НТ_{2C}-рецепторов приводит к косвенному повышению уровней моноаминов (серотонина, норадреналина и дофамина) в ряде структур мозга, в частности, в префронтальной коре, структурах лимбической системы, гиппокампальной формации (S.Stahl, 2013). С этим, вернее, с возникающими под влиянием моноаминергической стимуляции вторичными изменениями, такими как повышение секреции BDNF и усиление нейрогенеза, связывают антидепрессивный эффект 5-НТ_{2C}-антагонизма, важный, в частности для объяснения антидепрессивных свойств атипичных антипсихотиков (ААП) и некоторых АД, в том числе агомелатина (S.Stahl, 2013). Однако этот эффект имеет и еще одно измерение. А именно постепенно наступающая под влиянием повышенного уровня моноаминов десенситизация патологически гиперчувствительных адренорецепторов и серотониновых рецепторов может лежать в основе анксиолитического эффекта АД, в том числе агомелатина (M.Millan и соавт., 2003; S.Stahl, 2013).

Результаты клинического изучения

Генерализованное тревожное расстройство

В краткосрочном 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ 2008 г. изучали эффективность агомелатина (25–50 мг на ночь) при ГТР. В этом исследовании участвовал 121 пациент с ГТР, диагностированным согласно критериям DSM-IV-TR, и без коморбидной депрессии. Результаты исследования продемонстрировали значительное превосходство агомелатина над плацебо. Разница между группами становилась статистически достоверной в пользу агомелатина начиная с 6-й недели лечения (D.Stein и соавт., 2008).

В другом более позднем долгосрочном (6 мес) исследовании этот же авторский коллектив показал, что агомелатин эффективен не только в остром лечении ГТР, но и в последующем в профилактике рецидивов и поддержании ремиссии, хорошо переносится и безопасен при длительной терапии. Результаты данного исследования показали, что в течение 6 мес лечения риск рецидива в группе агомелатина был значительно (на 41,8%) ниже, чем в группе плацебо. В течение всего срока лечения агомелатин хорошо переносился, а при его отмене не возникло явлений синдрома отмены (D.Stein и соавт., 2012).

В 2014 г. эта же группа авторов провела еще одно 12-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ по изучению эффективности и безопасности агомелатина при лечении ГТР. Это исследование подтвердило выводы предыдущего, от 2008 г.: агомелатин в дозе 25–50 мг/сут значительно и статистически достоверно по сравнению с плацебо снижает выраженность симптоматики ГТР независимо от наличия или отсутствия коморбидной депрессии или диссомнических нарушений, а также снижает риск рецидивов и улучшает качество ремиссии ГТР при длительном лечении (в фазе продолжения после исследования). При этом агомелатин хорошо переносится и крайне редко дает какие-либо побочные эффекты (ПЭ) у больных с ГТР (D.Stein и соавт., 2014).

В еще одном РКИ 2017 г. авторы поставили задачу определения минимально эффективной дозы агомелатина при лечении ГТР. При этом сравнивались дозы 10 и 25 мг/сут. Данное РКИ было очень крупным многоцентровым международным (в нем участвовали 35 клинических центров в Финляндии, Российской Федерации, Польше, Словакии и Украине), проводилось с августа 2013 по январь 2015 г. В группу агомелатина 10 мг/сут вошел 131 пациент, в группу агомелатина 25 мг/сут – 139, а в группу плацебо – 142. При этом было показано, что обе дозы агомелатина при ГТР терапевтически эффективны и приводят к значительному снижению среднего балла по шкале тревоги Гамильтона HAM-A к сроку 12 нед лечения по сравнению с плацебо. Разница между агомелатином и плацебо составила 7,16±1,00 балла для дозировки 10 мг/сут и 11,08±0,98 балла для дозы 25 мг/сут, $p<0,0001$. Кроме того, обе дозировки агомелатина к сроку 12 нед проявили значительное положительное влияние по сравнению с плацебо на все второстепенные критерии эффективности, применяемые в данном исследовании, такие как раздельная оценка психической и соматической тревоги по HAM-A, частота клинического ответа (частота более чем 50% редукции HAM-A относительно исходного уровня), частота полных ремиссий (снижения уровня HAM-A до показателей, типичных для здоровых лиц), выраженность функциональных нарушений (нарушения трудоспособности, социального функционирования), общее качество жизни больных с ГТР (D.Stein и соавт., 2017).

Паническое расстройство

В систематическом обзоре 2010 г., посвященном агомелатину и роли мелатонинергической модуляции в патогене-

незе различных тревожных расстройств, указывается, что нарушение мелатонинергической модуляции играет особенно существенную роль в патогенезе ПР и у пациентов с ПР особенно часто по сравнению с пациентами с некоторыми другими тревожными расстройствами, например ГТР или СТР, отмечаются коморбидные нарушения сна и засыпания, в частности такой феномен, как возникновение панических атак (ПА) при засыпании. В свете этого авторы предположили, что агомелатин может принести пользу при различных тревожных расстройствах, но особенно пользу больным с ПР и особенно тем, у кого имеются коморбидные нарушения сна и засыпания или ПА при засыпании (M.Fornaro и соавт., 2010).

В 2011 г. была опубликована серия случаев, показывающая потенциальную эффективность агомелатина при ПР (M.Fornaro, 2011, a). Впоследствии в другом исследовании, посвященном изучению эффективности перевода с СИОЗС на агомелатин при резистентных к СИОЗС формах ОКР и РОКС, тот же коллектив авторов отметил, что при таком переводе одновременно с редукцией симптоматики РОКС отмечалось уменьшение симптомов коморбидной тревожности и ПР, а также исчезновение симптоматических ПА, спровоцированных невозможностью выполнить защитный ритуал при ОКР (M.Fornaro, 2011, b).

В систематическом обзоре 2012 г., обобщающем имеющиеся предварительные данные об эффективности агомелатина при различных тревожных расстройствах, указывается, что наибольшая доказательная база для его применения имеется при ГТР (2 РКИ, несколько открытых исследований и серий случаев), в то время как при других тревожных расстройствах, в частности при ПР и СТР, имеются данные только открытых исследований и серии случаев. Однако эти же авторы указывают, что, учитывая благоприятный профиль переносимости и малое количество ПЭ агомелатина по сравнению с такими препаратами 1-й линии, как СИОЗС и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), а также часто встречающиеся при ПР и СТР коморбидные нарушения сна и засыпания и нередко встречающуюся резистентность этих больных к препаратам 1-й линии, агомелатин имеет терапевтический потенциал и обоснованность применения при ПР и СТР, несмотря на относительно малую пока доказательную базу (M.Levitan и соавт., 2012). К сходным выводам пришли авторы другого систематического обзора 2013 г., посвященного применению агомелатина при различных тревожных расстройствах (D.de Berardis и соавт., 2013).

В 2015 г. опубликованы результаты пилотного открытого 8-недельного исследования по изучению эффективности агомелатина при ПР. В этом исследовании участвовали 13 пациентов с ПР, резистентным к препаратам 1-й линии (СИОЗС и/или СИОЗСН). Средний возраст участников исследования составил $45,1 \pm 10,8$ года, из них 72,7% были мужского пола. Из этих пациентов 9 страдали ПР с агорафобией, остальные – без агорафобии. У большинства из них ПР протекало в тяжелой и инвалидизирующей форме, что отражалось в высоких баллах по шкале PDSS. Из них 11 дошли до конца исследования и были доступны для оценки и статистического анализа. У всех дошедших до конца исследования пациентов отмечалась редукция симптомов ПР по шкале PDSS более чем на 50%, а также уменьшение сопутствующей тревожности по шкале HAM-A, депрессивных симптомов по шкале HAM-D, улучшение сна, уменьшение коморбидных симптомов СТР (K.Huijbregts и соавт., 2015).

В том же 2015 г. группа авторов, изучавшая эффективность агомелатина в терапии ГТР, обратила внимание на редукцию симптомов коморбидного ПР у пациентов, страдавших одновременно обоими расстройствами (M.Levitan и соавт., 2015).

Недавний (2016 г.) систематический обзор эффективности агомелатина при различных тревожных расстройствах констатировал, что хотя наибольшая доказательная база для его применения по-прежнему имеется при ГТР, тем не менее предварительные данные открытых исследований и серии случаев указывают на его возможную эффективность также при ПР, СТР и ПТСР (G.Perna и соавт., 2016). В том же 2016 г. опубликована еще одна серия из 5 случаев, показывающая возможную эффективность агомелатина при ПР, особенно резистентном к средствам 1-й линии и/или сопровождающемся коморбидными нарушениями сна или ПА при засыпании (M.Levitan и соавт., 2016).

А в 2017 г. группа авторов, изучавшая эффективность агомелатина при синдроме ночного обжорства, указала, что у части пациентов с этим синдромом сигналом к пробуждению и началу приступа обжорства является испытанная во сне ПА, и показала на серии случаев, что лечение агомелатином приводит к редукции не только приступов ночного обжорства, но и ночных ПА, а также симптомов, нередко имеющих у этих больных коморбидных тревожных расстройств, в том числе ПР (A.Zapp и соавт., 2017).

Социальное тревожное расстройство

В 2010 г. опубликована серия случаев, показывающая потенциальную эффективность агомелатина при СТР (J.Crip-ra и соавт., 2010).

В 2011 г. в исследовании, посвященном изучению эффективности агомелатина при ОКР и РОКС, резистентных к терапии 1-й линии, авторы обратили внимание на то, что перевод пациентов с этими расстройствами с СИОЗС или СИОЗСН на агомелатин часто приводит не только к редукции симптоматики ОКР или РОКС, но и редукции симптомов коморбидной депрессии и коморбидных тревожных расстройств, в том числе ПР и СТР (M.Fornaro, 2011, b).

Два систематических обзора 2013 и 2016 гг., посвященных изучению эффективности агомелатина при различных тревожных расстройствах, констатировали возможную его эффективность, в том числе и при СТР, особенно в случаях резистентности к терапии 1-й линии или наличия коморбидных диссомнических и депрессивных расстройств. Вместе с тем авторы обоих обзоров отметили, что доказательная база для применения агомелатина при СТР пока ограничивается сериями случаев, и для окончательных выводов об его эффективности при этом расстройстве необходимо проведение РКИ (D.de Berardis и соавт., 2013; G.Perna и соавт., 2016).

Посттравматическое стрессовое расстройство

В 2012 г. группа авторов показали в экспериментах на животных, что гены суточных биоритмов, так называемые гены Period 1 и Period 2, имеют отношение к патогенезу ПТСР, что определенные генетические полиморфизмы в этих генах задают предрасположенность к ПТСР и развитие ПТСР после острого стресса или психической травмы сопровождается выраженными изменениями экспрессии этих генов, нарушениями секреции мелатонина, бессонницей и нарушением циркадных ритмов (O.Koresh и соавт., 2012). Эти же авторы показали, что своевременное (в первые часы или дни после острого стресса или психотравмы) назначение экспериментальным животным агомелатина и/или пролонгированного мелатонина способно предотвратить, профилактировать развитие в дальнейшем у них ПТСР (O.Koresh и соавт., 2012).

В том же 2012 г. другая группа авторов опубликовала серию клинических случаев, показывающих возможную эффективность агомелатина при ПТСР, особенно в случаях с наличием выраженных диссомнических нарушений, тревожности, ПА и при умеренной выраженности депрес-

сивной симптоматики в рамках ПТСР (D.de Berardis и соавт., 2012). Позднее систематический обзор, посвященный возможностям применения агомелатина в терапии различных тревожных расстройств, констатировал возможную эффективность агомелатина, в том числе и при ПТСР, особенно при выраженной диссомнии и тревожности и умеренно выраженной депрессии. При этом авторы указали, что доказательная база для применения агомелатина при ПТСР на данный момент ограничивается сериями случаев, а также положительными результатами опытов на животных, и призвали к проведению РКИ по изучению эффективности агомелатина при ПТСР (D.de Berardis и соавт., 2013).

Синдром деперсонализации-дереализации

Известно, что синдром ДП/ДР независимо от того, возникает ли он в виде изолированного расстройства (F48.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), или в рамках какого-либо другого психического расстройства, например большой депрессии, того или иного тревожного расстройства (ПР, ГТР, СТР, ПТСР, ОКР), или в рамках психоза (шизофрении, ШАР, шизотипического расстройства), тесно сопряжен с диссомническими нарушениями и нарушениями циркадных ритмов (например, с синдромом позднего засыпания). Так, у больных с депрессивными и тревожными расстройствами, испытывающих симптомы ДП/ДР, бессонница или нарушения засыпания отмечаются в 3 раза чаще, чем у больных с депрессивными и тревожными расстройствами аналогичной степени тяжести, но не испытывающих симптомов ДП/ДР (M.Sierra, 2012).

Также известно, что кратковременные, преходящие эпизоды ДП и/или ДР иногда отмечаются и у здоровых людей на фоне недосыпания, усталости, стресса, вынужденной или намеренной депривации сна и часто проходят после сна (M.Sierra, 2012). С другой стороны, синдром ДП/ДР часто встречается не только при психических заболеваниях, но и при таких первичных неврологических заболеваниях, протекающих с гиперсомнией, нарушениями ночного сна и его фазовой структуры, как мигрень, нарколепсия, синдром Клейне–Левина и др. Все это указывает на важную роль нарушений сна и его фазовой структуры, нарушений циркадных ритмов в этиологии и патогенезе синдрома ДП/ДР (M.Sierra, 2012).

Известно, что синдром ДП/ДР, в рамках которого психического заболевания он ни возникал, тесно сопряжен с наличием и переживанием сильных отрицательных эмоций – депрессии, дисфории и/или тревоги и теснее спаян с тревогой, чем с депрессией или дисфорией. Согласно одной из теорий патогенеза синдром ДП/ДР и характерное для него притупление эмоций, «эмоциональное бесчувствие», психическая анестезия представляют собой защитную реакцию психики на сильные отрицательные эмоции, сильные, запредельные, непереносимые для данной конкретной психики страх, тревогу, панику или, реже, депрессию, дисфорию (M.Sierra, 2012).

На основании этих наблюдений пытались применять для лечения синдрома ДП/ДР различные мощные анксиолитики – бензодиазепины (клоназепам, алпразолам и др.) [R.Sachdev, 2002; M.Sierra, 2008], а также различные АД, большинство из которых обладает наряду с антидепрессивными также выраженными анксиолитическими свойствами. При этом неожиданно обнаружилось, что среди АД терапевтический эффект при синдроме ДП/ДР дают лишь серотонинергические препараты – СИОЗС, СИОЗСН либо кломипрамин, в то время как эффективность преимущественно или исключительно норадренергических АД, таких как нортриптилин или мапротилин, статистически не отличается от плацебо (M.Sierra, 2012).

Предполагается, что такая особенность реагирования синдрома ДП/ДР на преимущественно или исключительно серотонинергические АД связана с определенной общностью патогенеза синдрома ДП/ДР и ОКР, с нередким «защикливанием» пациентов с этим синдромом на его симптомах и своих мыслях об этом (M.Sierra, 2012).

Однако значительная часть пациентов с синдромом ДП/ДР не реагируют на терапию 1-й линии, которой являются СИОЗС, СИОЗСН или кломипрамин в сочетании с бензодиазепиновыми анксиолитиками. Исследователи обратили внимание на то, что симптомы ДП/ДР отчасти сходны с теми симптомами притупления эмоций, которые испытывают больные с шизофреническим дефектом личности или с тем эмоциональным отупением, которое возникает при применении больших доз антипсихотиков (АП). Эти симптомы связывают со снижением дофаминергической нейромедиации. Это послужило основанием для того, чтобы попытаться эмпирически применять при синдроме ДП/ДР, резистентном к препаратам 1-й линии, потенцирование различными прямо или косвенно дофаминергическими агентами, такими как ламотриджин (A.Bout и соавт., 2017), бупирон (S.Abbas и соавт., 1995), метилфенидат (Q.Foguet и соавт., 2011), амфетамин (T.Scarella, J.Franzen, 2017). При этом нередко достигался положительный терапевтический эффект (S.Abbas и соавт., 1995; Q.Foguet и соавт., 2011; M.Sierra, 2012; T.Scarella, J.Franzen, 2017; A.Bout и соавт., 2017).

Применение агомелатина при синдроме ДП/ДР различного генеза может быть обосновано сразу с нескольких точек зрения: его способности нормализовывать резко нарушенные при этом синдроме циркадные ритмы и расстройства сна, наличия у него выраженной анксиолитической и антидепрессивной активности и с точки зрения того, что он оказывает наряду с серотонинергическим действием и уменьшением ОКР-подобной «защикленности» на симптомах ДП/ДР также косвенное дофаминергическое действие и способствует оживлению, пробуждению эмоций. И действительно, описана серия случаев, в которых терапевтический успех при резистентных формах ДП/ДР принесло именно добавление к терапии агомелатина (M.Sierra, 2012).

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без таковой

СДВ/СДВГ связывают с врожденной недостаточностью дофаминергической и/или норадренергической нейротрансдачи в некоторых областях мозга, таких как префронтальная кора, гиппокамп, таламус, структуры лимбической системы. В связи с этим для лечения СДВ/СДВГ традиционно применяют препараты, усиливающие дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансдачу в этих областях мозга, в частности психостимуляторы (ПС) – метилфенидат, декстроамфетамин, лиздексамфетамин и др., некоторые АД из класса трициклических АД – дезипрамин, нортриптилин, реже имипрамин, а также бупропион, атомоксетин и пр. (S.Stahl, 2013).

Однако часть больных с СДВ/СДВГ либо не реагируют или недостаточно хорошо реагируют на препараты 1-й линии (ПС, атомоксетин, нортриптилин и др.), либо не переносят или плохо переносят их. В силу этого возникает необходимость в поиске альтернативных средств лечения СДВ/СДВГ для данных больных. В качестве таких альтернатив рассматриваются, в частности, АД группы СИОЗСН, такие как венлафаксин, а также АД и ААП, обладающие способностью косвенными механизмами (например, через 5-НТ_{2A/C}-блокаду) повышать уровни дофамина и норадреналина в префронтальной коре. В качестве препарата, обладающего такой способностью, привлекает внимание специалистов, занимающихся лечением СДВ/СДВГ, в том числе и агомелатин (S.Stahl, 2013).

Особый интерес к агомелатину в контексте лечения СДВ/СДВГ обусловлен еще и тем, что СДВ/СДВГ очень часто сочетается с нарушениями сна, бессонницей, с той или иной дисрегуляцией циркадианных ритмов (в частности, синдромом позднего засыпания), а также нарушениями мелатонинергической регуляции или наличием врожденных кист эпифиза (Н.Niederhofer и соавт., 2012; S.Stahl, 2013; E.Salardini и соавт., 2016).

Основываясь на указанных предпосылках, одна группа авторов в 2012 г. провела пилотное открытое сравнение эффективности агомелатина и метилфенидата у детей и подростков с СДВ/СДВГ. При этом они показали, что хотя метилфенидат в среднем эффективнее агомелатина в лечении симптомов СДВ/СДВГ, но агомелатин может быть особенно полезен в лечении пациентов с СДВ/СДВГ, резистентных к терапии 1-й линии, а также у пациентов, одновременно с СДВ/СДВГ страдающих также нарушениями сна или циркадианных ритмов, депрессивными или тревожными расстройствами. Немаловажно и то, что агомелатин, в отличие от метилфенидата, не обладает аддитивным потенциалом, не относится к строго контролируемым или регулируемым препаратам, доступен в большем количестве стран (в том числе в Российской Федерации) и в среднем лучше переносится, чем ПС или бупропион. Авторы также указали, что агомелатин может быть полезен в качестве дополнительного средства для коррекции инсомнии, нередко сопровождающей лечение ПС, бупропионом и другими подобными средствами (Н.Niederhofer и соавт., 2012).

Основываясь на упомянутых благоприятных результатах пилотного открытого исследования эффективности агомелатина при СДВ/СДВГ, другая группа авторов в 2016 г. провела двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ по изучению эффективности агомелатина при СДВ/СДВГ у детей и подростков в возрасте от 6 до 15 лет. Всего в исследовании приняли участие 54 ребенка с диагнозом СДВГ согласно критериям DSM-V. Пациенты были рандомизированы либо в группу агомелатина (15 мг/сут при массе тела ребенка от 30 до 45 кг или 25 мг/сут при массе тела ребенка от 45 кг и выше), либо в группу стандартного лечения 1-й линии – пролонгированной формы метилфенидата (Ritalin SR) в дозе 20 мг при массе тела от 30 до 45 кг или 30 мг при массе тела от 45 кг и выше, либо в группу плацебо. Исследование проводилось на протяжении 6 нед. В обеих группах активного лечения было зарегистрировано статистически достоверное отличие от плацебо по всем параметрам СДВГ, таким как внимательность, самоконтроль, импульсивность, отвлекаемость, агрессивность, успеваемость в учебе. При этом эффективность метилфенидата, как и в открытом исследовании 2012 г., была несколько выше. Тем не менее агомелатин показал себя безопасным и эффективным средством лечения СДВ/СДВГ у детей и подростков и хорошо переносится ими (E.Salardini и соавт., 2016).

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра

Известно, что ОКР и РОКС избирательно реагируют на серотонинергические АД (СИОЗС, СИОЗСН либо кломипрамин), в то время как эффективность преимущественно или чисто норадренергических АД, таких как мапротилин, нортриптилин или ребоксетин, при этих расстройствах статистически не отличается от плацебо (S.Stahl, 2013). В то же время известно, что многие больные с ОКР и РОКС не реагируют или в недостаточной степени реагируют на терапию 1-й линии либо не переносят или плохо переносят ее. Это вынуждает клиницистов, занимающихся лечением этих заболеваний, прибегать к потенцированию (аугментации) препаратов 1-й линии другими серотонинергическими агентами (например, бупропионом, пиндололом, L-триптофаном, литием, ААП) или искать альтернативные средства лечения ОКР и РОКС. В том числе не мог не привлечь вни-

мания специалистов, занимающихся лечением этих расстройств, такой серотонинергический и одновременно мелатонинергический агент, как агомелатин (S.Stahl, 2013).

Предположение о том, что агомелатин по аналогии с его эффективностью при тревожных расстройствах и депрессиях может быть эффективен при ОКР, особенно сопровождающейся выраженной тревожностью, депрессией, бессонницей или нарушениями циркадианных ритмов и мелатонинергической регуляции, было сделано еще в 2010 г. в систематическом обзоре, посвященном рассмотрению мелатонинергических и серотонинергических свойств агомелатина и его потенциальных сфер применения (M.Fornaro и соавт., 2010).

В 2011 г. опубликована первая серия из 6 случаев резистентного к стандартной СИОЗС терапии ОКР, в которой успех (более чем 35% редукцию обсессий и компульсий по шкале Y-BOCS) принесло переключение этих пациентов с СИОЗС на агомелатин. У 3 из 6 пациентов, у которых одновременно с ОКР наблюдались тревожность, бессонница и нарушения циркадианных ритмов, достигнутый эффект был особенно значительным и сохранялся на протяжении 3 мес наблюдения (M.Fornaro, 2011, а). Автор призвал к изучению эффективности агомелатина при ОКР в формате РКИ.

В другом наблюдении клинического случая 2011 г. авторы описали 35-летнего мужчину с тяжелым резистентным к СИОЗС, кломипрамину и потенцированию кломипрамина рисперидоном и затем арипипразолом течением ОКР, у которого одновременно наблюдались бессонница и циркадианный десинхроноз. В этом случае, как и в предыдущей серии из 6 случаев, успех принесло добавление к кломипрамину и арипипразолу агомелатина. При этом попытки удалить из схемы один из компонентов приводили к рецидиву. Авторы связали этот эффект с тем, что как арипипразол (благодаря своему 5-НТ₇-антагонистическому действию), так и агомелатин (благодаря своим прямым мелатонинергическим свойствам) оказывают положительное действие на восстановление циркадных ритмов. Они также подчеркнули, что серотонинергическая система, играющая ключевую роль в патогенезе ОКР, подвержена циркадианному регулированию, что нарушения циркадных ритмов сами по себе играют важную роль в патогенезе ОКР, а их одновременное восстановление при помощи мелатонинергических агентов, таких как агомелатин, и 5-НТ₇-антагонистов, к которым относятся многие ААП, может принести большую пользу таким больным, особенно при резистентности к стандартной терапии (Fda Rocha, H.Correra, 2011).

В 2012 г. Де Берардис и соавт. описали другой случай резистентного к стандартной терапии (СИОЗС и кломипрамину) ОКР, в котором успех принесла монотерапия агомелатином (D.de Berardis и соавт., 2012, а). В том же 2012 г. опубликован обзор, в котором констатируется важная роль циркадианного десинхроноза и нарушения мелатонинергической регуляции в этиопатогенезе и нейробиологических основах ОКР и РОКС, указывается на то, что агомелатин наряду с мелатонином или рамелтеоном и светотерапией является важным дополнительным средством лечения ОКР и РОКС, особенно при резистентности к стандартной терапии, при наличии выраженного коморбидного десинхроноза или бессонницы (K.Lange и соавт., 2012). Также в 2012 г. Де Берардис и соавт. опубликовали еще один случай, в котором у молодой женщины с резистентным ОКР успех был достигнут при присоединении к эсциталопраму агомелатина (D.de Berardis и соавт., 2012, б).

Систематический обзор от 2013 г., посвященный возможностям и доказательной базе для применения агомелатина при различных тревожных расстройствах (СТР, ГТР, ПР, ПТСР), констатировал его возможную эффективность, в том числе и при ОКР и РОКС, которые до принятия DSM-V не выделялись из группы тревожных

расстройств в отдельную группу (D.de Berardis и соавт., 2013). В том же 2013 г. опубликован любопытный клинический случай успешного применения агомелатина при резистентном к СИОЗС синдроме компульсивного переедания и ночного обжорства (этот синдром многие специалисты тоже относят к группе РОКС, а не к группе расстройств пищевого поведения). В этом наблюдении применение агомелатина привело не только к значительному сокращению частоты и тяжести приступов дневного компульсивного переедания, ночных пробуждений и ночного обжорства, но и к улучшению настроения больного, снижению тревожности, уменьшению ночного храпа. Пациент похудел на 5,5 кг за 3 мес, улучшились показатели гликемии и липидного профиля крови, уменьшились воспалительные сдвиги в цитокиновом профиле (W.Milano и соавт., 2013). Авторы подчеркивают, что синдром компульсивного переедания и синдром ночного обжорства часто сопровождаются аффективными и тревожными нарушениями, иммунопатологическими сдвигами, прибавкой массы тела и метаболическим синдромом (МС), циркадианным десинхронозом и нарушениями фазовой структуры сна. В коррекции всех этих нарушений мелатонинергические агонисты и прежде всего агомелатин могут быть весьма эффективными (W.Milano и соавт., 2013).

В том же 2013 г. группа греческих авторов опубликовала сообщение клинического случая девушки с резистентным к СИОЗС экскориативным расстройством (навязчивым расцарапыванием кожи), в котором терапевтический эффект был достигнут добавлением к терапии агомелатина (D.Antoniadis и соавт., 2013).

В исследовании на мышах показано, что терапевтическая эффективность агомелатина в экспериментальной модели ОКР опосредуется как его серотонинергическими свойствами (и уменьшается при воздействии мета-хлорфенилпиперазина), так и его воздействием на MT_1 - и MT_2 -мелатониновые рецепторы, а также косвенным положительным воздействием на ГАМК-нейростероидную систему мозга (P.Bhutada и соавт., 2013).

В 2014 г. опубликован еще один клинический случай, в котором терапевтический успех при резистентном ОКР, сопровождающемся среди прочего навязчивыми суицидальными мыслями, самоповреждением и суицидоопасным поведением, принесло потенцирование венлафаксина (препарата, который сам по себе является «выходом за рамки» стандартного протокола лечения ОКР, предусматривающего обычно СИОЗС либо кломипрамин) агомелатином и литием. Попытки удалить один из компонентов комбинации приводили к рецидиву ОКР и суицидального поведения (M.Signorelli и соавт., 2014).

Основываясь на многочисленных положительных данных о сериях случаев, в которых терапевтический эффект при резистентном ОКР был достигнут при помощи потенцирования агомелатином препаратов группы СИОЗС, СИОЗСН или кломипрамина, в 2014 г. группа греческих авторов предприняла пилотное открытое исследование эффективности потенцирования агомелатином при резистентном ОКР. В этом исследовании участвовали 12 пациентов с резистентным к стандартной терапии (СИОЗС, СИОЗСН или кломипрамину) ОКР. Исследование проводилось на протяжении 16 нед. Из него исключались пациенты, у которых имелись коморбидные тревожные и депрессивные расстройства, химические зависимости, расстройства личности. У всех больных было зарегистрировано статистически достоверное ($p < 0,005$) улучшение симптоматики obsessions и compulsions по шкале Y-BOCS после 16 нед терапии в среднем не менее чем на 25%. Переносимость была очень хорошей, отказов от добавления агомелатина не было зарегистрировано (E.Tzavellas и соавт., 2014).

Систематический обзор от 2014 г., посвященный применению различных АД с серотонинергическим эффектом (СИОЗС, СИОЗСН, кломипрамина, тразодона, миртазапина, агомелатина, новейших вортиоксетина и вилазодона) в лечении ОКР и РОКС, показал, что по СИОЗС и кломипрамину при ОКР доказательная база наибольшая, в то время как по остальным препаратам, включая агомелатин, необходимо проведение дополнительных РКИ. В то же время авторы констатировали, что эти препараты, и в частности агомелатин, имеют предварительные данные об эффективности на уровне серий случаев или небольших открытых исследований и заслуживают рассмотрения в качестве альтернативных терапевтических агентов при резистентном ОКР или плохой переносимости стандартной терапии ОКР (M.Pizagno и соавт., 2014).

В обзоре 2015 г., посвященном возможностям применения агомелатина при ОКР и РОКС, указывается, что значительный процент пациентов с этими расстройствами не отвечают или в недостаточной степени реагируют на стандартную терапию (СИОЗС, СИОЗСН или кломипрамин) либо не переносят или плохо переносят ее. Другая часть пациентов с ОКР и РОКС, несмотря на формально хороший ответ по линии собственно ОКР или ОКР-подобной симптоматики, продолжают страдать от часто коморбидных или сопровождающих эти расстройства нарушений сна, циркадианных десинхронозов, тревожных и депрессивных расстройств, расстройств биполярного спектра либо от апатии, ангедонии или амотивационного синдрома. Во всех этих случаях может быть полезным и оправданным адъювантное применение агомелатина в дополнение к стандартной терапии (СИОЗС, СИОЗСН или кломипрамину) (G.Perugi и соавт., 2015).

Российские исследователи в 2015 г. опубликовали результаты 8-недельного пилотного открытого исследования эффективности агомелатина при патологическом гэмблинге (игровой зависимости). В этом исследовании приняли участие 22 пациента с патологической игровой зависимостью, из них 17 мужчин и 5 женщин. Средний возраст пациентов составил 38 ± 7 лет. У всех пациентов уже на 2-й неделе терапии отмечалось улучшение по шкале PG-YBOCS частоты и тяжести приступов патологического влечения к азартным играм, а также уменьшение сопутствующей тревожности и депрессии по шкале HADS, улучшение субъективного и объективного качества сна и параметров когнитивного функционирования. К 8-й неделе эти улучшения стали еще более выраженными. Переносимость оказалась очень хорошей, отказов от лечения зарегистрировано не было (A.Egorov, 2015).

Расстройства шизофренического спектра

Известно, что 5-НТ_{2C}-рецепторы играют важную роль как в патогенезе шизофрении, ШАР и других РШС, так и в патогенезе вызываемых АП и некоторыми АД прибавки массы тела и ожирения, нарушения толерантности к глюкозе (НТТ) или развития сахарного диабета (СД) типа 2 и МС (J.Palacios и соавт., 2017). В частности, многие ААП и АД являются **антагонистами** или **инверсными агонистами** 5-НТ_{2C}-рецепторов. Это привносит вклад в их антидепрессивное действие и их положительное влияние на когнитивные функции и негативную симптоматику РШС. В то же время антагонизм или инверсный агонизм к 5-НТ_{2C}-рецепторам у многих ААП и АД, особенно в сочетании с антагонизмом к Н₁-гистаминовым и/или М₃-холинергическим мускариновым рецепторам, может способствовать прибавке массы тела и развитию МС (J.Palacios и соавт., 2017).

С другой стороны, **агонисты** 5-НТ_{2C}, такие как лоркасерин, имеют потенциал в лечении ожирения, НТТ, СД типа 2 и МС, в том числе вызванных АП и АД. Делались попытки синтезировать **агонисты** 5-НТ_{2C}, такие как вабикасерин,

и для воздействия на продуктивную симптоматику РШС (в противоположность негативной, когнитивной и депрессивной, на которую положительно воздействуют как раз **антагонисты** или инверсные агонисты 5-HT_{2C}), однако они потерпели поражение в клинических испытаниях (J.Palacios и соавт., 2017).

Антагонизм (вернее, **слабый парциальный агонизм**) агомелатина к 5-HT_{2C}-рецепторам приводит к косвенному усилению выделения дофамина, серотонина и норадреналина в префронтальной коре и ряде других структур мозга. Это, в свою очередь, стимулирует выделение BDNF и других факторов роста нервных клеток и является основой антидепрессивного, прокогнитивного и антинегативного действия агомелатина (G.Martinotti и соавт., 2012; S.Stahl, 2013).

Одна из групп авторов указывает, что агомелатин занимает особое место среди клинически доступных лигандов 5-HT_{2C}-рецепторов, как агонистов, так и антагонистов. С одной стороны, он является **слабым парциальным агонистом** 5-HT_{2C} – настолько слабым, что с практической точки зрения он обычно рассматривается как 5-HT_{2C}-антагонист. Соответственно, он обладает характерным для 5-HT_{2C}-антагонистов антидепрессивным эффектом и, повышая содержание норадреналина и дофамина в префронтальной коре, улучшает когнитивное функционирование, уменьшает проявления негативной симптоматики РШС. В то же время его **слабый парциальный агонизм** к 5-HT_{2C} достаточен для того, чтобы сам он не вызывал прибавки массы тела и положительно влиял на липидный и гликемический профиль крови, а на фоне приема ААП, являющихся нейтральными антагонистами или инверсными агонистами 5-HT_{2C}-рецепторов и вызывающих прибавку массы тела, повышение аппетита и развитие НТГ или СД типа 2 и МС, он служил **эфективным корректором** этих ПЭ от ААП, одновременно усиливая их антидепрессивное, прокогнитивное и антинегативное действие (J.Palacios и соавт., 2017).

В механизмах коррекции агомелатином ряда ПЭ от ААП, таких как прибавка массы тела и ожирение, дислипидемия, НТГ, МС, а также экстрапирамидный синдром и акатизия, когнитивные нарушения (КН), по-видимому, играет роль не только парциальная агонистическая активность агомелатина по отношению к 5-HT_{2C}-рецепторам, но и его мелатонинергические свойства. Это тоже выделяет агомелатин из ряда других клинически доступных лигандов 5-HT_{2C}-рецепторов, не обладающих в отличие от агомелатина дополнительными мелатонинергическими свойствами (J.Palacios и соавт., 2017). Действительно, мелатонин и синтетические мелатонинергические агонисты, в том числе и агомелатин, ныне рассматриваются в качестве эффективных средств профилактики и коррекции ожирения, развития НТГ или СД типа 2, МС, а также средств коррекции КН, экстрапирамидного синдрома и акатизии при терапии АП (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016; Р.А.Беккер и соавт., 2017).

Кроме того, постепенно накапливается все больше данных и о том, что нарушения мелатонинергической регуляции и циркадианных ритмов играют важную роль и в патофизиологии РШС и что модуляция мелатонинергических систем мозга способна уменьшить тяжесть психоза (А.Морера-Фумеро, Р.Абреу-Гонзалез, 2013). В частности, у пациентов с РШС отмечаются снижение ночной секреции мелатонина и повышение его дневной секреции (J.Monti и соавт., 2013). Кроме того, у монозиготных близнецов, дискордантных по наличию РШС, отмечались значительные различия в уровнях секреции мелатонина, и не исключено, что именно с этим связано то, что один из двух генетически одинаковых близнецов болен, а другой – нет (P.Afonso и соавт., 2010).

Еще одним важным доказательством участия нарушений в мелатонинергических системах мозга в патогенезе РШС является недавно обнаруженная статистически достоверная корреляция между наличием определенного аллельного варианта (однонуклеотидного полиморфизма) гена промотора рецептора мелатонина MT_{1A} и наличием РШС (H.Park и соавт., 2011).

В совокупности все эти данные указывают на возможное участие MT₁- и MT₂-мелатонинергических рецепторов в патогенезе РШС и на то, что эти рецепторы могут являться перспективными мишенями для фармакологической модуляции при РШС с целью смягчения как продуктивной психотической, так и негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики РШС (А.Морера-Фумеро, Р.Абреу-Гонзалез, 2010). Все это дает теоретические основания для того, чтобы попытаться применить агомелатин в качестве такого модулятора MT₁- и MT₂-рецепторов и перспективного потенцирующего и корректирующего ПЭ агента к АП при РШС (А.Морера-Фумеро, Р.Абреу-Гонзалез, 2010).

На основании сказанного одна исследовательская группа в 2014 г. предприняла 16-недельное открытое пилотное исследование возможной эффективности агомелатина в качестве потенцирующего агента к клозапину при частичной резистентности к нему у больных с РШС. В это исследование вошли 20 амбулаторных больных (9 мужчин и 11 женщин) с терапевтически резистентными формами РШС, стабильных на монотерапии клозапином в течение как минимум одного года, но испытывающих на фоне его приема остаточные психотические симптомы. Средняя доза клозапина, которую получали эти больные на момент начала исследования, составляла 430 мг/сут. Было показано, что дополнительное назначение 25–50 мг/сут агомелатина к клозапину приводит к тому, что уже к 8-й неделе терапии у большинства пациентов значительно улучшились показатели как продуктивной, так и негативной и когнитивной симптоматики РШС по шкалам PANSS и BPRS. Одновременно отмечались улучшение ночного сна, редукция депрессивной симптоматики, снижение уровня глюкозы и уменьшение дислипидемии в крови, что немало важно при терапии таким метабологенным ААП, как клозапин. Авторами также было показано, что комбинация агомелатина с клозапином безопасна и хорошо переносится больными с РШС, а наиболее частые ПЭ не тяжелы, ограничены во времени и достаточно быстро проходят. Чаще всего среди ПЭ такой комбинации отмечались тошнота, головная боль и сонливость (А.Бруно и соавт., 2014).

Изучался агомелатин также и в качестве потенциального средства лечения депрессивных состояний и депрессивной симптоматики в рамках РШС, в частности постпсихотических депрессий, депрессивно-параноидных и депрессивно-ипохондрических приступов, хронической депрессии на фоне РШС и др. Так, в 2012 г. одна группа авторов сообщила о серии из 7 клинических случаев, в которых добавление 25–50 мг агомелатина на ночь к стабильной дозе АП привело к значительному уменьшению проявлений депрессивной симптоматики по шкале HAM-D на фоне РШС, а в 4 из 7 случаев – к становлению ремиссии по линии депрессии. Параллельно отмечалось значительное улучшение также по параметрам негативной и когнитивной симптоматики РШС по шкалам PANSS и BPRS и показателям тревожности (шкала HAM-A) и качеству ночного сна. Авторы заключили, что агомелатин является потенциально высокоэффективным средством лечения депрессий в рамках РШС и в отличие от многих других АД не несет риска обострения психоза или провокации маниакального состояния. Более того, они заключили, что агомелатин может также быть эффективным в отношении негативной и когнитивной симптоматики РШС, хотя оценка этого не являлась главной целью их исследования. Они призвали

к изучению эффективности агомелатина при депрессивной, когнитивной и негативной симптоматике РШС в формате РКИ (J.Mutschler и соавт., 2012).

Другая группа авторов в 2015 г. на основании того, что агомелатин, будучи 5-HT_{2C}-антагонистом, обладает непрямым дофаминергическим действием и повышает содержание дофамина в префронтальной коре, предположила, что агомелатин может быть особенно эффективным в лечении таких общих симптомов РШС и депрессивных состояний, как ангедония и апато-абулия, которые связывают именно с недостаточностью дофаминергической нейромедиации. В рамках проверки этой гипотезы они опубликовали серию из 6 клинических случаев, в которых добавление агомелатина к терапии АП или АД приводило к значительноному уменьшению симптомов ангедонии и апато-абулии (J.Thome, P.Foley, 2015).

В систематическом обзоре от 2015 г., посвященном изучению эффективности агомелатина за пределами лечения депрессивных состояний, указывается, что агомелатин, среди прочего, может быть высокоэффективным и безопасным средством лечения депрессивной, негативной и когнитивной симптоматики в рамках РШС, в том числе апато-абулии и ангедонии (D.de Beagdis и соавт., 2015).

Основываясь на обнадеживающих результатах опубликованных серий случаев, еще одна группа авторов в 2016 г. предприняла открытое пилотное исследование эффективности агомелатина в устранении депрессивной, когнитивной и негативной симптоматики на фоне РШС, а также в лечении очерченных депрессивных эпизодов в рамках РШС (в том числе постпсихотических депрессий). В этом исследовании принимали участие 64 пациента с различными РШС с выраженной депрессивной симптоматикой (постпсихотические депрессии, депрессивно-ипохондрические и депрессивно-параноидные приступы ШАР, хроническая депрессия на фоне РШС). Агомелатин в дозе 25 или 50 мг на ночь назначался в дополнение к ААП на протяжении 6 нед исследования, затем, при желании пациента, в течение еще 6 нед фазы продолжения лечения. У 60 из 64 пациентов были зарегистрированы уменьшение выраженности депрессивной симптоматики по шкале HAM-D более чем на 25% от исходного (у 45 из 64 оно превысило 50% от исходного) и параллельное снижение показателей негативной симптоматики по подшкале негативной симптоматики PANSS, уменьшение апато-абулии начиная со 2-й недели лечения. Улучшение постепенно разворачивалось на протяжении всех 12 нед наблюдения. Переносимость препарата была очень хорошей, ПЭ были редкими и наблюдались только в начале лечения. Среди ПЭ были отмечены головная боль, сонливость, головокружение (S.Englisch и соавт., 2016).

Изучали агомелатин в контексте лечения депрессивных состояний при РШС и российские ученые. В 2016 г. ими было предпринято открытое натуралистическое исследование эффективности агомелатина при эндогенных депрессивных состояниях разного генеза – как в рамках биполярного аффективного расстройства, рекуррентного депрессивного расстройства, так и в рамках шизофрении, ШАР и других РШС. В этом исследовании участвовали 37 пациентов, из них 21 с диагнозами из группы РШС. Эффективность агомелатина при лечении депрессий в рамках РШС оказалась хорошей (54,1% ремиссий). При этом отмечалось параллельное уменьшение проявлений негативной и когнитивной симптоматики РШС. Антидепрессивный, антинегативный и прокогнитивный эффект агомелатина сохранялся стабильным на протяжении 12 мес наблюдения. Переносимость препарата была очень хорошей, отказов от лечения зарегистрировано не было (E.Chernova и соавт., 2016).

Показано также, что агомелатин не только является одним из немногих АД, не вызывающих сексуальных нарушений, но благодаря своему непрямому дофаминергическому действию может также служить эффективным средством коррекции сексуальных нарушений, вызываемых самим психическим заболеванием или применением других АД и АП, в том числе при РШС (M.Waldinger, 2015).

Неврология

Острое нарушение мозгового кровообращения

Достаточно давно известно, что мелатонин и мелатонинергические агонисты обладают мощными нейропротективными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и, в частности, снижают уровень окислительного стресса, свободнорадикального повреждения клеток и защитной воспалительной активации нейроглии при ишемическом повреждении мозга. Это послужило основанием для изучения эффективности мелатонина и агомелатина при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) и инсультах (Я.И.Левин, 2007; 2008).

Так, было проведено изучение эффективности нейропротективного действия мелатонина в остром и остром периоде ишемического инсульта у 15 больных в сопоставлении с 15 здоровыми добровольцами и 15 пациентами с ишемическим инсультом, не получавшими мелатонина. Показано, что при назначении 3 мг мелатонина на ночь в течение 10 дней больным в остром и остром периоде инсульта отмечаются не только улучшение субъективного качества сна, но и улучшение его объективных характеристик (уменьшение длительности засыпания, продолжительности I фазы сна, увеличение более глубоких фаз сна на полисомнографии). У пациентов, получавших мелатонин, также отмечалось в дальнейшем более быстрое постинсультное восстановление когнитивных функций, что, видимо, отражает его нейропротективное и прокогнитивное действие (Я.И.Левин, 2007; 2008).

На животных показано, что назначение агомелатина при экспериментально вызванном ОНМК значительно уменьшает апоптоз нервных клеток в зоне ишемии, снижает экспрессию проапоптотических белков и повышает экспрессию антиапоптотических белков, уменьшает воспалительную активацию нейроглии в ишемизированной зоне. Кроме того, агомелатин значительно усиливает экспрессию таких важных ферментов антиоксидантной защиты мозга, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, гемоксигеназа. Авторы сделали вывод, что агомелатин может быть эффективным средством уменьшения ишемического повреждения мозга при ОНМК и он действует путем комплексного, на нескольких уровнях, подавления апоптоза нервных клеток (W.Chumboatong и соавт., 2017).

В небольшом открытом исследовании 2011 г. изучалось влияние агомелатина на 10 пациентов с ишемическим инсультом, из них 5 мужчин и 5 женщин. Пяти больным агомелатин назначался с первого дня пребывания в стационаре, а еще 5 – через месяц после развития инсульта. У всех больных на момент назначения агомелатина наблюдались выраженные нарушения сна, постинсультные депрессивные и тревожные нарушения. Всем этим пациентам агомелатин назначался в дозе 25 мг в 20:00. Длительность его применения составляла не менее 28 дней. Уже через 7–10 дней все больные отмечали большее чувство уверенности, более ровное и менее угнетенное настроение, снижение тревожности. Пациенты быстрее засыпали, дольше спали и просыпались более отдохнувшими. Не только сами обследуемые, но и их родственники отмечали несомненное улучшение психоэмоционального состояния и качества сна больных, а также быстрое восстановление когнитивных функций (Я.И.Левин, 2011).

Головные боли

Известно, что как сам мелатонин, так и синтетические мелатонинергические агонисты обладают анальгетическими свойствами. С другой стороны, давно известно, что многие АД также обладают анальгетическими свойствами и для эффективной реализации анальгетического действия АД необходимо одновременное воздействие как на серотонинергическую, так и на норадренергическую нисходящие антиноцицептивные системы. Так, в частности, СИОЗС или СИОЗСН в монотерапии не оказывают надежного анальгетического действия. В то же время сочетание СИОЗС с СИОЗСН дает мощный анальгетический эффект, приближающийся или эквивалентный таковому у АД «двойного действия» (трициклический АД или СИОЗСН) [S.Stahl, 2013].

В свете анальгетического действия мелатонинергических препаратов и АД «двойного действия», а также данных об участии мелатонинергических и моноаминергических систем в патогенезе разных видов головной боли (ГБ) – мигрени и хронических ГБ напряжения (ХГБН) – и о том, что как приступы мигрени, так и приступы ГБН часто провоцируются переутомлением, стрессом, недосыпанием, нарушениями сна, а само заболевание мигренью или ХГБН нередко сопровождается нарушениями сна и циркадных ритмов и сопутствующими депрессивными и тревожными нарушениями – неудивительно, что внимание специалистов, занимающихся лечением ХГБН и мигрени, привлек агомелатин как препарат, являющийся одновременно и мелатонергиком, и АД с двойным механизмом действия, влияющим и на серотонин, и на норадреналин, и специфически нормализующий сон, и циркадные ритмы (M.Peres и соавт., 2004; M.Wilhelmsen и соавт., 2011; R.Fallah и соавт., 2014).

И действительно, агомелатин, как ранее мелатонин, показал свою эффективность в лечении мигрени и ХГБН в нескольких исследованиях (M.Peres и соавт., 2004; M.Wilhelmsen и соавт., 2011; R.Fallah и соавт., 2014). Занимались его изучением в этом контексте и российские исследователи. В 2011 г. группой российских авторов было проведено пилотное исследование эффективности агомелатина в лечении ГБ – мигрени, ХГБН и ГБ смешанного типа – у 20 пациентов. Всем им агомелатин назначался в дозе 25 мг на ночь. При этом были зафиксированы снижение частоты и интенсивности приступов обоих типов ГБ, улучшение ночного сна, уменьшение проявлений коморбидной депрессии и тревожности, улучшение общего качества жизни пациентов (G.Tabeeva и соавт., 2011).

В 2013 г. Гильельмо и соавт. описали 2 клинических случая пациентов с резистентной мигренью, успешно пролеченных агомелатином в дозе 50 мг на ночь. При этом обращает на себя внимание то, что только у одного из 2 пациентов наблюдалась выраженная коморбидная депрессия, т.е. антимигренозный эффект агомелатина проявляется вне зависимости от наличия или отсутствия депрессии (R.Guglielmo и соавт., 2013).

Нейропатические боли

Как уже упоминалось, и сам мелатонин, и синтетические мелатонинергические агонисты обладают анальгетическими свойствами (S.Stahl, 2013). В свете этого неудивительно, что внимание специалистов, занимающихся лечением хронических нейропатических болей, привлек агомелатин, который обладает одновременным влиянием как на обе моноаминергические системы, имеющие отношение к модуляции болевой чувствительности (серотониновую и норадреналиновую), так и на мелатониновую систему, также имеющую к этому непосредственное отношение (S.Stahl, 2013).

В серии клинических случаев показана возможная эффективность агомелатина при нейропатических болях на почве диабетической нейропатии. В дальнейшем в экспе-

риментах на животных показано, что механизм анальгетического действия агомелатина при диабетической нейропатии связан с повышением уровней катехоламинов и серотонина в синапсах центральной нервной системы и усилением нисходящей серотонинергической и норадренергической антиноцицептивной импульсации, причем в норадренергической ее части важно взаимодействие как с α -, так и с β -адренорецепторами (T.Aydin и соавт., 2016).

Кроме собственно анальгетического действия агомелатин благодаря своим мелатонинергическим, нейропротективным и антиоксидантным свойствам тормозит в экспериментах на животных дальнейшее прогрессирование диабетической нейропатии, уменьшает выраженность гипергликемии, улучшает липидный профиль и другие метаболические параметры (T.Aydin и соавт., 2016).

Дементные состояния

Известно, что в патогенезе КН при различных дементных состояниях играют роль нарушения холинергической, дофаминергической и норадренергической нейромедиации. В свете этого делаются попытки лечения дементных состояний препаратами, повышающими уровни именно этих нейромедиаторов в префронтальной коре (например, ингибиторы холинэстеразы, предшественники ацетилхолина, АД с норадренергическими и дофаминергическими свойствами). Безусловно, агомелатин как препарат, обладающий благодаря 5-HT_{2C}-антагонизму косвенными дофаминергическими и норадренергическими свойствами, а также являющийся мелатонинергическим агонистом (мелатонин тоже оказывает прокогнитивное действие), нейропротектором и антиоксидантом, не мог не привлечь внимание специалистов, которые занимаются лечением различных форм деменций (V.Altinyazar, N.Kiylioglu, 2016).

Так, в частности, авторы одного сообщения исходили именно из этих соображений, назначив агомелатин 91-летней женщине с болезнью Альцгеймера, сопутствующей инсомнией и депрессивным состоянием. Лечение агомелатином привело не только к улучшению ночного сна и купированию депрессии, но и к значительному улучшению когнитивного функционирования больной. При этом, несмотря на очень пожилой возраст женщины, препарат переносился хорошо (V.Altinyazar, N.Kiylioglu, 2016).

Другая часто встречающаяся форма деменции – болезнь Паркинсона (БП) – связывается с разрушением дофаминергических нейронов. Поэтому при ней, а также при сопряженных с ней депрессивных расстройствах применяют в первую очередь дофаминергические препараты. Именно не прямое дофаминергическое действие агомелатина послужило для одной из групп авторов основанием для изучения его эффективности при БП. В их исследовании агомелатин назначался пациентам с БП в дозе 25 мг/сут на протяжении 6 мес с целью купирования сопутствующей депрессивной симптоматики. При этом авторы отметили, что параллельно со снижением выраженности депрессии и тревоги по шкале Гамильтона (HAM-A и HAM-D), улучшением ночного сна у пациентов также наблюдались статистически достоверное снижение выраженности экстрапирамидных симптомов, улучшение двигательных функций и способности к самообслуживанию, уменьшение выраженности когнитивной симптоматики ($p < 0,0005$) [A.Avila и соавт., 2015].

При еще одной форме деменции, имеющей генетическую природу, – болезни Хантингтона – в экспериментах на животных показано, что агомелатин благодаря своим антиоксидантным и нейропротективным свойствам способен тормозить прогрессирование болезни, уменьшать выраженность КН, двигательных и депрессивных нарушений (S.Gupta, B.Sharma, 2014).

При дементных состояниях часто наблюдаются апатия, ангедония и абулия, как в рамках нередко сопутствующего дементным состояниям депрессивного синдрома, так и в виде отдельных изолированных симптомов. Возникновение этих симптомов связывают с нарушениями в дофаминергической системе мотивации и вознаграждения. Соответственно, для лечения данных симптомов предлагаются вещества с прямыми или косвенными дофаминергическими свойствами. Агомелатин благодаря своим косвенным дофаминергическим свойствам, обусловленным его 5-HT_{2C}-антагонизмом, а также свойствам нейротрофика, обусловленным мелатонинергической активностью, является очень перспективным кандидатом для лечения апатии, абулии и ангедонии на фоне самых разных патологических состояний, в том числе деменций (J.Thome, P.Foley, 2015).

Одна из групп авторов изучала эффективность агомелатина при апатии и абулии на фоне фронтотемпоральной (лобно-височной) деменции. Известно, что возникновение апатии и абулии при этой форме деменции связано с дисфункцией лобно-подкорковых дофаминергических связей и при этой форме деменции апатия и абулия возникают очень рано и часто являются одними из первых ее симптомов. Между тем агомелатин благодаря свойствам 5-HT_{2C}-антагониста повышает дофаминергический и норадренергический тонус в префронтальной коре, а благодаря мелатонинергическим свойствам тормозит гибель дофаминергических нейронов в ней. В исследовании этих авторов 54 пациента с фронтотемпоральной деменцией были рандомизированы к получению либо агомелатина 50 мг на ночь, либо пролонгированной формы мелатонина 10 мг на ночь в течение 10 нед. Авторы показали, что назначение именно агомелатина, а не мелатонина приводит к значительному снижению выраженности апатии и абулии при фронтотемпоральной деменции (I.Callegari и соавт., 2016).

Нейротропективные и прокогнитивные свойства агомелатина дали основание попытаться применять его и при сосудистой или мультиинфарктной деменции, при которой основной причиной возникновения КН является либо хроническая ишемия головного мозга и его гипоперфузия, либо наличие множества мелких очагов ишемического повреждения (микроинсультов в анамнезе), каждый из которых по отдельности к развитию КН не приводит. В экспериментах на животных было показано, что агомелатин, воздействуя на мелатонинергические рецепторы сосудов, оказывает сосудорасширяющее действие и уменьшает хроническую церебральную ишемию и гипоперфузию. Одновременно с этим он способствует снижению дисфункции холинергической и моноаминергических систем мозга, окислительного стресса и ишемического повреждения тканей. Это дает основания полагать, что агомелатин может быть эффективным при лечении сосудистой или мультиинфарктной деменции. Опубликованные серии клинических случаев также подтверждают это (S.Gurta и соавт., 2015).

Агомелатин является одним из немногих АД, не только не оказывающих негативного воздействия на когнитивные функции у пожилых больных (что свойственно трициклическим АД и даже СИОЗС), но и обладающих выраженными прокогнитивными свойствами. С другой стороны, известно, что старение сопровождается выраженным снижением секреции мелатонина, изменениями фазовой структуры и архитектоники сна и эти изменения, как и любое хроническое недосыпание, могут быть одной из причин КН у пожилых или усугублять КН, вызванные другими причинами. Кроме того, известно, что агомелатин благодаря своим мелатонинергическим свойствам повышает инсулин-чувствительность как периферических тканей, так и

центральной нервной системы и способствует коррекции как метаболических нарушений (гипергликемии и дислипидемии), так и КН, возникающих на фоне СД типа 2 («диабета пожилых») или физиологического возрастного снижения инсулин-чувствительности центральной нервной системы (R.Heun и соавт., 2013).

Фибромиалгия и синдром хронической усталости

Как фибромиалгия (ФМ), так и синдром хронической усталости (СХУ) сопровождаются выраженными иммунологическими нарушениями (вплоть до того, что ряд классификаций относит ФМ и СХУ не к сфере ведения неврологии, а к сфере ведения ревматологии или иммунологии), реактивацией «спящих» вирусов герпес-группы (существует даже вирусная теория происхождения этих заболеваний), повышением уровней воспалительных цитокинов в крови, показателей окислительного стресса, нарушениями в работе стрессовой оси ГН (A.Pernambuco и соавт., 2014).

Предполагается, что значительную роль в патогенезе этих иммунологических нарушений, нарушений в работе оси ГН, повышении уровня окислительного стресса играет снижение при ФМ и СХУ секреции мелатонина, являющегося важным эндогенным антиоксидантом, антистрессовым веществом, тормозящим активность оси ГН, и иммуномодулятором (A.Pernambuco и соавт., 2014). С другой стороны, мелатонин и мелатонинергические агонисты (в том числе агомелатин) давно и успешно используются для уменьшения симптоматики ФМ и СХУ. При этом параллельно с улучшением качества сна отмечаются и уменьшение выраженности сопутствующих тревожных и депрессивных нарушений, и редукция болевого синдрома, и улучшение иммунологических параметров, снижение уровней воспалительных цитокинов и показателей окислительного стресса, нормализация функции оси ГН (S.Hussain и соавт., 2011; V.Srinivasan и соавт., 2012).

В 2013 г. одна группа авторов провела 12-недельное открытое пилотное исследование эффективности и безопасности агомелатина в лечении ФМ. В этом исследовании участвовали 15 женщин с ФМ. Агомелатин назначался в фиксированной дозе 25 мг на ночь на протяжении всего исследования. К сроку 12 нед авторами были зарегистрированы статистически достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома, депрессии и тревоги, улучшение качества сна у всех пациенток (A.Vugno и соавт., 2013).

В последующем в еще одном открытом пилотном проспективном натуралистическом исследовании от 2014 г. участвовали 23 пациента с ФМ и сопутствующей депрессивной и/или тревожной симптоматикой. Всем им был назначен агомелатин в дозе 25 или 50 мг на ночь. Наблюдение велось на протяжении 12 нед. Лечение агомелатином привело к статистически достоверному снижению уровня тревоги и депрессии по шкалам самооценки Бека (Beck Anxiety Inventory – BAI, и Beck Depression Inventory II – BDI-II). Вместе с тем авторы не обнаружили статистически достоверного улучшения качества сна у пациентов с ФМ, возможно, вследствие малого размера выборки (E.Calandre и соавт., 2014).

В патогенезе СХУ, как и в патогенезе ФМ, также играют важную роль изменения в работе моноаминергических и мелатонинергических систем, нарушения циркадных ритмов и цикла «сон–бодрствование», когнитивная и эмоциональная дисфункция, связанная с нарушением функции префронтальной коры и структур лимбической системы. Агомелатин положительно воздействует на все данные явления. На основании этого одна группа авторов предприняла открытое пилотное проспективное исследование эффективности и безопасности агомелатина при лечении СХУ. В нем участвовали 62 пациента с СХУ. Всем им вначале назначался пролонгированный мелатонин в дозе 10 мг

на ночь. Через 12 нед все пациенты были переведены на агомелатин в дозе 50 мг на ночь. Авторы отметили, что перевод с мелатонина на агомелатин привел к значительному снижению уровня субъективно воспринимаемой усталости, уменьшению мышечного болевого синдрома, снижению уровней депрессии и тревоги, как по оцениваемым рейтингом шкалам HAM-D и HAM-A, так и по шкалам самооценки Бека ВАИ и BDI-II, и к объективному улучшению работоспособности и уменьшению мышечного напряжения. Улучшилось также общее качество жизни больных (M.Pardini и соавт., 2014).

Эпилепсия

Эпилепсия часто бывает коморбидной с тревожными и депрессивными расстройствами, а также с другими расстройствами психики, при которых могут быть показаны АД (например, с ОКР или РОКС). Однако применение АД при эпилепсии затруднено тем обстоятельством, что большинство АД либо в той или иной степени снижает судорожный порог и способствует возникновению судорог, либо снижает эффективность противосудорожной терапии. Наиболее опасны в этом отношении трициклические АД (особенно кломипрамин и мапротилин) и бупропион. Однако не лишены этого недостатка и современные СИОЗС и СИОЗСН. Единственными исключениями из общего правила о том, что «АД, как правило, снижают судорожный порог и способствуют учащению судорог», являются тиапетин (Коаксил) и агомелатин (Вальдоксан), обладающие, напротив, противосудорожной активностью. Однако с применением тиапетина имеется ряд проблем, связанных с его потенциальной наркотичностью, недопустимостью в ряде стран (в том числе в РФ) и жестко регулируемым статусом в других. В свете этого неудивительно, что особый интерес специалистов, занимающихся лечением психических расстройств на фоне эпилепсии, вызывает именно агомелатин (J.Tchekalargova и соавт., 2017).

Помимо противосудорожного действия агомелатин обладает также нейропротективным эффектом. Так, в частности, на животных показано, что препарат снижает степень свободнорадикального повреждения нейронов при экспериментально вызванных судорогах. Как противосудорожное, так и нейропротективное действие агомелатина связывают с его мелатонинергическими свойствами. В свете этого агомелатин может иметь терапевтический потенциал не только в лечении эпилепсии, торможении эпилептогенеза, но и в торможении прогрессирования вызываемых эпилепсией КН (J.Tchekalargova и соавт., 2017).

Нарушения мелатонинергической регуляции играют важную роль в патогенезе эпилепсии. В частности, известна провоцирующая роль недосыпания, нарушения циркадных ритмов, смены часовых поясов или депривации сна в возникновении или учащении приступов. С другой стороны, сама эпилепсия часто сопровождается теми или иными нарушениями сна и циркадных ритмов, и важную роль в патогенезе этих нарушений играют именно нарушения секреции мелатонина и активности MT_1 - и MT_2 -рецепторов. Мелатонинергические свойства агомелатина (его агонизм к MT_1 - и MT_2 -рецепторам) и связанная с этим способность восстанавливать циркадные ритмы и нормализовывать сон, безусловно, весьма полезны при эпилепсии, так как, с одной стороны, профилируют обострения эпилепсии, вызванные недосыпанием или нарушением циркадных ритмов, а с другой – способствуют устранению нарушений сна и циркадных ритмов, вызванных самой эпилепсией (P.Vimala и соавт., 2014).

Кроме того, положительное влияние агомелатина на выживаемость нейронов гиппокампа и префронтальной коре, стимуляция им нейрогенеза, антиоксидантные, нейропротективные и противовоспалительные свойства спо-

собствуют его защитному действию при КН, вызванных эпилепсией (P.Vimala и соавт., 2014).

Механизм антидепрессивного действия агомелатина отличается от механизма действия других известных АД и включает в себя одновременно агонизм к MT_1 - и MT_2 -мелатониновым рецепторам и связанные с этим свойства синхронизатора циркадных ритмов, и антагонизм к 5-HT_{2C}-рецепторам. И тот и другой механизмы антидепрессивного действия потенциально являются выгодными при эпилепсии, противосудорожными, в отличие от механизмов действия СИОЗС или других известных АД. Это делает применение при депрессивных и тревожных расстройствах на фоне эпилепсии именно агомелатина особенно показанным (P.Vimala и соавт., 2014).

Кроме того, существуют данные, что сами по себе депрессивные и тревожные расстройства способствуют утяжелению течения эпилепсии, индукции приступов на фоне тревоги и возбуждения или снижению комплаентности больного противосудорожной терапии. Поэтому депрессивные и тревожные расстройства на фоне эпилепсии не должны игнорироваться или недооцениваться и должны своевременно выявляться и лечиться. И предпочтительно при этом применение АД, не только не влияющего негативно на судорожный порог, но даже обладающего противосудорожным действием – агомелатина (P.Vimala и соавт., 2014).

Наркология

Общие положения

Показано, что MT_1 - и MT_2 -мелатонинергические рецепторы помимо прочих физиологических свойств, таких как влияние на циркадные ритмы, сон и бодрствование, уровень тревожности и др., играют роль также и в патогенетических механизмах развития различных видов химических зависимостей. В свете этого делаются попытки применения агомелатина, пролонгированных форм мелатонина и других мелатонинергических агонистов наряду с другими сферами также в лечении химических зависимостей, абстинентных и постабстинентных состояний (J.Liu и соавт., 2016).

Еще в 2008 г. было высказано предположение, что агомелатин благодаря своим мелатонинергическим и серотонинергическим свойствам может снижать патологическое влечение (кравинг, тягу) к алкоголю и другим психоактивным веществам, а благодаря своему непрямоу дофаминергическому действию может быть очень полезен в устранении апатии, абулии и ангедонии, которые бывают особенно выраженными при постабстинентных депрессиях сравнительно с депрессиями другой этиологии. Это делает его потенциально весьма интересным препаратом для лечения разных видов зависимостей от психоактивных веществ (L.San, B.Arranz, 2008; D.de Berardis и соавт., 2013, а; D.de Berardis и соавт., 2013, b).

Кроме того, известно также, что агомелатин не обладает зависимым потенциалом, в отличие от некоторых других прямо или косвенно дофаминергических АД, например бупропиона и венлафаксина, для которых, хотя и весьма редко, но описываются в литературе случаи зависимости от них и злоупотребления ими с превышением доз. А это весьма важное свойство в наркологической практике (M.Fornaro и соавт., 2010; M.di Giannantonio, G.Martinotti, 2012).

Алкогольная зависимость

В 2013 г. коллективом авторов было показано, что агомелатин в повышенных дозах (до 75–100 мг/сут) эффективен для лечения диссомнических нарушений на фоне острой алкогольной абстиненции. В меньших, более традиционных дозах (до 50 мг/сут) он эффективен также для коррекции сохраняющихся диссомнических нарушений в постабстинентном периоде и устранения постабсти-

нентной тревожности и депрессии и смягчения патологического влечения к алкоголю (M.Grosshans и соавт., 2013).

Годом позже этот же авторский коллектив опубликовал наблюдение серии из 9 пациентов с алкогольной зависимостью и выраженными постабстинентными диссомническими, тревожными или депрессивными нарушениями. Всем этим больным агомелатин назначался в дозе до 50 мг/сут. Это привело к значительному улучшению субъективного качества сна по шкале PSQI (Питтсбургская шкала индекса качества сна), снижению показателей тревоги и депрессии по шкалам HAM-A и HAM-D, уменьшению патологической тяги к алкоголю в ходе 6-недельного пробного лечения. Кроме того, авторы отметили, что, несмотря на отдельные сообщения о возможной гепатотоксичности агомелатина у больных алкоголизмом, препарат в их исследовании не вызывал повышения уровней печеночных ферментов на фоне приема. Агомелатин хорошо переносился этими пациентами, отказов от лечения не было (M.Grosshans и соавт., 2014).

Бензодиазепиновая зависимость

Агомелатин может быть эффективен в лечении синдрома отмены бензодиазепинов и бензодиазепиновой зависимости, особенно в тех случаях, когда изначальной причиной назначения бензодиазепинов было наличие депрессии, тревоги или диссомнических нарушений. В 2012 г. было опубликовано сообщение о серии из трех клинических случаев, в которых применение агомелатина привело к снижению патологического влечения к бензодиазепинам и улучшению качества ремиссии у пациентов с бензодиазепиновой зависимостью (H.Müller и соавт., 2012).

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, агомелатин имеет потенциал для широкого использования в психиатрии, неврологии и наркологии за пределами своей традиционной сферы применения, к которой принято относить депрессивные состояния в целом, циркадианные десинхронозы (в частности, синдром позднего засыпания), диссомнические расстройства и хронобиологические нарушения, такие как сезонная депрессия. В частности, агомелатин может быть эффективен в лечении различных тревожных расстройств (ГТР, СТР, ПР, ПТСР), РОКС, в терапии негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики РШС, потенцирование действия клозапина при резистентных его формах, лечении СДВ/СДВГ как у детей и подростков, так и у взрослых, устранении апато-абулии и ангедонии на фоне неврологических заболеваний, профилактике приступов мигрени, облегчении отмены бензодиазепинов и алкоголя и при многих других состояниях.

Литература/References

1. Беккер РА, Быков ЮВ. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы. *Consilium Medicum*. http://con-med.ru/upload/iblock/eaa/psi_akatisia2.pdf / Bekker RA, Bykov Iu.V. Akatizii: klinicheskie analiz patologii s rekomendatsiyami i obzorom literatury. *Consilium Medicum*. http://con-med.ru/upload/iblock/eaa/psi_akatisia2.pdf [in Russian]
2. Беккер РА, Ханнанова АН, Быков ЮВ. Может ли мелатонин эффективно использоваться для коррекции побочных эффектов различных психотропных лекарств и электросудорожной терапии? В мире научных открытий. 2017; 9 (4): 174–204. / Bekker RA, Khamanova AN, Bykov Iu.V. Mozhet li melatonin effektivno ispol'zovat'sia dlia korrektsii pobochnykh effektov razlichnykh psikhotropnykh lekarstv i elektrosudorozhnoi terapii? *V mire nauchnykh otkrytiy*. 2017; 9 (4): 174–204. [in Russian]
3. Левин ЯИ. Мелатонин и неврология. *РМЖ*. 2007; 15 (24): 1851–5. / Levin Ia.I. Melatonin i neurologiia. *RMZh*. 2007; 15 (24): 1851–5. [in Russian]
4. Левин ЯИ. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга. *РМЖ. Неврология и психиатрия*. 2008; 26: 1732–4. / Levin Ia.I. Melatonin i sosudistye zabolovaniia golovnogogo mozga. *RMZh. Neurologiia i psikiatriia*. 2008; 26: 1732–4. [in Russian]
5. Левин ЯИ. Опыт применения агомелатина (вальдоксана) в неврологической практике. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2011; 111 (11): 25–8. / Levin Ia.I. Opyt primeneniia agomelatina (val'doksana) v neurologicheskoi praktike. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2011; 111 (11): 25–8. [in Russian]
6. Abbas S, Chandra PS, Srivastava M. The use of fluoxetine and buspirone for treatment-refractory depersonalization disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (10): 484.
7. Afonso P, Brissos S, Figueira ML, Paiva T. Discrepant nocturnal melatonin levels in monozygotic twins discordant for schizoprenia and its impact on sleep. *Schizophr Res* 2010; 120: 227–8.
8. Altinyazar V, Kiylioglu N. Insomnia and dementia: is agomelatine treatment helpful? Case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6 (4): 263–8.
9. Antoniadis D, Floros GD, Nikolaidis N, Garyfallos G. Response to agomelatine: treatment of an obsessive skin picking episode. *Ann Clin Psychiatry* 2013; 25 (3): 228–9.
10. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M et al. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease: Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35 (6): 719–23.
11. Aydin TH, Can ÖD, Demir Özkay Ü, Turan N. Effect of subacute agomelatine treatment on painful diabetic neuropathy: involvement of catecholaminergic mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol* 2016; 30 (6): 549–67.
12. Bbutada P, Dixit P, Thakur K et al. Effects of agomelatine in a murine model of obsessive-compulsive disorder: interaction with meta-chlorophenylpiperazine, bicuculline, and diazepam. *Kaobsiung J Med Sci* 2013; 29 (7): 362–7.
13. Bout A, Berbili N, Benbrabim M et al. Lamotrigine in the treatment of resistant depersonalization disorder: A case report. *Article in French. Encephale* 2017; pii: S0013-7006 (17)30113-6
14. Bruno A, Micò U, Lorusso S et al. Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: A 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 507–11.
15. Bruno A, Zoccali RA, Abenavoli E et al. Augmentation of clozapine with agomelatine in partial-responder schizoprenia: A 16-week, open-label, uncontrolled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 491–4.
16. Calandre EP, Slim M, Garcia-Leiva JM et al. Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: An uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 67–72.
17. Callegari I, Mattei C, Benassi F et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. *Neurodegener Dis* 2016; 16 (5–6): 352–6.
18. Chernova EV, Kozbeckina OV, Ter-Israelyan AY, Medvedev VE. Agomelatine (valdoxan) in treatment of endogenous depression in day patient department. *Article in Russian. Zh Nevrol Psikiatr Im S.S.Korsakova*. 2016; 116 (10): 43–6.
19. Chumboatong W, Thummayot S, Govitrapong P et al. Neuroprotection of agomelatine against cerebral ischemia/reperfusion injury through an antiapoptotic pathway in rat. *Neurochem Int* 2017; 102: 114–22.
20. Crippa JA, Hallak JE, Zuardi AW et al. Agomelatine in the treatment of social anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1357–8.
21. Da Rocha FF, Correa H. Is circadian rhythm disruption important in obsessive-compulsive disorder (OCD)? A case of successful augmentation with agomelatine for the treatment of OCD. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 139–40.
22. De Berardis D, Acciavatti T, di Iorio G et al. The melatonergic system: Effects on sleep and implications for the treatment of psychiatric disorders. *ChronoPhysiol Ther* 2011; 1: 59–67.
23. De Berardis D, Conti CM, Marini S et al. Is there a role for agomelatine in the treatment of anxiety disorders? A review of published data. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013; 26 (2): 299–304.

24. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (1): 1111–30.
25. De Berardis D, Marini S, Fornaro M et al. The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: Implications for clinical practice. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 12458–83.
26. De Berardis D, Serroni N, Campanella D et al. A case of obsessive-compulsive disorder successfully treated with agomelatine monotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 289–90.
27. De Berardis D, Serroni N, Marini S et al. Agomelatine augmentation of escitalopram therapy in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a case report. *Case Rep Psychiatry* 2012; 2012: 642752.
28. De Berardis D, Serroni N, Marini S et al. Agomelatine for the treatment of posttraumatic stress disorder: A case report. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24: 241–2.
29. De Berardis D, Valchera A, Fornaro M et al. Agomelatine reversal of escitalopram-induced apathy: A case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67: 190–1.
30. Di Giannantonio M, Martinotti G. Anhedonia and major depression: The role of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 505–10.
31. Egorov AY. The use of agomelatine (valdoxan) in gambling therapy: a pilot study. [Article in Russian]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova*. 2015; 115 (9): 28–31.
32. 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.
33. Fallab R, Sboroki FF, Ferdosian F. Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. *Curr Drug Saf* 2014.
34. Foguet Q, Alurez MJ, Castells E, Arrufat F. Methylphenidate in depersonalization disorder: a case report. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39 (1): 75–8.
35. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 287–304.
36. Fornaro M. Agomelatine in the treatment of panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (1): 286–7.
37. Fornaro M. Switching from serotonin reuptake inhibitors to agomelatine in patients with refractory obsessive-compulsive disorder: a 3 month follow-up case series. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10 (1): 5.
38. Grosshans M, Mutschler J, Kiefer F. Treatment of severe sleep disorder related to alcohol-dependence with high-dose agomelatine. A case report. *Psychiatr Danub* 2013; 25: 416–8.
39. Grosshans M, Mutschler J, Luderer M et al. Agomelatine is effective in reducing insomnia in abstinent alcohol-dependent patients. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37: 6–8.
40. Gruca P, Przegalinski E, Mrowiec S et al. Evidence for antidepressant and anxiolytic-like activities of melatonin and agomelatine in animal models. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: S230.
41. Guglielmo R, Martinotti G, di Giannantonio M, Janiri L. A possible new option for migraine management: Agomelatine. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 65–7.
42. Gupta S, Sharma B. Pharmacological benefits of agomelatine and vanillin in experimental model of Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 122: 122–35.
43. Gupta S, Singh P, Sharma BM, Sharma B. Neuroprotective Effects of Agomelatine and Vinpocetine Against Chronic Cerebral Hypoperfusion Induced Vascular Dementia. *Curr Neurovasc Res* 2015; 12 (3): 240–52.
44. Heun R, Abokas A, Boyer P et al. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (6): 587–94.
45. Huijbregts KM, Batelaan NM, Schonenberg J et al. Agomelatine as a novel treatment option in panic disorder, results from an 8-week open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35 (3): 336–8.
46. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res* 2011; 50: 267–71.
47. Karakaş A, Coşkun H, Kaya A et al. The effects of the intramygdalar melatonin injections on the anxiety like behavior and the spatial memory performance in male Wistar rats. *Behav. Brain Res* 2011; 222: 141–50.
48. Koresb O, Kozlowsky N, Kaplan Z et al. The long-term abnormalities in circadian expression of Period 1 and Period 2 genes in response to stress is normalized by agomelatine administered immediately after exposure. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22 (3): 205–21.
49. Lange KW, Lange KM, Hauser J et al. Circadian rhythms in obsessive-compulsive disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 2012; 119 (10): 1077–83.
50. Levitan MN, Papellbaum M, Nardi AE. A review of preliminary observations on agomelatine in the treatment of anxiety disorders. *Exp Clin Psychopharmacol* 2012; 20 (6): 504–9.
51. Levitan MN, Papellbaum M, Nardi AE. Profile of agomelatine and its potential in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1149–55.
52. Levitan MN, Papellbaum M, Soares G et al. Agomelatine in Panic Disorder: A 6-Week Follow-Up Case Series. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36 (4): 395–6.
53. Li X, Borjigin J, Snyder SH. Molecular rhythms in the pineal gland. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 648–51.
54. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ et al. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016; 56: 361–83.
55. Martinotti G, di Iorio G, Marini S et al. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: A review. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: 347–56.
56. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: Role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology* 2005; 177: 448–58.
57. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 954–64.
58. Monti JM, BaHammam AS, Pandi-Perumal SR et al. Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 43: 209–16.
59. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P. Diazepam discontinuation through agomelatine in schizophrenia with insomnia and depression. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 739–41.
60. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P. Role of melatonin in schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 9037–50.
61. Müller H, Seifert F, Maler JM et al. Agomelatine reduces craving in benzodiazepine addicts: a follow-up examination of three patients. *Singapore Med J* 2012; 53 (11): e228–30.
62. Mutschler J, Rüsch N, Schönfelder H et al. Agomelatine for Depression in Schizophrenia: A Case-Series. *Psychopharmacol Bull* 2012; 45 (1): 35–43.
63. Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: A double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2000; 91: 473–9.
64. Niederbofer H. Agomelatine treatment with adolescents with ADHD. *J Atten Disord* 2012; 16 (6): 530–2.
65. Palacios JM, Pazos A, Hoyer D. A short history of the 5-HT_{2C} receptor: from the choroid plexus to depression, obesity and addiction treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234 (9–10): 1395–418.
66. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V et al. Melatonin: nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006; 273: 2813–38.
67. Pardini M, Cordano C, Benassi F et al. Agomelatine but not melatonin improves fatigue perception: a longitudinal proof-of-concept study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24 (6): 939–44.
68. Park HJ, Park JK, Kim SK et al. Association of polymorphism in the promoter of the melatonin receptor 1A gene with schizophrenia and with insomnia symptoms in schizophrenia patients. *J Mol Neurosci* 2011; 45: 304–8.
69. Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F et al. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology* 2004; 63: 757.
70. Perna G, Alciati A, Riva A et al. Long-Term Pharmacological Treatments of Anxiety Disorders: An Updated Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18 (3): 23.

71. Pernambuco AP, Schetino LP, Viana RS et al. The involvement of melatonin in the clinical status of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2014 in press.
72. Perugi G, Quaranta G, Bucci N. The use of agomelatine in OCD: effects on the motivational aspects and dysregulated circadian rhythms. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24 (5): 705–13.
73. 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.
74. Sachdev P. Citalopram-Clonazepam combination for primary depersonalization disorder: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36 (3): 424–5.
75. Salardini E, Zeinoddini A, Kobi A et al. Agomelatine as a Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; 26 (6): 513–9.
76. San L, Arranz B. Agomelatine: A novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 396–402.
77. Scarella TM, Franzen JR. Case report: Improvement in dissociative symptoms with mixed amphetamine salts. *J Trauma Dissociation* 2017; 18 (5): 649–62.
78. Sierra M. Depersonalization disorder: pharmacological approaches. *Expert Rev Neurother* 2008; 8 (1): 19–26.
79. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. Cambridge University Press. 1st Ed 2012.
80. Signorelli MS, Concerto C, Battaglia E et al. Venlafaxine augmentation with agomelatine in a patient with obsessive-compulsive disorder and suicidal behaviors. *SAGE Open Med Case Rep* 2014; 2: 2050313X14561778.
81. Srinivasan V, Lauterbach EC, Ho KY et al. Melatonin in antinociception: Its therapeutic applications. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10: 167–78.
82. Stein DJ, Abokas A, Albarran C et al. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1002–8.
83. Stein DJ, Abokas A, Jarema M et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27 (5): 526–37.
84. Stein DJ, Abokas A, Márquez MS et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: An active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 362–8.
85. Stein DJ, Abokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 561–6.
86. Tabeeva GR, Sergeev AV, Gromova SA. Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT₁- and MT₂ agonist and 5-HT_{2C} receptor antagonist agomelatine (valdoxan) *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S.Korsakova*. 2011; 111: 32–6.
87. Tcbekalarova J, Atanasova D, Nenchovska Z et al. Agomelatine protects against neuronal damage without preventing epileptogenesis in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2017; 104: 1–14.
88. Thome J, Foley P. Agomelatine: an agent against anhedonia and abulia? *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122 (Suppl. 1): S3–7.
89. Tzavellas E, Karaiskos D, Ilias I et al. Agomelatine augmentation in obsessive compulsive disorder: a preliminary report. *Psychiatriki* 2014; 25 (3): 179–84.
90. Vimala PV, Bbutada PS, Patel FR. Therapeutic potential of agomelatine in epilepsy and epileptic complications. *Med Hypotheses* 2014; 82 (1): 105–10.
91. Waldinger MD. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handb Clin Neurol* 2015; 130: 469–89.
92. Wilhelmssen M, Amirian I, Reiter RJ et al. Analgesic effects of melatonin: A review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res* 2011; 51: 270–7.
93. Zapp AA, Fischer EC, Deuschle M. The effect of agomelatine and melatonin on sleep-related eating: a case report. *J Med Case Rep* 2017; 11 (1): 275.

Сведения об авторах

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

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

Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: синдромы, формирующиеся за счет психопатологических проявлений неаффективного регистра. Часть IV

Е.Ю.Антохин^{✉1}, В.Г.Будза¹, Е.М.Крюкова², Р.И.Палаева¹

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

Заключительная часть исследования феноменологии диссоциированной постприступной депрессии (ДПД) при первом эпизоде шизофрении посвящена синдромам, формирующимся за счет психопатологических проявлений неаффективного регистра: обсессивно-руминативный, агорафобоподобный, паранойяльно-символический. Третья разновидность вариантов ДПД развивалась в период стабилизации процесса на позднем этапе ремиссии шизофрении, развитие депрессивных синдромов более тесно связано с резидуальными псевдопсихопатическими/неврозоподобными состояниями. Уровень расстройств третьей разновидности ДПД достигал субпсихотического либо невротического. Представлены клинические иллюстрации обозначенных вариантов депрессивного синдрома с подходами дифференциального диагноза и комплексной терапии.

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

Для цитирования: Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Палаева Р.И. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: синдромы, формирующиеся за счет психопатологических проявлений неаффективного регистра. Часть IV. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (3–4): 19–25.

Psychopathology of depressions at the post-phase stage of the first episode of schizophrenia: syndromes forming for the account of psychopathological manifestations of the non-affective register. Part IV

E.Yu.Antokhin^{✉1}, V.G.Budza¹, E.M.Kryukova², R.I.Palaeva¹

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 final part of the study of the phenomenology of dissociated post-attack depression (DPAD) in the first episode of schizophrenia is devoted to syndromes formed due to psychopathological manifestations of the non-affective register: obsessive-ruminant, agoraphobic, paranoia-symbolic. The third variety of variants of DPAD developed during the stabilization of the process at a late stage of the remission of schizophrenia, the development of depressive syndromes is more closely associated with residual pseudopsychopathic/neurosis-like conditions. The level of disorders of the third variety of DPAD was subpsychotic or neurotic. Clinical illustrations of indicated variants of depressive syndrome with approaches of differential diagnosis and complex therapy are presented.

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

For citation: Antokhin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E.M., Palaeva R.I. Psychopathology of depressions at the post-phase stage of the first episode of schizophrenia: syndromes forming for the account of psychopathological manifestations of the non-affective register. Part IV. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (3–4): 19–25.

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.

ДПД, формирующиеся за счет психопатологии неаффективного регистра (третья разновидность ДПД), также как и ДПД второй разновидности, развивались в период стабилизации процесса на позднем этапе ремиссии шизофрении и были более тесно связаны, чем предыдущие два варианта ДПД, с резидуальными псевдопсихопатическими/неврозоподобными состояниями. Так же как и при ДПД с негативной аффективностью, уровень расстройств третьей разновидности ДПД достигал субпсихотического либо невротического.

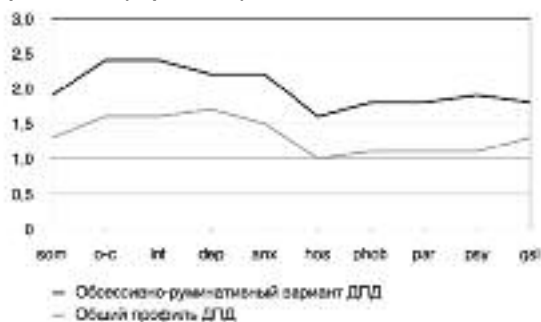
Из 245 пациентов с ДПД данная ее разновидность установлена у 59 (24,1%) человек (см. таблицу), в их числе 20 мужчин и 39 женщин.

Обсессивно-руминативный вариант ДПД

В этой группе ДПД ведущим синдромом, выявленным у 25 пациентов (6 мужчин и 19 женщин), являлся обсессив-

Клинические разновидности ДПД у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом			
Синдром	Абсолютное число больных	Соотношение по полу	
		мужчины	женщины
Синдромы, формирующиеся за счет психопатологических проявлений неаффективного регистра			
Обсессивно-руминативный	25	6	19
Агорафобоподобный	18	7	11
Паранойяльно-символический	16	7	9
Всего	59	20	39

Рис. 1. Особенности синдромального профиля руминативно-обсессивного варианта ДПД по данным формализованной оценки SCL-90R (черный цвет) в сравнении с общим профилем ДПД (серый цвет).



Примечание. Здесь и далее в рис. 2, 3: som – соматизация, o-c – обсессивность-компульсивность, int – межличностная чувствительность, деп – депрессия, anx – тревожность, hos – враждебность, phob – фобическая тревожность, par – паранойяльные симптомы, psy – психотизм, gsi – индекс выраженности симптомов.

но-руминативный (руминации – неподконтрольные сознанию, субъективно тягостные, повторяющиеся опасения, сомнения, представления и воспоминания; облигатными признаками руминаций являются произвольность возникновения и конгруэнтность доминирующему аффекту) [4]. В синдромальном профиле можно отметить два ведущих «плата»:

а) аффективного регистра – сочетание депрессии и тревоги;

б) обсессивности и межличностной чувствительности (рис. 1).

В случае развития данного варианта ДПД преморбидная личность всех больных сочетала в себе, помимо сензитивно-шизоидных черт, и черты ананкастной личности. Навязчивые сомнения и неуверенность с одной стороны, характеризующие личность этих пациентов на протяжении пубертата до момента болезни, сочетались с педантизмом, склонностью к сверхценным моральным образованиям, проявляющимся либо религиозностью, либо жесткими, ригидными концепциями во взглядах о «правильности» мироустройства только благодаря соблюдению морально-этических норм и неприятием их нарушающих новых веяний.

Перенесенный приступ чаще всего заострял указанные черты личности и приносил большую интровертированность ее направленности. Практически у всех пациентов в структуре психотического приступа присутствовали депрессивные переживания, нередко выраженной тяжести с суицидальными намерениями и/или попытками. В то же время в силу изначальной узости социальных контактов с ведением довольно предсказуемого образа жизни, в котором «расписаны» все основные его составляющие, выход из приступа приводил к довольно полноценной ремиссии. Развитие постшизофренической депрессии происходило в среднем через 2 года после приступа и в большинстве своем этому способствовали психосоциальные триггеры морального и/или этического содержания: смерть близких, особенно родителей, внезапное изменение жизнен-

ного стереотипа в своей семье, например, развод либо измена супруга. Клиническая картина ДПД обладала признаками психогенной депрессии – имелись непосредственная временная связь со значимой ситуацией, звучание ее в переживаниях и динамике аффекта. В то же время обсессии и руминации, которые являлись главной клинической характеристикой депрессии, часто носили отвлеченный от ситуации и даже нелепый характер. Одну из пациенток наиболее тяготили стереотипно повторяющиеся навязчивые мысли о прошлых проступках, которые возникали именно в момент депрессии. Например, пациентка сообщила, что ежедневно ближе к вечеру, наблюдая за заходом солнца, постоянно представляла себя идущей на первую дискотеку в сопровождении парня, к которому впервые возникло чувство любви. Поскольку эта связь не одобрялась отцом, вслед за этим представлением возникали угнетающие пациентку мысли виновности и греховности, несмотря на то, что каких-либо явных нарушений моральных запретов в тот период она не допускала.

У мужчин в основном обсессивно-руминативный вариант ДПД также возникал в течение 1,5–2 лет после психотического приступа, но в отличие от женщин в клинике преобладали проявления «навязчивого» мудрствования, напоминающие «метафизическую» интоксикацию, порою болезненно воспринимаемую самим пациентом. «Мысли лезут бесполезные о смысле жизни, о прошлом и будущем, о миропорядке и неправильном устройстве быта. Их невозможно остановить, но я от них устаю так сильно, что начинается гул в голове, и из-за этого появляется раздражение и чувство безысходности...», – такую запись сделал пациент в дневнике с размышлениями о смысле жизни, в первые дни обострения состояния помогающем снизить интенсивность обсессий.

Приводим историю болезни пациентки с обсессивно-руминативным типом ДПД.

Больная, 37 лет

Анамнез

Наследственность психопатологически не отягощена. Родилась в сельской местности, в Оренбургской области. Отец по характеру был общительный, но все «принимал близко к сердцу», умер в возрасте 56 лет скоропостижно от инфаркта. Матери 62 года, проживает одна, по характеру несколько замкнутая, «домоседка». Обследуемая младшая из двух детей, старший брат проживает с семьей в Израиле. Отношения с ним несколько натянутые, так как часто обижал в детстве, общение с ним кратковременное и формальное. Развитие в раннем детстве без особенностей. Воспитывалась в строгости, особенно отцом и бабушкой со стороны матери, которая была религиозная, пыталась привить христианскую веру пациентке в раннем детстве (до 6 лет – помнит, как с ней молилась Богу). В школу пошла с 7 лет. Училась удовлетворительно, точные науки давались с трудом. По характеру была малообщительная, тихая, нерешительная, ранимая, избегала конфликтов, однако при невозможности этого могла постоять за себя. Закончила 11 классов, затем по настоянию матери училась 1 год в Оренбургском училище связи. Жила в Оренбурге на квартире у родственницы, с учебой справлялась, проблем в адаптации к городской жизни не было. Закончив училище, вернулась в село, работала на почте оператором. В 1995 г. вышла замуж. От брака

четверо детей: 1997, 2000, 2001, 2004 г. р. Все роды путем кесарева сечения. Первые двое родов под общим наркозом, последние под местной анестезией. В настоящее время не работает, ведет домашнее хозяйство. Какими-либо тяжелыми хроническими заболеваниями не страдает.

Впервые отмечала изменение настроения перед четвертыми родами весной 2004 г., когда узнала об очередном кесаревом сечении. В это время была тревожна, плохо спала ночью, постоянно думала об осложнениях, так как якобы слышала, что может «развалиться» matka. Именно с этого времени стала часто задумываться о Боге, начала посещать службы в местной баптистской церкви, читать Библию. Во время кесарева сечения и родов было проведено удаление матки. Врач сообщил, что якобы ей повезло со своевременным оперативным вмешательством, так как matka была очень напряжена и могла в любой момент разорваться. Сразу же поняла, что ей «помог Бог». После родов стала регулярно посещать церковные службы, соблюдать религиозные обряды, изучать Библию. В частности, считая, что телевидение ведет к «растлению», настояла на удалении его из дома. Пыталась вовлечь в веру мужа, который хотя и разделял ее убеждения, но церковь не посещал и не препятствовал ее служению. В течение последних 8 лет изменился по характеру: стала более замкнутой, вся жизнь полностью сконцентрировалась на воспитании детей и домашнем хозяйстве, оставила работу. Последние 2 года постоянно носит платок, так как прочитала в Библии, что замужняя женщина должна ходить с «покрытой головой». С конца июля 2012 г. появилось постоянное чувство вины, просила прощения у близких по малейшему с ее точки зрения проступку («Хочу отвлечь мужа от дел, что-то спросить и чувствую вину» и т.п.). В течение 1 мес отмечала нарастание слабости, потерю энергии, стала замечать «путаницу» мыслей в голове. С начала сентября появился периодически возникающий в голове «мужской голос», который сначала осуждал ее, а затем стал часто повторять одну и ту же фразу: «Сойдешь с ума». Рассказала об этом мужу, вместе с ним обратилась к местному священнику, который назначил травяные отвары, покаяние и соблюдение поста. Думала о том, что голос принадлежит дьяволу и что Бог наказывает ее за прегрешения, совершенные ранее: например, вспомнила, что в Оренбурге во время учебы ходила на дискотеку и однажды целовалась с малознакомым юношей. Продолжала поститься и читать молитвы, «голос дьявола» присутствовал постоянно. С 19 сентября 2012 г. якобы утратила контроль над своим телом и «поняла, что дьявол полностью овладел телом». В ночной рубашке металась по комнате и билась головой о стену (долгое время, со слов мужа, были «синяки под глазами»), затем испытывала эйфорию, пела песни и смеялась, пританцовывая, выкрикивала: «Бог со мной, я раба Божья». Муж и его брат в течение 1 сут удерживали ее, привязав к кровати. Вечер и ночь помнила плохо, сообщала о том, что были какие-то «сны наяву»: была в комнате и в то же время летала в раю, видела в голове ангелов, которые несли ее на руках, красивые пейзажи, плакала и смеялась. Со слов мужа, состояние с возбуждением длилось около 1 сут. Затем стала спокойной, большую часть времени проводила в постели, испытывала слабость и безразличие к происходящему вокруг. Через 1 нед начала выходить из комнаты, просила прощения за грехи. Все это время беседовала со священником, который ее навещал ежедневно. В течение последующих 3 мес была пассивной, сохранялись чувство вины, сниженный аппетит, похудела на 10 кг; при этом нарушений сна не отмечалось. К врачам муж не обращался, так как решили на семейном совете, что «болезнь отступила». Состояния возбуждения более не повторялись. Голос стал менее активным, при этом уже думала, что это не голос дьявола, а «голос совести», который ей помогает. В феврале 2013 г. стала несколько активнее, несмотря на сохраняющееся чувство вины, охотно выполняла работу по хозяйству, продолжала посещать церковные службы. В марте 2013 г. перенесла пневмонию с высокой температурой, лечилась в стационаре. После выписки испытывала слабость, «голос совести» стал активнее, часто «говорила» о прегрешениях и виновности, призывал к покаянию. Несмотря на соблюдение поста и посещение церкви, состояние

ухудшалось. Возобновилось чувство вины, утратила аппетит, потеряла в течение 1 мес около 10 кг массы тела. Перестала с кем-либо общаться. За день до госпитализации ближе к вечеру «увидела, как в небо поднялся белый ангел», решила, что Бог ее окончательно покинул. К утру «голос дьявола» стал интенсивнее, приказал найти веревку и повеситься. Очень испугалась этого, разбудила мужа и рассказала ему о своих переживаниях и голосе дьявола. После обращения к священнику по его совету обратилась к врачу-психиатру. Была госпитализирована в ООКПБ №1.

Психический статус

Сознание ясное, ориентирована полностью. Вначале спокойно беседует, рассказывает несколько обстоятельно о своей жизни. Жалуется на тревогу с постоянно присутствующим чувством вины, ощущениями тяжести за грудиной, бессонницу, сниженный аппетит. Довольно четко говорит о большей выраженности тоски в первой половине дня. Отмечает, что настоящее состояние, по сравнению с осенним, было менее тяжелым: «Тогда вообще еле двигалась». Затем сообщила о постоянном присутствии «голоса дьявола», который накануне «приказал повеситься». Подробно описывает эпизод видения белого ангела: «Его лик не разглядела, видела как бы со спины в белой мантии и с золотыми волосами... Он мне ясно дал понять, что Бог меня покинул, так как махал крыльями, словно отталкивая». Убеждена в своей «греховности», считает, что много согрешила за свою жизнь, но при просьбе рассказать о каком-либо грехе заявляет, что о нем может рассказать только священнику. При этом заявляет, хотя и несколько неуверенно, об улучшении состояния в результате лечения. Мышление несколько замедленного темпа, с легкими затруднениями категоризации, с элементами непоследовательности и паралогичности суждений.

Соматический и неврологический статусы без патологии.

Психологическое исследование выявляет преобладание в клинической картине депрессивных расстройств с паранойальностью. В мыслительной сфере наряду с формально сохранным категориальным уровнем имеет место актуализация слабых ассоциативных связей с элементами разноплановости и рассуждательства. Психические процессы равномерно замедленны. Мнестические показатели снижены вторично за счет нарушения внимания и волевых процессов – целенаправленной деятельности на положительный результат. В системе личности: эмоциональное обеднение с нарастанием интроверсии, ограничительного поведения, личностной дисгармоничности и социальной дезадаптации.

С первых дней госпитализации назначен кветиапин XR в дозе 600 мг. В 1-ю неделю пребывания в отделении большую часть времени проводила в палате, ни с кем не общалась. В контакт с врачом вступала формально, отмечала в своем состоянии «покой». Тем не менее «голос дьявола» присутствовал, хотя и с меньшей интенсивностью, по содержанию носил чаще всего нейтрально комментирующий характер. Часто большая выглядела погруженной в свои переживания, при этом сообщала: «Я многое из своей жизни стала понимать по-другому, все события сложились в последовательную цепь, которая привела меня к вам... Видимо, это мои испытания». К 10-му дню госпитализации доза кветиапина XR возросла до 800 мг/сут, тем не менее, хотя и значительно слабее, но постоянно беспокоил «голос». Отмечала, что он стал менее злым и громким: «Как будто уже не дьявола, а светлых сил», при этом не исключала «маскировку дьявола», чтобы усыпить ее веру в Бога. Несмотря на присутствие «голоса» и сохранной бредовой убежденности в принадлежности его «дьяволу», отмечала исчезновение тяжести за грудиной, появление мыслей о доме, о детях, потребности в общении с близкими. К 3-й неделе терапии кветиапином XR в дозе 800 мг/сут сообщила об исчезновении «голоса», стала более эмоциональной, подчеркивала улучшение настроения. После занятий в психообразовательной группе иногда соглашалась с болезненным происхождением «голоса» и убежденности в своей греховности. Через 1 мес такой терапии находилась 4 дня дома в лечебном отпуске, муж отменил у жены эмоциональную живость, интерес к детям и домашним делам, однако она довольно быстро уставала от общения, часто уединялась в своей

комнате, заявляла о снижении «энергичности». В течение последующего месяца посещала группу тренинга когнитивных и социальных навыков (доза кветиапина XR 600 мг/сут), после чего заявила об улучшении запоминания и более «реальном» осмыслении своего состояния. По личной просьбе повторно прошла психообразовательную группу, в результате чего более критично стала относиться к перенесенным приступам болезни. Была выписана через 2,5 мес стационарного лечения. В дальнейшем в течение 1 года регулярно посещала амбулаторно психиатра, получала поддерживающую терапию кветиапином XR в дозе 600 мг/сут, занималась в поддерживающей группе копинг-ориентированного тренинга, благодаря чему успешно преодолевала возникающие тревожные мысли о будущем, о том, как она будет жить в дальнейшем, что будет с детьми, успокаивала себя тем, что принимает эффективный препарат и наблюдается регулярно врачом.

В течение последующих 10 мес находилась на поддерживающей терапии кветиапином XR в дозе 600 мг/сут, чувствовала себя хорошо. Со слов мужа, стала более активной в бытовых делах и в воспитании детей.

Состояние изменилось через 2 года после выписки. Этому предшествовала неожиданная госпитализация мужа по поводу инфаркта миокарда, которая была довольно продолжительной. В силу невозможности находиться рядом с мужем получала редкую информацию о его состоянии. Первый месяц находилась в тревожном напряжении, не спала ночью, постоянно «гнала» от себя мысли о его смерти. В этот период сама выполняла по дому и хозяйству всю, в том числе «мужскую», тяжелую работу, категорично отказываясь от помощи соседей и близких. Как говорила сама пациентка, «решила, что это испытание Божье и надо все стойко преодолеть». В этот же период самостоятельно снизила дозу кветиапина XR до 300 мг/сут и, кроме того, из-за загруженности работой нередко пропускала прием препарата. После возвращения мужа, несмотря на его относительно благополучное здоровье, стала нарастать склонность к уединению, нередко уходила в сарай, задумывалась об устройстве жизни, о невозможности ее изменения человеком. Постепенно стала малообщительной, угрюмой, ежедневно переписывала какие-либо главы из Евангелия либо делала сумбурные записи с множеством вопросов («Зачем это все?», «Что такое смерть?», «Есть ли ад и рай?»). Нарушился сон, так как навязчивые «рассуждения» мешали засыпать, снизился аппетит, потеряла около 8 кг массы тела. Накануне госпитализации в больницу сама утром настойчиво попросила мужа обратиться к врачу, так как провела бессонную ночь в постоянных мучающих ее размышлениях.

Психический статус

Выглядит подавленной, поза однообразная, мимика застывшая, голос тихий слабомодулированный, речь монотонная. Сообщает о постоянных «мучающих» навязчивых мыслях о «мироустройстве», «невозможности управлять человеком своей жизнью, так как нельзя предвидеть будущее». Нередко называет свои рассуждения богохульными – «негоже противоречить Богу...», в то же время продолжает рассуждать о несправедливом устройстве мира. В переживаниях тема болезни мужа не звучит, хотя формально пациентка проводит временную связь ухудшения состояния с его госпитализацией и выпиской из больницы. Эмоции маловыразительные. От предложенной госпитализации отказалась, обратилась с просьбой о лечении в дневном стационаре. Суицидальные мысли сначала отрицала, но затем сообщила об эпизоде размышления о смысле жизни с возможным уходом по «собственной воле». При этом категорично откомментировала данный эпизод как чуждый ей, поскольку он противоречит ее вере.

В режиме дневного стационара назначен кветиапин XR в дозе 600 мг, результатом чего явилось снижение тревожной напряженности, однако способность к контролю навязчивых мыслей по-прежнему отсутствовала. Был добавлен флувоксамин с повышением дозировки до 200 мг/сут в течение 10 дней. Данная терапия привела к снижению интенсивности навязчивых мыслей, обретенно возможности их контроля либо нейтрального к ним отношения. Через 3 нед терапии отметила существенное облегчение:

«Впервые смогла преодолеть желание делать записи в тетради». Наряду с групповой поведенческой терапией проводилась когнитивная интервенция с обучением техникам преодоления навязчивых мыслей. Несмотря на выполнение заданий в письменной форме, отметила возможность полного контроля над навязчивостями. Выписана в удовлетворительном состоянии с поддерживающей терапией кветиапином XR (600 мг/сут) и флувоксамином (100 мг/сут). Катамнез в течение 1 года – без ухудшения состояния, справлялась с домашним хозяйством. При колебаниях настроения (чаще в осенне-весенний период) в течение 1 мес по назначению врача на фоне дозировки кветиапина XR 400 мг/сут возобновляла прием флувоксамина в дозе 50 мг/сут.

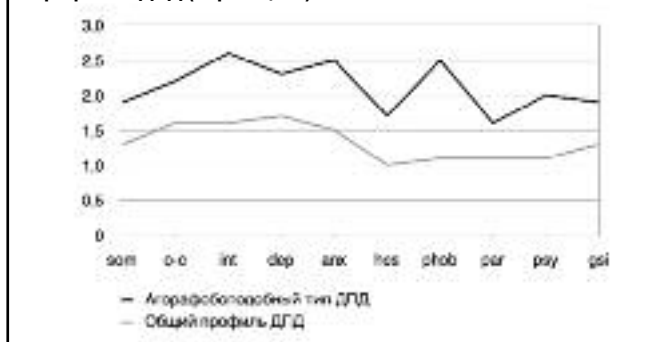
Обсуждение

В приведенном клиническом примере у пациентки с преморбидными сензитивно-пизоидными чертами личности в силу неоднократных как психогенно, так и органически обусловленных воздействий (тяжелые роды, наркоз, оперативные вмешательства и т.п.) и сформированного жизненного уклада (определенная обособленная культура) возникают сверхценные религиозные идеи с соответствующим подкреплением в поведении на протяжении 8 лет до развития первого психотического эпизода болезни. Довольно трудно определить период «зарниц» психоза, но можно отметить, что на допсихотическом этапе имело место нарастание в структуре личности, помимо черт религиозной ригидности, некоторой замкнутости со снижением мотивационно-волевых усилий и все большего сосредоточения на религиозных убеждениях. Указанное нашло четкое отражение в переживаниях и галлюцинаторных проявлениях в дальнейших приступах, в большинстве своем депрессивно-параноидной структуры. Одной из особенностей развития психотической симптоматики является возникновение маниакального синдрома с онейроидным расстройством сознания в период первого психотического эпизода, который купировался без лечения, что в большей степени свидетельствует об аффективно-ONEYРОИДНОМ синдроме, нежели о кататонно-ONEYРОИДНОМ. Еще один факт относительно благоприятного течения данного заболевания с преимущественно депрессивно-бредовой симптоматикой заключается в поиске пациенткой, несмотря на отсутствие критики к болезненности переживаний и при наличии императивных галлюцинаций, поддержки со стороны значимых людей – священника и мужа, что привело к самостоятельному обращению к психиатру. В последующем мы наблюдаем вследствие терапии кветиапином XR и активной психосоциотерапии значительную редукцию сначала аффективно-напряженной составляющей сложного синдрома, а затем и галлюцинаторно-параноидной симптоматики, а также определенный регресс и негативных расстройств с улучшением в эмоциональной сфере и мотивационно-волевых ресурсов личности. Это в конечном итоге способствовало закреплению комплаенса как психофармакотерапии кветиапином XR, так и психосоциотерапии с последующей относительной стабилизацией изначально прогрессивного течения заболевания. После выписки состояние относительно длительное время на фоне приема поддерживающей терапии оставалось довольно стабильным. Ухудшение, как и в первом приступе, происходит на фоне психогении – болезни мужа с его госпитализацией и усилением, помимо психоэмоциональной, и физической нагрузки. Несмотря на относительную психогенность клиники, после нормализации ситуации у пациентки наблюдается вместо постепенного нивелирования аффективных расстройств утяжеление течения депрессии с постепенным развитием клиники постшизофренической депрессии с преобладанием обсессивно-руминативной симптоматики, т.е. обсессивно-руминативной ДПД в рамках обострения основного заболевания – шубообразной шизофрении.

Диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) – шизофрения параноидная; эпизодический тип течения; F20.03; постшизофреническая депрессия.

Диагноз согласно отечественной классификации форм течения шизофрении [5]: шубообразная шизофрения; постшизофреническая депрессия с навязчивостями.

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

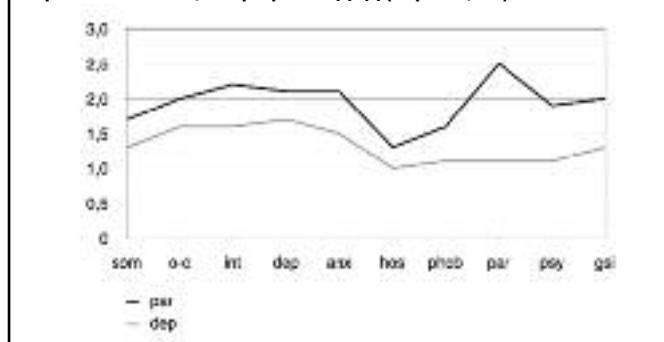


Агорафобоподобный вариант ДПД

Агорафобоподобный вариант ДПД наблюдался нами у 18 пациентов с преобладанием женщин над мужчинами (11 женщин, 7 мужчин). Развитие этого варианта, так же как и предыдущих, происходило в среднем через 1,5–2 года после перенесенного психотического приступа. Началу приступа нередко предшествовал длительный, порой вяло протекающий период невротоподобной симптоматики в сочетании с заметными проявлениями негативных расстройств, прежде всего аутизации с ограничением не только межличностных контактов, но и физического передвижения – так называемого «залегания» в доме. Сам психотический эпизод протекал с недифференцированной психотической симптоматикой, сочетающей как отдельные параноидные и галлюцинаторные включения, так и нестойкие кататонические симптомы, преимущественно субступорозного характера. После выписки в этой группе пациентов наблюдались наиболее выраженные симптомы когнитивного снижения и аутизации с утратой прежних интересов, снижением активности вплоть до передвижения только в пределах квартиры с единичными выходами из дома и прогулкой около подъезда. Развитие агорафобоподобной симптоматики совпадало с невозможностью близких родственников, особенно матери, постоянно находиться с пациентом в квартире. На этом фоне у пациентов развивались атаки, напоминающие вегетативные приступы, но с меньшей их интенсивностью, чем при неврозах, и с нарушением самовосприятия, доходящего на высоте приступа до метаморфозий. Сближало их с невротическими поведением пациентов, которые начинали в момент возникновения приступа активно искать помощи путем постоянных (стереотипных) звонков близким либо друзьям с просьбами «посидеть с ними, чтобы успокоиться». Само ожидание возможного ухода кого-либо из дома с перспективой одинокого нахождения в квартире уже приводило к возникновению приступа. Их повторение приводило к отказам выхода из квартиры даже уже в сопровождении кого-либо. Однако обосновывались отказы не страхом развития приступа и не оказания помощи, а отсутствием желания и мотивации в этом: «Зачем мне выходить на улицу – у меня все есть дома». При этом нередко в жалобах пациентов сохранялась отчетливая подавленность, которую они связывали с ограничениями, вызванными невозможностью свободного передвижения, а также непониманием и/или неверием близких, особенно матери, в тяжесть приступов: «Она меня иногда просто бросает дома, несмотря на то что мне плохо...».

В синдромальном профиле (рис. 2) при агорафобоподобном типе ДПД наряду с выраженностью шкалы депрессии наблюдался «пик» по шкале «фобическая тревога» (напоминаем, что вопросы, входящие в эти шкалы, коррелируют с жалобами, формирующими дефиницию «агорафобия») в сочетании с «пиком» по шкале «межличностная чувствительность».

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



Паранойяльно-символический вариант ДПД

Данный вариант ДПД диагностирован нами у 16 пациентов с практически небольшим различием мужчин (7 человек) и женщин (9 человек). Он развивался у личностей, имеющих в преморбиде черты ригидности, подозрительности. Первый психотический приступ наблюдался в довольно зрелом возрасте (после 35 лет) и протекал преимущественно с паранойяльной симптоматикой. Аффективная составляющая приступа если и носила заметный характер, то главным образом отражала переживания пациентом возможного соматического неблагополучия с тенденциями к бредовой ипохондризацией. Несмотря на купирование активной бредовой продукции и последующую поддерживающую антипсихотическую терапию, у пациентов сохранялись эпизодические сверхценные высказывания о возможной реальности отдельных их убеждений, присутствующих в бредовом приступе. Развитие постприступной депрессии наблюдалось в среднем через 1,5 года после перенесенного психотического эпизода, так же как и при описанных вариантах депрессий с негативной аффективностью и относительной психогенностью ситуаций, связанных чаще с бытовой деятельностью. Большинство пациентов после перенесенного приступа при поддерживающей терапии, чаще всего оланзапином, оставались на относительно хорошем социальном уровне функционирования: они вели мелкий торговый бизнес, оставаясь компаньонами, продолжали выполнение офисной работы, не требующей какой-либо выраженной эмоциональной отдачи.

В синдромальном профиле, по данным шкалы самоотчета SCL-90R выявлен «пик» по шкале «паранойяльность» (рис. 3).

Приводим историю болезни пациентки с паранойяльно-символическим типом ДПД.

Больная Ел-ва, 48 лет

Анамнез

Наследственность психопатологически отягощена шизофренией у старшей сестры, которая в настоящее время находится в психинтернате. Родилась 3-й из 4 детей. Раннее развитие в соответствии с возрастом. В школу пошла с 7 лет, училась хорошо, росла активной, подвижной, занималась спортом. По характеру ответственная, педантичная, тревожная. Закончив 10 классов, работала рабочей на фабрике. Вышла замуж в 18 лет и в 1983 г. родила сына. Работая в детском саду, заочно окончила педучилище и получила специальность воспитателя дошкольного учреждения. В 1990 г. родила дочь; с 1992 г. работает в частной фирме заместителем директора. С 2007 г. в разводе, в настоящее время проживает с дочерью и мамой.

В 1999 г. после гибели сына впервые наблюдались подавленность, бессонница около 6 мес, к врачам не обращалась, самостоятельно принимала валериану. В последующем на фоне ухудшений взаимоотношений с мужем якобы из-за его измен стали возникать «вспышки агрессии», сменяющиеся 2–3-дневными со-

стояниями угнетенности. Летом 2007 г. после ухода мужа из семьи испытывала подавленное настроение, в это время около 1 мес наблюдался неукротимый кашель. Обращалась к терапевту, лечилась по поводу бронхита, но после тщательного обследования диагноз бронхита был снят, была направлена к психотерапевту. Получала лечение amitриптилином до 75 мг/сут, иглорефлексотерапию, состояние улучшилось, однако сохранялось постоянное ощущение слабости, появилось безразличие к происходящему, стала замкнутой, менее активной в работе. Amitриптилин принимала нерегулярно, только при выраженной инсомнии. В августе 2008 г. обратилась за помощью к знахарке. После первого сеанса «заговора» состояние улучшилось, на протяжении 2 дней отмечалось повышение активности в деятельности, но после второго сеанса состояние вновь ухудшилось: появились ощущения постороннего проникновения в голову, стягивания в области лба, снизились настроение, аппетит, возобновилась упорная бессонница, в течение последующего месяца потеряла 5 кг массы тела. Обратилась к священнику, так как решила, что на нее навели «порчу». Во время сеанса «снятия порчи» священником стала чувствовать перемещения «комка, сгустка в голове, выхода энергии в землю». После возвращения в Оренбург по настоянию дочери обратилась к психотерапевту и была направлена в отделение психиатрической больницы.

Психический статус

В кабинет вошла с некоторой настороженностью, сразу же задала вопрос по поводу стажа врача, его квалификации, при этом заметила, что «сумасшедшей» себя не считает и пришла по настоянию дочери. Тем не менее спокойно дала согласие на лечение. Жалоб активно не предъявляет, отмечает постоянное присутствие в голове сгустка «чужеродной энергии», «нечисти», которое связывает с наведением порчи. Также отмечает снижение настроения, больше в утренние часы с чувством жжения в области груди, упорную бессонницу, периодическое мелькание точек перед глазами, которое связывает с выходом частиц «сгустка нечисти». Предъявляет жалобы на «стягивание» в руках, ногах, перемещение его по телу. Считает это проявлением «порчи», которую якобы навели завистники. Довольно подробно пытается доказать это обстоятельство, которое подтвердилось якобы чувством воздействия со стороны окружающих: «Глазами вытягивают из меня жизненную энергию». Показывает снимки томографического исследования, на которых, по ее мнению, «четко вырисован облик дьявола», который вселился в нее. Заметны монотонность эмоциональных реакций, бедность мимики. Мышление в замедленном темпе, с признаками легкой инертности, фиксации на второстепенных деталях. Несмотря на формальную констатацию своего психического здоровья, соглашается на лечение в психиатрическом стационаре: «Может, вы порчу снимете».

Обследование: соматоневрологически без патологии.

В результате лечения рисперидоном до 6 мг/сут, венлафаксином до 187,5 мг/сут, группового когнитивно-поведенческого тренинга, индивидуальной когнитивной психотерапии нормализовалось настроение, восстановились сон, аппетит, активность, дезактуализировались бредовые идеи. Была выписана через 2 мес терапии.

После выписки около 6 мес принимала рисперидон в дозе 3 мг/сут, вернулась к работе в частной фирме, с работой справлялась, психиатром не наблюдалась. Затем вновь стало «стягивать и жечь» внизу живота. При самостоятельном осмотре этой области определила усиление сосудистого рисунка, который «был похож на голову черта с рогами». Вновь возникли мысли о вселении в нее «нечистой силы». После беседы с прихожанкой в церкви узнала о некоем старце в Саратовской области, который занимается «изгнанием бесов», поехала к нему. Накануне встречи с ним практически не спала, отмечала беспокойство, которое всю ночь сопровождалось ощущениями «передвижения чего-то» в животе. Решила, что это «нечистая сила мечется в ожидании своего изгнания». С большой надеждой пошла к «старцу». Во время сеанса присутствовали, со слов пациентки, «очень много людей», она пробралась ближе к выходу из «какой-то кельи» и увидела немощного пожилого мужчину с бородой в окружении

женщин в черных платьях, который держал в руках палку и «тыкал ей в сторону людей», произнося молитвы. После того как палка повернулась в ее сторону, пациентка ощутила слабость во всем теле – «как будто всю энергию выкачали». Вечером после встречи со старцем «без сил» лежала в гостинице. На обратном пути «была в забытьи», плохо помнила, как приехала в Оренбург, домой. В течение последующих 10 дней большую часть времени лежала в постели, ничего не ела, соблюдая рекомендацию «строжайшего поста». Сохранялись ощущения «вытягивания энергии из области пупка». Продолжала читать церковную литературу, в которой стала замечать «особые символы»: «Ряд цифр из молитвенника складывался в число дьявола – 666», что «подтверждало» ее веру в одержимость. Стала отмечать подавленность и безысходность, решила, что «изгнание» было недостаточным. Продолжала ежедневно молиться по 10–12 ч, при этом отсутствовал аппетит, заставляла себя пить только «святую» воду и «перекусывать коркой хлеба». По настоянию дочери обратилась к психиатру.

Психический статус

Сидит молча в согбенной позе, в руках держит молитвенник, на голове повязан черный платок. В беседу вступает неохотно, сразу же предупреждает, что пришла по просьбе дочери и ей психиатр не нужен. Соглашается с тем, что в настоящий момент «сильно изхудала» (потеряла около 10 кг массы тела). Отмечает плохое настроение, которое связывает с присутствием «нечисти в теле». Сообщает, что ежедневная молитва ослабляет «передвижение нечисти» в теле. Кроме того, за последние 5 дней в цифрах молитвенника якобы все чаще появляется «число надежды – 3», что свидетельствует о поддержке ее со стороны Святой Троицы. Соглашается на лечение в режиме дневного стационара. Назначен оланзапин в дозе 10 мг/сут. Спусти 3 нед появился аппетит, набрала 4 кг, улучшилось настроение, меньше времени стала проводить за молитвой, стала интересоваться повседневными делами и своей внешностью – сняла платок, стала надевать любимые платья, однако переубеждению в болезненном происхождении ее страдания не поддавалась, улучшение связывала «с изгнанием беса старцем», строгим постом и молитвами.

Обсуждение

Клиническая картина представлена тревожно-депрессивным атипичным синдромом, развившимся по данным анамнеза повторно, но в отличие от предыдущих эпизодов возникших вне какой-либо внешней вредности, в том числе психогении. Атипичизм симптоматики проявился сенестопатиями и развитием паранойяльного синдрома с относительно систематизированным бредом воздействия. Данное состояние имеет эндогенную природу и в силу суточной, сезонной динамики, а также витальных нарушений. В структуре сформированного паранойяльного синдрома постепенно возникают депрессивные симптомы, относительно конгруэнтные аффекту, которые сопровождаются витальными нарушениями, частично связанными и с бредовым поведением (соблюдение строгой диеты для изгнания «нечистой силы»). Сенестопатии, близкие по проявлениям в ряде случаев к псевдогаллюцинациям, не были стойкими, довольно быстро дезактуализировались с помощью фармакотерапии, к которой систематизированные бредовые идеи с символическим мышлением оказались более устойчивыми и не дезактуализировались даже при улучшении поведенческого и эмоционального статусов. В данном случае идеи о «нечистой силе», являясь культуральным убеждением личности, имеют изначально сверхценный характер, поддерживая резидуальную бредовую симптоматику. В психологическом исследовании и в психическом статусе присутствуют диссоциативные нарушения мышления, а также признаки эмоционально-волевого снижения, что свидетельствует в пользу шизофренического процесса, который может подтверждаться и наследственной отягощенностью шизофренией.

Диагноз по МКБ-10 – шизофрения параноидная; эпизодический ремиттирующий тип течения; постшизофреническая депрессия.

Диагноз согласно отечественной классификации форм течения шизофрении [5]: рекуррентная шизофрения; паранойяльный синдром с депрессивно-сенестопатической симптоматикой.

Таким образом, приведенная систематика депрессии, развивающейся на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении, позволила выделить нам атипизм депрессивного синдрома с общими чертами диссоциативных проявлений – ДПД. Определены следующие разновидности ДПД:

- **с признаками позитивной аффективности** – тревожный, сензитивно-психастенический, деперсонализационно-ипохондрический, тоскливо-анергический варианты, которые преимущественно развиваются непосредственно после психотического приступа – постпсихотические депрессии;
- **с признаками негативной аффективности** – ангедонический, дистимно-апатический, дисфорический варианты и **формирующиеся за счет психопатологических проявлений неаффективного регистра** – обсессивно-руминативный, агорафобоподобный, паранойяльно-символический, которые развиваются преимущественно на этапе ремиссии шизофренического процесса – постшизофренические депрессии. В подавляющем большинстве случаев у больных с постприступными, постшизофреническими депрессиями в преморбиде наблюдались черты личности, предрасполагающие к депрессивным переживаниям. Психические расстройства дебютировали депрессивным расстройством, и на манифестном этапе также диагностировалась аффективная составляющая сложных синдромов.

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 ООКЛБ №1

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

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; с. 69–72. / Antokhin E.Yu., Budza V.G. Tipologiya postpristupnykh depressii pri pervom epizode shizofrenii. Dushevnoe zdorove 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; s. 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 schizofrenia (review – part 2): typology and within of post-schizofrenic depression. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2014; 16 (2): 47–53. [in Russian]
3. Смуглевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. / Smulevich A.B. Depressii pri somaticheskikh i psikhicheskikh zabolevaniiax. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2003. [in Russian]
4. Крюков В.И. Психопатологические особенности и диагностическое значение феномена руминаций. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (5–6): 9–12. / Krylov V.I. Psychopathological features and diagnostic value of the phenomenon of ruminations. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2015; 17 (5–6): 9–12. [in Russian]
5. Туганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. и др. Руководство по психиатрии. В 2 т. Т. 1. М.: Медицина, 1999. / Tiganov A.S., Snezhnevskii A.V., Orlovskaya D.D. i dr. Rukovodstvo po psikiatrii. V 2 t. T. 1. M.: Meditsina, 1999. [in Russian]

Алимемазин в психиатрии и психосоматике

В.Э.Медведев[✉]

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, корп. 1

✉medvedev_ve@pfur.ru

В современной клинической практике наличие у психотропного препарата широкого спектра клинических эффектов и благоприятного профиля переносимости становится существенным аргументом для оптимального выбора. Механизм фармакологического действия алимемазина обуславливает широкий спектр клинических свойств препарата: седативный, гипнотический, анксиолитический, вегетостабилизирующий, антипсихотический. Препарат характеризуется широким терапевтическим диапазоном и благоприятным профилем безопасности и переносимости, с чем связано его активное использование в педиатрической и геронтологической практике, при лечении в амбулаторных условиях, а также в общей медицине у соматически отягощенных пациентов.

Ключевые слова: алимемазин (Тералиджен), психиатрия, общая медицина.

Для цитирования: Медведев В.Э. Алимемазин в психиатрии и психосоматике. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (3–4): 26–33.

Alimemazine in psychiatry and psychosomatic

V.E.Medvedev[✉]

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 8, korp. 1

✉medvedev_ve@pfur.ru

In modern clinical practice, the presence in a psychotropic drug of a wide range of clinical effects and a favorable profile of tolerance becomes an important argument for optimal choice. The mechanism of pharmacological action of alimemazine determines a wide range of clinical properties of the drug: sedative, hypnotic, anxiolytic, vegetostabilizing, antipsychotic. The drug is characterized by a wide therapeutic range and a favorable profile of safety and tolerability, which is associated with its active use in pediatric and gerontological practice, in outpatient treatment, as well as in general medicine in somatically burdened patients.

Key words: alimemazine (Teraligen), psychiatry, general medicine.

For citation: Medvedev V.E. Alimemazine in psychiatry and psychosomatic. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (3–4): 26–33.

Наличие в клинической картине психических расстройств гетерогенных симптомокомплексов (аффективных, тревожных, обсессивно-компульсивных, соматоформных, когнитивных, аддиктивных, психотических) зачастую ставит практикующего врача-психиатра перед выбором между полипрагмазией с риском развития нежелательных явлений (НЯ) и межлекарственных взаимодействий или пошаговым, но более длительным лечением с последовательным купированием психопатологической симптоматики. В этих условиях наличие у психотропного препарата широкого спектра клинических эффектов и благоприятного профиля переносимости становится существенным аргументом для оптимального выбора [1].

Одним из антипсихотиков, удовлетворяющим этим требованиям, является алимемазин (Тералиджен, тримепразин).

Фармакологические свойства

После приема внутрь алимемазин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме наблюдается через 1–2 ч. Связывание с белками плазмы составляет 20–30%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 3,5–4 ч. В печени окисляется с образованием сульфоксида. Выводится в основном с мочой (в течение 2 сут экскретируется около 70–80%).

Эффект развивается через 15–20 мин после введения и продолжается 6–8 ч.

Механизмы действия

Алимемазин относится к числу производных фенотиазина – 10-(3-диметиламино-2-метилпропил)-фенотиазина гидротартрат – и характеризуется широким спектром фармакологического воздействия, модулирующим влиянием на центральные и периферические рецепторы.

Антагонизм к D_2 -рецепторам мезолимбической и мезокортикальной систем обуславливает умеренное антипсихотическое действие препарата [2]. Также установле-

но антагонистическое влияние алимемазина на D_2 -дофаминовые рецепторы триггерной зоны рвотного и кашлевого центра ствола головного мозга [2], H_1 -гистаминовых рецепторов в центральной и периферической нервной системе [3–5], α -адренорецепторы ретикулярной формации ствола головного мозга, голубого пятна и его связей с миндалевидным телом [6], периферических α -адрено- и М-холинорецепторов [2]. Кроме того, трициклическая структура алимемазина, по мнению J.Vega и соавт. (2003 г.), определяет его тропность к пресинаптическим рецепторам и усиление дофаминергической передачи [7].

Механизм фармакологического действия алимемазина обуславливает широкий спектр клинических свойств препарата: седативный, гипнотический, анксиолитический, антидепрессоподобный, вегетостабилизирующий, антипсихотический.

Седативный эффект. Аффинность алимемазина к H_1 -рецепторам головного мозга составляет 1,30 нМ [3], что указывает на высокую степень блокады центральных H_1 -гистаминовых рецепторов, проявляющуюся выраженным седативным эффектом, превосходящим таковой у ряда антигистаминных средств. Кроме того, седативный эффект алимемазина связывают с его умеренной α_1 -адреноблокирующей активностью в ретикулярной формации ствола головного мозга [8].

К препарату не развиваются патологическое привыкание и пристрастие, не формируется толерантность [9].

Снотворный эффект. Блокада H_1 -гистаминовых рецепторов в центральной нервной системе, 5-НТ_{2A} и α_1 -адренорецепторов приводит к развитию снотворного эффекта алимемазина [5]. Помимо этого, алимемазин является мощным блокатором 5-НТ₇-рецепторов [10, 11], что обуславливает его нормализующее влияние на циркадные ритмы и фазовую структуру сна [12]. При этом благодаря короткому периоду полувыведения сон обычно не сопровождается постинсомнической «оглушенностью», чувством тяжести и вялости в утренние часы [13].

Анксиолитический эффект алимемазина объясняется блокадой α -адренорецепторов голубого пятна и его норадренергических связей с миндалевидным телом, что способствует редукции тревоги и страха [6, 14].

Прямой тимоаналептический – стимулирующий эффект присоединяется к транквилизирующему действию спустя 1,5–2 нед от начала приема алимемазина [15] и обусловлен трициклическим строением молекулы препарата, оказывающим влияние на обратный захват моноаминов [16]. Кроме того, алимемазин в большей мере блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы, чем постсинаптические α_1 -адренорецепторы, что аналогично действию антидепрессантов миртазапина и миансерина, и усиливает выделение моноаминов (норадреналина и серотонина) в синаптическую щель [17]. Наконец, в механизме антидепрессивного действия алимемазина играют роль выраженный антагонизм к 5-HT₆ [11, 18], 5-HT₇ [10, 11], 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}-рецепторам и его парциальный агонизм к 5-HT_{1A}-рецепторам [19].

Соматовегетостабилизирующий эффект алимемазина реализуется за счет блокады дофаминовых рецепторов триггерной зоны рвотного и кашлевого центра ствола головного мозга [2]. На периферии блокада H₁-гистаминовых рецепторов проявляется противозудными и противоаллергическими свойствами [3, 4]. Блокада периферических α -адренорецепторов и M-холинорецепторов обуславливает спазмолитическое и гипотензивное действие препарата [2].

Антипсихотический эффект алимемазина (Тералиджен) обусловлен блокадой дофаминовых D₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы [2] и реализуется в дозе от 200 мг/сут, согласно инструкции.

Клиническое применение

Полимодальный механизм действия способствует широкому внедрению препарата в психиатрическую, наркологическую и соматическую практику. Спектр терапевтических мишеней алимемазина (Тералиджен) очень широкий.

Инсомния

Первый успешный опыт применения алимемазина при инсомниях различного генеза представлен в литературе A.Zoila и соавт. (1959 г.) [20].

Данные собственных наблюдений и клинических исследований указывают на эффективность алимемазина (Тералиджен) в качестве гипнотика у взрослых пациентов обоего пола, лиц пожилого и старческого возраста, в том числе страдающих различными соматическими заболеваниями, деменциями, болезнью Паркинсона, аффективными (депрессивными, маниакальными), тревожными расстройствами и психозами позднего возраста [21, 23].

Как показывает наш опыт, алимемазин (Тералиджен) эффективен при инсомнии, развивающейся на фоне предменструального синдрома и сопровождающей климактерический период. При этом он уменьшает выраженность «приливов» и алгий [24, 26].

В российском исследовании И.Г.Рагинене и Ф.А.Ахапкина (2014 г.) изучается эффективность алимемазина (Тералиджен) в качестве гипнотика у больных с сосудистыми поражениями головного мозга и вегетативными нарушениями. Авторы отмечают, что препарат нормализует сон и циркадные ритмы, улучшает качество сна, стабилизирует вегетативные реакции, оказывает не только снотворное, но и противотревожное и антидепрессивное действия [27].

O.Lingjaerde и соавт. (1978 г.) сообщают о том, что алимемазин оказывает выраженное гипногенное действие у больных с многолетней резистентной инсомнией [22]. Позднее эти данные подтверждаются исследованием R.Mohammadi и соавт. (2000 г.) [23].

Снотворное действие алимемазина активно используется при лечении детей. S.Courvoisier и соавт. (1958 г.) и другие исследователи отмечают терапевтический эффект алимемазина при расстройствах сна, повышенной раздражительности и возбудимости в детской психиатрической практике, в том числе у детей с «умственной отсталостью» [2, 28], при наличии депрессивных, тревожных, фобических расстройств и расстройств поведения с агрессивностью [29].

В виде сиропа, в соответствующих возрастных дозировках, алимемазин применяется у трудно засыпающих, плаксивых, гиперактивных младенцев [29]. Так, в 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых участвовали дети 7–36 мес, назначение алимемазина сопровождается статистически достоверным ($p < 0,05$) уменьшением выраженности нарушений сна, количества и продолжительности эпизодов ночного пробуждения и плача [30].

E.Simonoff и G.Stores (1987 г.) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивают эффективность алимемазина для лечения детей 1–3 лет, страдающих от ночных кошмаров и тяжелых утренних пробуждений. У детей, получающих алимемазин, регистрируются значимо меньшее в сравнении с плацебо число пробуждений и меньшая продолжительность ночного бодрствования, увеличение продолжительности сна. На момент завершения исследования число ночных пробуждений у пациентов, принимающих алимемазин, уменьшается в среднем на 40% [31].

В двойном слепом исследовании N.Richman (1985 г.), изучая эффективность снотворного эффекта алимемазина по сравнению с плацебо у детей уже дошкольного возраста, подтверждает общее улучшение качества сна и у этой категории пациентов [32].

Результаты работы Г.А.Зуевой (2014 г.) свидетельствуют об эффективности алимемазина (Тералиджен) при диссомнических расстройствах, коморбидных с хронической головной болью напряжения (ГБН) в детской и подростковой практике. Существенно, что алимемазин не только улучшает ночной сон у 94% подростков, но и уменьшает частоту и выраженность эпизодов ГБН [33].

Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать алимемазин (Тералиджен, 5–20 мг перед сном) как эффективное средство для коррекции нарушений сна разного генеза у детей и взрослых.

Невротические и тревожные расстройства

Собственная клиническая практика свидетельствует, что наряду с уменьшением субъективного ощущения дистресса алимемазин (Тералиджен, 15–20 мг/сут) устраняет вегетативные проявления тревоги, ипохондрические страхи и соматизацию, что подтверждается результатами многих исследований [34–42].

В ряде исследований получены данные о высокой эффективности алимемазина (Тералиджен) при купировании психических расстройств непсихотического уровня: невротических и невротоподобных (тревожно-фобические, смешанное тревожно-депрессивное, генерализованное тревожное, паническое, ипохондрическое, соматоформные, конверсионные/диссоциативные расстройства, социофобия), развивающихся в рамках динамики расстройств личности и вялотекущей шизофрении [35–42]. I.Rosenblum и B.Zweifach (1964 г.), В.М.Воловик и соавт. (1970 г.) обнаруживают положительное влияние препарата также на обсессивно-компульсивную симптоматику, коморбидную с тревогой или депрессией [36, 38].

В работе Е.С.Акарачковой (2010 г.), выполненной на материале 1053 амбулаторных неврологических пациентов с «вегетативной дисфункцией» («соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы») по Международ-

ной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10), алимемазин (Тералиджен, 15 мг/сут) значительно снижает выраженность соматовегетативных симптомов. Отмечается частичная или полная редукция таких симптомов, как ощущение учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца, чувство «нехватки воздуха» и учащенного дыхания, желудочно-кишечного дискомфорта, метеоризм, абдоминальные и головные боли. Снижение выраженности симптоматики сопровождается повышением работоспособности, улучшением качества ночного сна [14].

Т.В.Решетовой (2008 г.) оценивается эффективность алимемазина (15–20 мг/сут) у пациентов с конверсионным расстройством, неврастенией и сочетанной хронической (более 5 лет) соматоформной «вегетативной дисфункцией». Значимое клиническое улучшение в виде снижения проявлений вегетативной симптоматики наблюдается у 84% больных [43].

Также Т.В.Решетовой (2008 г.) проводится проспективное открытое сравнительное исследование эффективности и переносимости алимемазина (Тералиджен) по сравнению с Беллатаминалом (комбинированный препарат, содержащий алкалоиды белладонны, фенобарбитал и эрготамин) у больных с хронической вегетативной дисфункцией и тревожными проявлениями, включая пароксизмальную тревогу в форме панических атак. Согласно представленным автором данным терапия алимемазином приводит к значимому улучшению по шкале тревожности Спилбергера–Ханина: реактивная (ситуативная) тревожность снижается в среднем с $52,8 \pm 3,4$ до $41,7 \pm 4,3$ балла, личностная тревожность – с $51,6 \pm 2,5$ до $44,2 \pm 2,6$ балла. Регистрируется значимое (95% доверительный интервал; $p < 0,05$) уменьшение симптоматики по данным показателя вегетативной дисфункции (с $54,5 \pm 7,4$ до $37,9 \pm 3,5$ балла) [44].

В исследованиях В.В.Калинина (1993 г.) и Л.М.Барденштейна и соавт. (2015 г.) на выборках больных с хроническим алкоголизмом демонстрируется эффективность алимемазина (Тералиджен) в отношении вегетативных нарушений при абстинентном синдроме. У пациентов, получавших алимемазин, уменьшаются гипергидроз, тремор, чувство жажды. Препарат снижает мышечное напряжение, судорожные явления и болевые ощущения в скелетной мускулатуре. Редуцируются тревога и дисфория, нормализуется сон [45, 46].

В литературе представлены данные и об успешном использовании алимемазина (15 мг/сут) для купирования симптомов органической тревоги, сопутствующей соматическим заболеваниям, энцефалопатии, а также предоперационной тревоги в составе премедикации [14, 40, 47].

Депрессия

В открытом исследовании Е.В.Малининой и соавт. (2015 г.) аффективные и поведенческие расстройства успешно купируются алимемазином (Тералиджен, средняя доза 15 мг/сут 30 дней) у пациентов детского возраста [48].

G.Iosse и M.Lavane (1961 г.) сообщают о высокой терапевтической эффективности алимемазина при лечении сенильной депрессии. Авторы выделяют 2 фазы фармакологического воздействия алимемазина: в малых и средних дозах – отчетливый анксиолитический и антидепрессивный эффект, в более высоких дозах – седативное и умеренное антипсихотическое действие [49].

По данным Т.А.Немчина и Ю.Я.Тупицына (1965 г.), наиболее выраженная тимоаналептическая активность алимемазина обнаруживается при депрессиях умеренной тяжести продолжительностью до 3 мес. Вместе с тем у больных с длительно протекающими, хотя и неглубокими депрессиями с преобладанием апатии, астении и ангедонии фармакологическая активность алимемазина (независимо от дозы препарата) менее выражена [50].

B.Naviau и соавт. (1960 г.) обнаруживают высокую тимоаналептическую эффективность алимемазина при ипохондрических депрессиях [51], депрессиях позднего возраста [52], а также при смешанных состояниях.

У некоторых пациентов антидепрессивного свойства алимемазина в сочетании с его умеренной антипсихотической активностью оказывается достаточно при субпсихотических и легких психотических депрессиях [15, 53].

По мнению H.Varuk и J.Launay (1960 г.), алимемазин сопоставим по антидепрессивным свойствам с имипрамином. При этом имипрамин эффективнее при лечении апатических и адинамических депрессий, а алимемазин – при тревожных и ажигированных, инсомнических депрессиях, гипотимии с психосоматическими болями [35, 37]. Сочетание имипрамина с алимемазином взаимно потенцирует тимоаналептическую активность обоих, одновременно уменьшая частоту таких НЯ имипрамина, как тошнота, обострение тревоги, возбуждение, бессонница, раздражительность [35].

Таким образом, тимоаналептическая эффективность алимемазина (Тералиджен) у больных с депрессивным синдромом зависит не столько от нозологической принадлежности расстройства, сколько от синдромальных характеристик: наличия в клинической картине тревоги, ажигации и психомоторного возбуждения.

Аутизм

В уникальном на сегодняшний момент исследовании изучается эффективность алимемазина (Тералиджен, 2,5–15 мг/сут не менее 6 нед) при процессуальном и органическом раннем детском аутизме. На фоне лечения отмечается редукция поведенческих нарушений, агрессивных и аутоагрессивных тенденций, обсессивно-фобической симптоматики, кататонических стереотипий, что способствует социализации ребенка и повышает качество жизни детей и их родственников [54].

Психозы и возбуждения

Несмотря на принадлежность к классу нейролептиков, алимемазин обладает сравнительно умеренным антипсихотическим эффектом. Однако его антипсихотической активности достаточно для купирования и ряда расстройств психотического уровня.

Препарат назначается больным с психозами, как правило, органической природы (сосудистая деменция, болезнь Паркинсона), а также при выявлении низкой толерантности к другим традиционным и атипичным антипсихотикам [2, 55].

В ряде наблюдений алимемазин (Тералиджен) купирует симптомы дерматозойного бреда [56, 57] – изолированного бредового расстройства, характеризующегося убежденностью больного в наличии у него подкожных паразитов, сенестопатиями по типу «ползания» живых организмов под кожей, упорным кожным зудом и аутодеструктивными попытками «избавиться» от «паразитов» [58].

По мнению Д.С.Данилова (2008 г.), перспективно применение алимемазина при шизотипическом расстройстве (вялотекущая неврозоподобная или сенесто-ипохондрическая шизофрения) [59].

Психосоматические расстройства

Спектр психосоматических расстройств включает психические расстройства, имитирующие, способствующие формированию, провоцирующие, сопровождающие или осложняющие соматические заболевания.

Алимемазин (Тералиджен) в общесоматической медицине используется не только как седативное и противотревожное, но и как противорвотное, вестибулолитическое, противоаллергическое, противокашлевое, противозудное

и спазмолитическое средство, как ингибитор желудочной секреции, как компонент премедикации перед медицинскими манипуляциями.

Представляется значимым напомнить, что алимемазин (Тералиджен) помимо своих соматотропных эффектов способен эффективно устранять проявления коморбидных с соматическим заболеванием тревожных и депрессивных расстройств, уменьшать проявления вегетативной дисфункции [60–62], что приводит к дополнительному улучшению состояния пациентов с соматическими заболеваниями [63–65].

Антигистаминное и противоотечное действие алимемазина (Тералиджен, 5–20 мг/сут) используется при отеке гортани (круп), «судорожном кашле» при коклюше [89, 107–109], при диспноэ в рамках хронических obstructивных заболеваний легких [57], а также в комплексном лечении бронхиальной астмы [60, 61].

Антигистаминное действие препарата также используется при лечении зудящих и аллергических дерматозов [3, 66–69], рините [70] и других аллергических заболеваниях [37].

Противозудное действие алимемазина превосходит таковое у диметиндена [68], метопилазина [71], прометазина [72, 73], ципрогептадина [74, 75], астемизола, терфенадина [4] и геля лидокаина [75]. При этом алимемазин (Тералиджен) эффективен в терапии кожного зуда как при объективно диагностируемых дерматозах (кожная аллергия, псориаз, себорейный дерматит, экзема ушной раковины [76]), так и в случаях обусловленного психической патологией «идиопатического» зуда (L29.9 по МКБ-10), включающего соматоформный зуд, «зуд вульвы» у женщин, перенесших сексуальное насилие [56].

В российских исследованиях при приеме алимемазина (Тералиджен) выявлено уменьшение симптомов хронической аутоиммунной крапивницы, атопического дерматита и кожного зуда, сопровождающегося нивелированием тревоги, депрессии и инсомнии, а также нормализацией содержания субстанции P в биоптатах кожи [77, 78].

При применении препарата Тералиджен (алимемазин) в виде раствора для внутримышечного введения (ампулы 5,0 мг алимемазина тартрата в 1 мл, 5 мл, 10 дней) у взрослых больных атопическим дерматитом средней степени тяжести в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством среднее значение шкалы индекса зуда (SCORAD) к 11-му дню уменьшается в 18,7 раза ($p < 0,0001$), среднее значение индекса зуда (по шкале SCORAD) – в 4,95 раза ($p < 0,0001$). Пациенты отмечают существенное уменьшение негативного влияния заболевания на социальную и функциональную активность [79].

Комбинирование алимемазина с клонидином в отдельных наблюдениях позволяет преодолеть резистентность кожного зуда при атопическом дерматите [80].

В сочетании с габалентином препарат уменьшает кожный зуд в период заживления ожогов и ран [81].

Тералиджен обнаруживает положительное воздействие на другие виды **патологических телесных ощущений**, реализующиеся в пространстве кожного покрова (сенестопатии, тактильные иллюзии, истероалгии, изолированные телесные фантазии) и ассоциированные с ними соматовегетативные дерматологические нарушения (гиперемия, цианоз, отечность, уртикарноподобная сыпь) [8, 57].

Анальгетическая активность алимемазина хорошо известна при лечении болевого синдрома, связанного с хроническими воспалительными процессами в малом тазу, при предменструальным и климактерическом синдромах, дисменорее, люмбагиях и др. [24–26, 57, 82].

S.Simard-Savoie (1968 г.) при проведении клинического исследования находит, что алимемазин сопоставим с кодеином по анальгетическим свойствам при зубной боли,

болях в полости рта и болях после стоматологических вмешательств [83, 85].

Препарат устраняет сопутствующие болезни Паркинсона и лекарственному паркинсонизму болевые ощущения и парестезии в мышцах и суставах, мышечные спазмы [55].

Противорвотное действие алимемазина (Тералиджен) проявляется в купировании тошноты и рвоты при приступах мигрени и мигренозном статусе с параллельной редукцией собственно мигрени [86].

Алимемазин также эффективен при лечении привычного срыгивания и рвоты у детей 8 мес – 15 лет [87, 105], при привычной и психогенной рвоте и икоте, в том числе у детей и подростков [87].

Описан успешный опыт применения алимемазина как противорвотного и вестибулолитического средства при «морской» и «воздушной» болезни, болезни Меньера, вестибулярном нейроните, остром лабиринтите [88].

Препарат демонстрирует терапевтический эффект в качестве адьювантного средства (к сетронам, глюкокортикоидам, метоклопрамиду) для купирования и профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии у детей и взрослых [89]. При лучевой терапии алимемазин, помимо противорвотного эффекта, оказывает протективное действие на здоровые ткани, поскольку является ингибитором кальмодулина и уменьшает вызываемое радиацией перекисное окисление липидов [90, 91].

Преимущество алимемазина по противорвотному эффекту и переносимости перед прометазинном, темазепамом и лоразепамом выявлено при операциях тонзиллэктомии у детей [87, 92, 93]. В более ранних работах найдены преимущества алимемазина в отношении профилактики послеоперационной тошноты, рвоты, посленаркозного возбуждения и беспокойства в сравнении с фенобарбиталом и комбинацией диазепама со скополамином [94].

Угнетение секреции кортизола и блокада серотониновых рецепторов обуславливают эффективность алимемазина (Тералиджен) в гастроэнтерологической **антисекреторной терапии** [95, 96] при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, «стрессовых» язвах [97], гиперацидных гастритах, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефлюкс-эзофагите и хроническом колите, а также в терапии синдрома раздраженного кишечника и других функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [98].

Антисекреторная активность алимемазина выше, чем у дифенгидрамина, прометазина и препаратов белладонны [97, 99].

Антиэметическое и спазмолитическое действия алимемазина на гладкие мышечные волокна позволяют использовать препарат для премедикации перед гастроэзофагоскопией [40, 87] и в стоматологии [100].

При использовании в качестве премедикации перед полостными оперативным вмешательством [101], ЛОР-операциями [102, 103] препарат предупреждает послеоперационную рвоту [104].

Выраженное продолжительное **коронарорасширяющее и умеренное антиаритмическое действия** алимемазина (Тералиджен) не вызывают развития «синдрома обкрадывания» [61, 106] и находят применение в кардиологии при лечении психических расстройств у больных с ишемической болезнью сердца и гетерогенными аритмиями [61, 106].

Коррекция экстрапирамидных расстройств как проявлений лекарственного паркинсонизма или болезни Паркинсона описывается J.Sigwald и C.Raymondeaud (1968 г.). При использовании алимемазина в этом контексте он не только не усугубляет моторные проявления болезни Паркинсона, но, напротив, уменьшает такие ее проявления, как гипертонус мышц, тремор, болезненные мышечные спазмы, дискинезии, акатизия [55].

Дозирование

Благодаря мультимодальному механизму действия препарат обладает широким **диапазоном терапевтическим доз**.

Лечение пограничных психических расстройств, включая наблюдающиеся в общесоматической сети, высоких дозировок, как правило, не требует. Положительный клинический эффект реализуется при использовании алимемазина в дозах 5–20 мг/сут [14]. При выраженных тревожных, ипохондрических расстройствах и сопутствующих соматовегетативных проявлениях рекомендуется назначать препарат в дозе 20–40 мг/сут [110].

При терапии психотических расстройств терапевтические дозы алимемазина (Тералиджен) могут достигать 300–400 мг/сут, что, возможно, связано с умеренным антагонизмом препарата к дофаминовым рецепторам 2-го типа [2].

В частности, алимемазин в дозе до 300 мг/сут позволяет эффективно купировать психомоторное возбуждение, психотические проявления (галлюцинаторный синдром), нормализовать сон при алкогольных психозах [13].

Переносимость

Результаты собственного опыта назначения и данные клинических исследований подтверждают благоприятный профиль переносимости алимемазина (Тералиджен) [2, 45, 101, 105].

Интенсивность НЯ (дневная сонливость, вялость, быстрая физическая утомляемость, слабость), как правило, слабая или умеренная и имеет тенденцию к обратному развитию в течение нескольких дней после начала приема препарата [2, 15, 45, 67].

Алимемазин (Тералиджен) не вызывает характерных для ряда других типичных нейролептиков НЯ – экстрапирамидных и обменных (гиперпролактинемия) нарушений [109].

По отдельным сообщениям, препарат может вызывать сонливость и сухость во рту, оказывать умеренное гипотензивное действие и провоцировать тахикардию. С учетом этого лечение больных рекомендуется начинать с минимальных доз (1/2 таблетки на ночь) и постепенно увеличивать до целой таблетки на ночь, затем до 2 и 3 приемов в сутки [111].

Заключение

Таким образом, очевидно, что алимемазин (Тералиджен), относимый к классу типичных нейролептиков, обладает оригинальным спектром психотропной активности. Будучи сравнительно низкопотентным в отношении продуктивной психотической симптоматики, препарат обладает выраженным анксиолитическим и вегетостабилизирующим действием, а также проявляет тимоаналептическую активность. Сочетание седативного и противотревожного действия, а также короткий период полувыведения позволяют использовать алимемазин в качестве эффективного гипнотика.

Препарат характеризуется широким терапевтическим диапазоном и благоприятным профилем безопасности и переносимости, с чем связано его активное использование в педиатрической и геронтологической практике, при лечении в амбулаторных условиях, а также в общей медицине у соматически ослабленных пациентов [64].

Благодаря отсутствию аддиктогенного потенциала алимемазин может использоваться в качестве альтернативы бензодиазепиновым анксиолитикам в случаях, когда назначение последних нежелательно.

Антигистаминный, противорвотный и спазмолитический эффекты определяют возможности широкого при-

менения алимемазина при психических нарушениях у пациентов общей медицинской практики. Препарат успешно используется в неврологии, сомнологии, кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, хирургии, стоматологии, аллергологии.

Появление в 2018 г. в отечественной клинической практике алимемазина (Тералиджен) – раствора для внутримышечного введения открывает новые перспективы использования этого нейролептика у пациентов с психическими и психосоматическими расстройствами.

Литература/References

1. Медведев В.Э. Лечение шизофрении современными атипичными антипсихотическими препаратами (учебно-методическое пособие). М.: Конти-Принт, 2014; 72 с. / Medvedev V.E. *Lecshenie shizofrenii sovremennymi atipichnymi antipsichoticheskimi preparatami (uchebno-metodicheskoe posobie)*. M.: Konti-Print, 2014; 72 s. [in Russian]
2. Courvoisier S, Ducrot R, Fournel J et al. Propriétés pharmacologiques générales d'un nouveau dérivé de la phénothiazine neuroleptique puissant à action neurovégétative discrète, le chlorhydrate de (méthyl-2-diméthylamino-3-propyl-1)-10-phénothiazine (6 549 RP). *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1958; 115: 90.
3. Hudson AL. A new drug for control of itching – Trimeprazine [10-(3-Diméthylamino-2-Méthylpropyl)-Phénothiazine]. *Canad MA J* 1959; 80.
4. Krause L, Shuster S. Mechanism of action of antipruritic drug. *BMJ* 1983; 287: 1199–2000.
5. Pringuey D. How could circadian rhythm resynchronization alleviate depression? *Medicographia* 2007; 29: 74–7.
6. Stahl M. *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*. 2nd ed. NY: Cambridge University Press, 2008.
7. Vega JA, Mortimer AM, Tyson PJ. Conventional antipsychotic presentation in unipolar depression I: an audit and recommendations for practice. *J Clin Psychiat* 2003; 64 (5): 568–74.
8. Беккер ПА, Быков Ю.В. Алимемазин: обзор применения. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016; 18 (6): 10–20. / Bekker PA, Bykov Yu.V. *Alimemazine: a review*. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016; 18 (6): 10–20. [in Russian]
9. Ofstet E. Alimemazine (Vallergan) an alternative to traditional hypnotic drugs. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1975; 95 (31): 1796–7.
10. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS et al. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268 (3): 1403–10.
11. Glusa E, Pertz HH. Further evidence that 5-HT-induced relaxation of pig pulmonary artery is mediated by endothelial 5-HT_{2B} receptors. *Br J Pharmacol* 2000; 130 (3): 692–8.
12. Hedlund PB. The 5-HT₇ receptor and disorders of the nervous system: an overview. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009; 206 (3): 345–54.
13. Suttel R, Augier S. Alimemazine tart rate in psychiatric practice. *Gazette Med (France)* 1961; 6: 86.
14. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике. *Лечащий врач*. 2010; 10: 2–8. / Akarachkova E.S. *K voprosu diagnostiki i lecheniya psikhovegetativnykh rasstroistv v obshchbesomaticheskoi praktike*. *Lechashchii vrach*. 2010; 10: 2–8. [in Russian]
15. Шаманина В.М., Завидовская Г.И. Терапевтическая оценка тералена в клинике депрессивных состояний. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1964; 2: 1741–5. / Shamantina V.M., Zavidovskaya G.I. *Terapevticheskaya otsenka teralena v klinike depressivnykh sostoyanii*. *Zhurn. neuropatologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 1964; 2: 1741–5. [in Russian]
16. Tatsumi M, Jansen K, Blakely RD et al. Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1999; 368 (2–3): 277–83.
17. Petersen EN. Pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptor antagonism by neuroleptics in vivo. *Eur J Pharmacol* 1981; 69 (4): 399–405.

18. Koben R, Metcalf MA, Khan N et al. Cloning, characterization, and chromosomal localization of a human 5-HT₆ serotonin receptor. *J Neurochem* 1996; 66 (1): 47–56.
19. Wander TJ, Nelson A, Okazaki H et al. Antagonism by neuroleptics of serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors of normal human brain in vitro. *Eur J Pharmacol* 1987; 143 (2): 279–82.
20. Zoila AF, Basset J, Lebreton M. Alimemazine tartrate (RP 6549) in psychiatric therapeutics. *Presse Med* 1959; 67 (23): 935–6.
21. Brzezicki E, Ryn Z. Treatment of elderly mental patients with trimeprazine. (Problems of psychopharmacology). *Mater Med Pol* 1971; 3 (2): 32–4.
22. Lingjaerde O, Berglund J, Bratland S et al. Alimemazine (Vallergan) as hypnotic in general practice. Pilot project and double-blind comparison with placebo. (Article in Norwegian). *Tidsskr Nor Laegeforen* 1978; 98 (16): 828–31.
23. Mohammadi R, Gaudoneix-Taieb M, Armand-Branger S et al. Value of trimeprazine among hypnotics in a psychiatric facility. (Article in French). *Encephale* 2000; 26 (5): 75–80.
24. Alicino R. The premenstrual syndrome. Treatment with Farlutens (results and advantages). *Clin Ostet Ginecol* 1963; 65: 182–90.
25. Slavich A, Tesi L, Bombonato MP. Psychopathologic and therapeutic considerations on the premenstrual syndrome. *Rass Neuropsichiatr* 1964; 18: 37–50.
26. Saginario M, Passeri S. Treatment of the premenstrual syndrome in some neuropsychiatric conditions. *G Psichiatr Neuropatol* 1965; 93 (3): 884–7.
27. Рагинене ИГ, Ахапкин ФА. Сомнологические и вегетативные нарушения у больных неврологического профиля с острой сосудистой патологией. Эффективная фармакотерапия. 2014; 49: 4–7. / Raginene IG, Akhapkin FA. Somnologicheskie i vegetativnye narusheniia u bol'nykh neurologicheskogo profilia s ostroi sosudistoi patologiei. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2014; 49: 4–7. [in Russian]
28. Gurtler J, Goralsky G. Testing of theralen on 70 mentally-defective and unstable children and children with character disorders and mental retardation in an IMP medical unit. *Rev Neuropsychiat Infant* 1961; 9: 284–7.
29. Mindell JA, Kubn B, Lewin DS et al. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep* 2006; 29 (10): 1263–76.
30. Полуэктов МГ. Нарушения сна в детском возрасте: причины и современная терапия. Эффективная фармакотерапия. 2012; 1: 32–9. / Poluektov M.G. Narusheniia sna v detskom vozraste: prichiny i sovremennaia terapiia. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2012; 1: 32–9. [in Russian]
31. Simonoff EA, Stores G. Controlled trial of trimeprazine tart rate for night waking. *Arch Disease Childhood* 1987; 62: 253–7.
32. Richman N. A double blind trial of drug treatment in young children with waking problems. *J Child Psychol Psychiat* 1985; 26: 591–8.
33. Зуева ГА. Опыт применения алимемазина тартрата для коррекции нарушений сна у подростков с головной болью напряжения. В кн.: Актуальные вопросы реабилитации в неврологии и психиатрии. Материалы научно-практической конференции. Тверь: ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России, 2014; с. 16–8. / Zueva GA. Opyt primeneniia alimemazina tartrata dlia korrektsii narusheniia sna u podrostkov s golovnoi bol'iu napriazheniia. V kn.: *Aktual'nye voprosy reabilitatsii v neurologii i psikiatrii. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii. Tver'*: GBOU VPO Tverskaia GMA Minzdrava Rossii, 2014; s. 16–8. [in Russian]
34. Yakhno NN, Parfenov VA, Reybart DV et al. The multicenter non-interventional, prospective observational program on the study of practical use of teraligen in patients diagnosed with autonomic disorder (START2): a local Russian experience with the use of the Russian version of The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ). An intermediate analysis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova* 2015; 115 (5): 27–33.
35. Baruk H, Launay J. Imipramine and alimemazine. Application of the law of stages. *Ann Med Psychol (Paris)* 1960; 118 (2): 923–5.
36. Rosenblum I, Zweifach B. Treatment of obsessive-compulsive neurosis. *AJ Pharmacol Exp Ther* 1964; p. 58–63.
37. Тимофеев НН, Тимофеева АН, Замахов ШМ. Тераген и его терапевтическое влияние на структуру депрессии. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1966; 66 (12): 1855–64. / Timofeev NN, Timofeeva AN, Zamahov ShM. Teralen i ego terapevticheskoe vliianie na strukturu depressii. *Zhurn. neuropatologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 1966; 66 (12): 1855–64. [in Russian]
38. Воловик ВМ, Михаленко ИН, Немчин ТА. Нейропсихотропные средства в клинике психических и нервных заболеваний. В кн.: Труды ЛНИПИ им. В.М.Бехтерева. Л., 1970; с. 217–26. / Volovik VM, Mikhalenko IN, Nemchin TA. Neiropsikhotropnye sredstva v klinike psikhicheskikh i nervnykh zaboolevaniy. V kn.: *Trudy LNIPI im. V.M.Bekhtereva. L., 1970; s. 217–26. [in Russian]*
39. Sadeq N, Richbecoeur J, Dumontet M. Intoxication from venlafaxine combined with benzodiazepines, lithium and alimemazine. *Therapie* 2000; 55 (2): 322–5.
40. Ибрагимов Д.Ф. Алимемазин во врачебной практике. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008; 108 (9): 76–8. / Ibragimov D.F. Alimemazin vo vrachebnoi praktike. *Zhurn. neuropatologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2008; 108 (9): 76–8. [in Russian]
41. Иванов С.В. Аспекты фармакологической активности препарата Тералиджен® (МНН алимемазин). XV Съезд психиатров: сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм». Дифференциальный подход к фармакотерапии тревожных расстройств (репринт). Эффективная психофармакотерапия: неврология и психиатрия. 2011; 1: 9–14. / Ivanov S.V. Aspekty farmakologicheskoi aktivnosti preparata Teralidzhen® (MNN alimemazin). XV S'ezd psikiatrov: satelitnyi simpozium kompanii "Valenta Farm". *Differentsial'nyi podkhod k farmakoterapii trevozhnykh rasstroistv (reprint). Effektivnaia psikhofarmakoterapiia: neurologiia i psikiatriia*. 2011; 1: 9–14. [in Russian]
42. Любимов АВ, Карчаа АР. Применение препарата Тералиджен в терапии надсегментарных (церебральных) вегетативных нарушений. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012; 4 (17): 20–5. / Liubimov AV, Karchaa AR. Primenenie preparata Teralidzhen v terapii nadsegmentarnykh (tserebral'nykh) vegetativnykh narusheni. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiia*. 2012; 4 (17): 20–5. [in Russian]
43. Решетова Т.В. Многоликая истерия в общей врачебной практике. Атмосфера: нервные болезни. 2008; 3: 13–4. / Reshetova T.V. Mnogolikaia isteriia v obschchei vrachebnoi praktike. *Atmosfera: nervnye bolezni*. 2008; 3: 13–4. [in Russian]
44. Решетова Т.В. Нарушения вегетативной нервной системы в общей врачебной практике и их лечение. Атмосфера: нервные болезни. 2008; 4: 6–8. / Reshetova T.V. Narusheniia vegetativnoi nervnoi sistemy v obschchei vrachebnoi praktike i ikh lechenie. *Atmosfera: nervnye bolezni*. 2008; 4: 6–8. [in Russian]
45. Калинин В.В. Тераген: применение в клинической практике. Соц. и клин. психиатрия. 1993; 3 (2): 143–7. / Kalinin V.V. Teralen: primeneniie v klinicheskoi praktike. *Sots. i klin. psikiatriia*. 1993; 3 (2): 143–7. [in Russian]
46. Бардеништейн ЛМ, Молодецких АВ, Можгинский Ю.Б. и др. Алкоголизм, наркомания и другие психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ. Учеб. пособ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Bardenshtein LM, Molodetskikh AV, Mozhginskii Yu.B. i dr. Alkogolizm, narkomanii i drugie psikhicheskie i povedencheskie rasstroistva, svyazannye s upotrebleniem psikhooaktivnykh veshchestv. *Ucheb. posob. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]*
47. Баранцевич Е.Р., Головкова М.С., Джулай И.А. и др. Эффективность и безопасность применения препарата Тералиджен у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий и психовегетативным синдромом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015; 12 (115): 86–91. / Barantsevich ER, Golovkova MS, Dzulai IA. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia preparata Teralidzhen u patsientov s distsir-

- kuliatornoj entsefalopatije I i II stadij i psikhovegetativnym sindromom. *Zbourn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2015; 12 (115): 86–91. [in Russian]
48. Малинина Е.В., Чижова Т.Н., Забозлаева И.В., Пирогова А.В. Исследование эффективности и переносимости алимемазина у детей со смешанными расстройствами эмоций и поведения. *Доктор.Ру*. 2015; 5–6: 67–70. / Malinina E.V., Chizhova T.N., Zabozlaeva I.V., Pirogova A.V. Issledovanie effektivnosti i perenosimosti alimemazina u detei so smesbannymi rasstroistvami emotsii i povedeniia. *Doktor.Ru*. 2015; 5–6: 67–70. [in Russian]
 49. Josse G, Lavuane M. Le Tartrate d'alimemazine in ambulatory psychiatric practice. *Gasette Med (France)* 1961; 2: 193.
 50. Немчин Т.А., Тутицын Ю.Я. Опыт лечебного применения тералена в клинике неврозов. *Вопр. психиатрии и невропатологии*. 1965; 11: 218–30. / Nemchin T.A., Tutitsyn Yu.Ya. Opyt lechbnogo primeneniya teralena v klinike neurozov. *Vopr. psikiatrii i neuropatologii*. 1965; 11: 218–30. [in Russian]
 51. Naviau J, Benoit I, Fouche O et al. *Ann Med Psychol* 1961; 1 (4): 579.
 52. Werner V, Diehl LW. The state of psychopharmacotherapy in geriatrics 2. *Ther Ggw* 1980; 119 (12): 1436–47.
 53. Sep-Kowalik B. Theralene as an antipsychotic drug in the light of our clinical observations. *Neurol Neurochir Psychiatr Pol* 1966; 16 (10): 1173–7.
 54. Алешина Н.В., Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Тералиджен в комплексной терапии органического и процессуального раннего детского аутизма. *Международ. научно-исследовательский журн.* 2014; 2–3 (21): 89–90. / Aleshina N.V., Filipova N.V., Baryl'nik Ju.B. Teralidzhen v kompleksnoi terapii organicheskogo i protsessual'nogo rannego detskogo autizma. *Mezhdunar. nauchno-issledovatel'skii zburn.* 2014; 2–3 (21): 89–90. [in Russian]
 55. Sigwald J, Raymonddeaud C. Unpleasant or painful reactions of Parkinson's disease and of the neuroleptic therapy (paresthesia, impatience, cramps, akathisia). Their improvement by alimemazine. *Sem Hop* 1968; 44 (47): 2897–9.
 56. Ayd FJ Jr, Bianco EA, Zullo LM. Trimeprazine therapy for physiologic and psychologic pruritus. *South Med J* 1959; 52: 1554–6.
 57. Пушкарев Д.Ф. Алимемазин в психиатрической практике и общей медицине (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2013; 1: 56–61. / Pushkarev D.F. Alimemazin v psikiatricheskoi praktike i obsbchei meditsine (obzor literatury). *Mental Disorders in General Medicine*. 2013; 1: 56–61. [in Russian]
 58. Фролова В.И. Коэнестезиопатическая паранойя (клинические и терапевтические аспекты дерматозойного бреда). *Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.* / Frolova V.I. Koenesteziopaticheskaya paranojya (klinicheskie i terapeuticheskie aspekty dermatozojnogo bredda). *Dis. ... kand. med. nauk. M., 2006.* [in Russian]
 59. Данилов Д.С. Индивидуальный выбор современной психофармакотерапии шизофрении (основные принципы, обсуждение результатов клинических исследований и некоторые практические рекомендации). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008; 6 (10): 50–7. / Danilov D.S. Individualnyi vybor sovremennoi psikhofarmakoterapii sbizofrenii (osnovnyye printsipy, obsuzhdenie rezul'tatov klinicheskikh issledovaniy i nekotorye prakticheskie rekomendatsii). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2008; 6 (10): 50–7. [in Russian]
 60. Burger W. Lytic therapy of asthma with the new phenothiazine derivative repeltin. *Med Nov* 1959; 47: 2290–3.
 61. Menzel M. Experience with theralene (alimemazine) in internal medicine. *Med Klin* 1964; 59: 1438–40.
 62. Попов Д.В., Ширяев О.Ю., Будневский А.В. Анализ динамики тревожно-депрессивных расстройств у больных бронхиальной астмой на фоне терапии Тералидженом. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2012; 15: 53–6. / Popov D.V., Shiriaev O.Yu., Budnevskii A.V. Analiz dinamiki trevozhno-depressivnykh rasstroistv u bol'nykh bronkhial'noi astmoi na fone terapii Teralidzhenom. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2012; 15: 53–6. [in Russian]
 63. Астащенко А.П. Тревога и депрессия у детей с соматическими заболеваниями. *Бюл. мед. интернет-конференций*. 2014; 5 (4): 645. / Astaschenko A.P. Trevoga i depressiia u detei s somaticheskimi zabolevaniiami. *Biul. med. internet-konferentsii*. 2014; 5 (4): 645. [in Russian]
 64. Этингоф А.М. Эффективность и безопасность Тералиджена в повседневной практике. *Фарматека*. 2014; 19 (292): 8–13. / Etingof A.M. Effektivnost' i bezopasnost' Teralidzhen v povesedneivnoy praktike. *Farmateka*. 2014; 19 (292): 8–13. [in Russian]
 65. Головачева В.А., Парфенов В.А. Как помочь пациентам с диагнозом «вегетососудистая дистония»? *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 19–26. / Golovacheva V.A., Parfenov V.A. How to help patients diagnosed with "vegetovascular dystonia"? *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 19–26. [in Russian]
 66. Callaway JL, Olansky S. Trimeprazine: an adjuvant in the management of itching dermatoses. *NC Med J* 1957; 18 (8): 320–1.
 67. Lincoln C, Nordstrom B, Batts E. Treatment of itching: a preliminary report on results with a new oral anti pruritic. *California Med* 1959; 90 (2): 126–7.
 68. Miller J. Antipruritic potency of a new antibistamine dimethylpyridine: a comparative study with trimeprazine, a phenothiazine antibistamine. *Curr Ther Res Clin Exp* 1962; 4: 115–23.
 69. Дороженко И.Ю. Клинико-терапевтические аспекты психосоматических расстройств. *Врач*. 2011; 9: 3–5. / Dorozhenok I.Yu. Kliniko-terapevticheskie aspekty psibosomaticheskikh rasstrojstv. *Vrach*. 2011; 9: 3–5. [in Russian]
 70. Von Maur K. Antibistamine selection in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1985; 55 (3): 458–62.
 71. Smith MA, Curwen MP. Controlled trials of two oral antipruritic drugs, trimeprazine and methdilazine. *Br J Dermatol* 1961; 73: 351–8.
 72. London ID. Double-blind evaluation of trimeprazine, an oral antipruritic. *AMA Arch Derm* 1959; 80 (2): 220–1.
 73. London ID. Trimeprazine, an oral antipruritic; a clinical and double-blind evaluation. *J Med Assoc State Ala* 1959; 28 (11): 342–5.
 74. Fischer RW. Comparison of antipruritic agents administered orally. A double-blind study. *JAMA* 1968; 203 (6): 418–9.
 75. Tindall JP. Relieving localized and generalized pruritus. *Geriatrics* 1975; 30 (3): 85–8; 91–2.
 76. Peterkin GA. Otitis externa. *J Laryngol Otol* 1974; 88 (1): 15–21.
 77. Поздеев О.П. Состояние тревоги и депрессии при atopическом дерматите. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2011; 2: 38–9. / Pozdeev O.P. Sostoianie trevogi i depressii pri atopicheskom dermatite. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2011; 2: 38–39. [in Russian]
 78. Прибытков А.А., Орлова Е.А. Психосоматические расстройства с проявлениями в виде уртикарной сыпи. *Психические расстройства в общей медицине*. 2014; 2: 47–53. / Pribytkov A.A., Orlova E.A. Psikhosomaticheskie rasstroistva s proiavlenniami v vide urtikarnoi sypi. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2014; 2: 47–53. [in Russian]
 79. Един А.С. К вопросу о применении алимемазина (Тералиджен®) у больных atopическим дерматитом в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (2): 145–50. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.145-150. / Edin A.S. To the question of the use of alimemazine (Teraligen®) in patients with atop dermatitis in combination with anxiety-depressive disorder. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (2): 145–50. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.145-150 [in Russian]
 80. Genois A, Haig M, Des Roches A et al. Case report of atop dermatitis with refractory pruritus markedly improved with the novel use of clonidine and trimeprazine. *Pediatr Dermatol* 2014; 31 (1): 76–9.
 81. Mendham JE. Gabapentin for the treatment of itching produced by burns and wound healing in children: a pilot study. *Burns* 2004; 30 (8): 851–3.
 82. Pelissier H, Maserau P, Fornegran J. Psychiatric disorder and gynecological symptoms in middle aged women. *Ann Med Psychol* 1962; 2: 346.

83. Simard-Savoie S, Tetreault L. Experimental study of the analgesic properties of trimeprazine, haloperidol and trimepramine. *Rev Can Biol* 1965; 24: 53–62.
84. Simard-Savoie S. Clinical evaluation of the analgesic activity of trimeprazine, codeine and a placebo on postoperative and periodontic pain. 1. Experimental protocol. *J Can Dent Assoc (Tor)* 1968; 34 (3): 118–22.
85. Smith BL, Manford ML. Postoperative vomiting after paediatric adenotonsillectomy. A survey of incidence following differing pre- and postoperative drugs. *Br J Anaesth* 1974; 46 (5): 373–8.
86. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 2: neuroleptics, antihistamines, and others. *Headache* 2012; 52 (2): 292–306.
87. Rafstedt S. Medical treatment of habitual vomiting. *Acta Paediatr (Suppl)* 1963; 146: 122–4.
88. Persyn JT, McDonough JA, Nimo JA et al. Mucosal delivery of cytotoxic therapeutic agents: response of rat nasal mucosa to microencapsulated etobropazine HCl enantiomer. *J Microencapsul* 2005; 22 (7): 737–44.
89. Dupuis LL, Nathan PC. Options for the prevention and management of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Paediatr Drugs* 2003; 5 (9): 597–613.
90. Kale RK, Sitasawad SL. Modification of radiation induced lipid peroxidation by calmodulin antagonists. *Indian J Exp Biol* 1990; 28 (8): 757–61.
91. Varsbney R, Kale RK. Effects of calmodulin antagonists on radiation-induced lipid peroxidation in microsomes. *Int J Radiat Biol* 1990; 58 (5): 733–73.
92. Peters CG, Brunton JT. Comparative study of lorazepam and trimeprazine for oral premedication in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1982; 54 (6): 623–8.
93. Thomas DL, Vaughan RS, Vickers MD et al. Comparison of temazepam elixir and trimeprazine syrup as oral premedication in children undergoing tonsillectomy and associated procedures. *Br J Anaesth* 1987; 59 (4): 424–30.
94. Gordon NH, Turner DJ. Oral paediatric premedication. A comparative trial of either phenobarbitone, trimeprazine or diazepam with hyoscine, prior to guillotine tonsillectomy. *Br J Anaesth* 1969; 41 (2): 136–42.
95. Radó JP, Simon T, Jubos E et al. Interference of psychotropic drugs with cortisol determinations. *Horm Metab Res* 1974; 6 (6): 530–1.
96. Wik G. Effects of neuroleptic treatment on cortisol and 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyl glycol levels in blood. *J Endocrinol* 1995; 144 (3): 425–9.
97. De Groote J, Gomand L, Van de Mierop L. Clinical studies with oxemazine in gastroenterology: more specifically in esophago-gastric pathology. *Tijdschr Gastroenterol* 1966; 9 (4): 371–8.
98. Milstein J. Clinical trials of RP 6549 (theralene) in functional digestive disorders. (Article in French). *Sem Med Prof Med Soc* 1959; 35: 102–5.
99. Berkovitz D. The effect of a long-acting preparation (spansule) of belladonna alkaloids on gastric secretion of patients with peptic ulcer. *Gastroenterology* 1956; 30 (4): 608–12.
100. Roelofse JA, Louw LR, Roelofse PG. A double blind randomized comparison of oral trimeprazine methadone and ketamine-midazolam for sedation of pediatric dental patients for oral surgical procedures. *Anesth Prog* 1998; 45 (1): 3–11.
101. Lear E, Suntay R et al. Antihistamine drugs in pre-anaesthetic medication. *Anesthesiol* 1961; 22: 529.
102. Puttick N, Van der Walt JH. The effect of premedication on the incidence of postoperative vomiting in children after E.N.T. surgery. *Anaesth Intensive Care* 1987; 15 (2): 158–62.
103. Bello LL. Factors affecting efficacy of oral trimeprazine sedation for dental procedures in children: A retrospective study. *Saudi Dent J* 2011; 23 (2): 87–90.
104. Goh JC, Ng AS, Sim KM. Postoperative vomiting (POV) in the paediatric outpatient general surgical population. *Singapore Med J* 1999; 40 (3): 144–6.
105. Antao B, Ooi K, Ade-Ajayi N et al. Effectiveness of alimemazine in controlling retching after Nissen fundoplication. *J Pediatr Surg* 2005; 40 (11): 1737–40.
106. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. 2-е изд. М., 1965. / Votchal B.E. Ocherki klinicheskoi farmakologii. 2-e izd. M., 1965. [in Russian]
107. Heyman SN, Mevorach D, Ghanem J. Hypertensive crisis from chronic intoxication with nasal decongestant and cough medications. *DICP* 1991; 25 (10): 1068–70.
108. Seanor HE. Trimeprazine in pediatric practice. Two years clinical experience. *NY State J Med* 1961; 61: 1537–8.
109. Jones RS. The management of acute croup. *Arch Dis Child* 1972; 47 (254): 661–8.
110. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Орлов О.В. Нейроциркуляторная дистония: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2008; 5: 12–7. / Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Orlov O.V. Neirotsirkulatornaia distoniia: aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniia. *Lechashchii vrach*. 2008; 5: 12–7. [in Russian]
111. Воробьева О.В., Русая В.В. Вегетативная дисфункция, ассоциированная с тревожными расстройствами. Эффективная фармакотерапия. 2011; 17: 46–50. / Vorob'eva O.V., Rusaia V.V. Vegetativnaia disfunktsiia, assotsirovannaia s trevozbnymi rasstroistvami. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 17: 46–50. [in Russian]

Сведения об авторе

Медведев Владимир Эрнстович – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: medvedev_ve@pfur.ru

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

Особенности психофармакотерапии в период беременности и лактации

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

Статья посвящена проблеме психофармакотерапии в период беременности и лактации, а также нозологическому и клиническому разнообразию психопатологических проявлений у обоих родителей во время гестации и в первый год жизни ребенка.

Ключевые слова: психофармакотерапия, беременность, лактация.

Для цитирования: Марачев М.П. Особенности психофармакотерапии в период беременности и лактации. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (3–4): 34–42.

Features of psychopharmacotherapy during pregnancy and lactation

M.P.Marachev✉

V.P.Serbisky 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

The article is devoted to the problem of psychopharmacotherapy during pregnancy and lactation, as well as nosological and clinical diversity of psychopathological manifestations in both parents during the gestation period and the first year of the child's life.

Key words: psychopharmacotherapy, pregnancy, lactation.

For citation: Marachev M.P. Features of psychopharmacotherapy during pregnancy and lactation. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (3–4): 34–42.

Вопросы перинатальной психопатологии вызывают устойчивый интерес среди врачей-психиатров, о чем свидетельствует большое число слушателей симпозиумов и воркшопов, посвященных этой тематике, на европейских психиатрических конгрессах (ЕРА, ECNP) последних лет. Серия из двух обзорных статей будет посвящена психофармакотерапии в период беременности и лактации, а также нозологическому и клиническому разнообразию психопатологических проявлений у обоих родителей во время гестации и первый год жизни ребенка.

Первым описанием расстройств, связанных с беременностью, более 2 тыс. лет. В 400 г. до н.э. Гиппократ описал случай «послеродового делирия» с тяжелой бессонницей и беспокойством, развившийся у женщины в течение недели после рождения близнецов [1, 2]. Швейцарский врач FPlater (XVI в.) описывал бред и гневливость в послеродовом периоде. А в работах немецкого акушера F.Oslander (XVIII в.) встречается подробное описание послеродовой мании с быстрым началом и нарастанием симптоматики в виде дезорганизованности речи, сильного волнения, возбуждения, а также ненормального содержания мыслей по поводу материнства (например, «ребенок все еще в матке», «ребенок – Иисус Христос», «ребенок может летать») [3]. Донозологические гипотезы патогенеза перинатальных расстройств отличались своеобразием. Так, например, итальянский врач T.Ruggier (XI в.) допускал наличие связи между маткой и меланхолией: «Если матка слишком влажная, то мозг заполняется водой и влага подходит к глазам, приводя к невольному плачу» [4]. Французский гинеколог L.Berger (XVIII в.) полагал, что такие симптомы, как головная боль или ступор, в послеродовой период развивались вследствие раздражающего воздействия грудного молока на мозг роженицы. С подавлением или невозможностью лактации связывал развитие психических расстройств и J.Esquiroi (XVIII в.) [5].

Первые попытки классифицировать перинатальную психопатологию были сделаны на рубеже XIX и XX вв. Все расстройства были разделены на 3 группы:

- 1) связанные с беременностью;
- 2) послеродовые (первые 6 нед после родов);
- 3) лактационные (начиная с 7-й недели после родов) [6].

Термин «послеродовой психоз» был включен в DSM-II (1968 г.) как диагноз исключения [7]. Однако из DSM-IV-TR нозология была исключена как самостоятельная категория [8]. В современном медицинском сообществе существуют разногласия относительно того, является ли послеродовой психоз независимым психическим расстройством или роды провоцируют психотические эпизоды у женщин, имеющих предрасположенность. Так, D.Sit и соавт. (2006 г.) предположили, что послеродовой психоз является фактически биполярным аффективным расстройством (БАР), вызванным резким изменением уровня гормонов в послеродовом периоде, что соответствует ранее полученным данным, согласно которым 72–88% женщин с психотическими расстройствами после родов имеют биполярное или шизоаффективное расстройство и только 12% – шизофрению [9–11].

Проблемы перинатальной психопатологии можно условно разделить на две основных составляющие. Это, с одной стороны, наличие психических расстройств, чаще хронических (например, БАР, шизофрения, униполярная депрессия и др.), у женщин детородного возраста, планирующих беременность или беременных. С другой – это манифестация психических расстройств или обострение хронических заболеваний в последние 2 нед беременности или после родов. К настоящему моменту нет согласованного мнения исследователей относительно продолжительности послеродового периода оценки состояния, в литературе можно встретить временной интервал в 4 нед, 3 мес (используется чаще всего) и 12 мес [12].

Одной из самых трудных клинических задач является подбор медикаментозной терапии для коррекции сопутствующей психической патологии в период беременности и лактации. Именно этой проблематике был посвящен воркшоп под названием «Медикаментозная коррекция аффективных расстройств и психозов у беременных и кормящих» на минувшем конгрессе Европейской психиатрической ассоциации во Флоренции. Мероприятие проведено под председательством специалиста в области перинатальной психиатрии доктором A. Wiecek (отдел клинической психологии Университета Манчестера, Великобритания). В лекции последовательно раскрывались вопросы эпидемиологии основных психических расстройств во время беременности и после родов, безопасность применения психотропных лекарственных средств и принципы терапии основными группами медикаментов (стабилизаторы настроения, антипсихотики, антидепрессанты, гипнотики) во время гестации и лактации.

По данным Всемирной организации здравоохранения, одна из трех женщин в развивающихся странах и одна из десяти в развитых имеют проблемы с психическим здоровьем во время беременности или послеродовом периоде [13]. Наиболее распространенной патологией являются тревожные и депрессивные расстройства как в гестационный период (13 и 12% соответственно), так и после родов (15 и 20%). Среди тревожных расстройств чаще встречаются: паническое, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное и посттравматическое расстройство, а также токофобия (патологическая боязнь родов). Распространенность депрессии колеблется в пределах от 3 до 5%. Известно, что психотические эпизоды, особенно в структуре БАР I типа, имеют большую вероятность рецидивирования или манифестации в перинатальный период, чем психозы в рамках шизофрении [14, 15]. В среднем распространенность психозов составляет 1–2 случая на 1 тыс., при этом около 1/2 всех случаев приходится на женщин без психопатологического анамнеза [16].

Доктор A. Wiecek привела эпидемиологические данные, согласно которым в период с 2006 по 2008 г. на 100 тыс. родов в Великобритании приходилось 1,27 материнских смертей, связанных с психическими расстройствами, что объясняется недостаточным выявлением и отсутствием адекватной терапии [15]. Другой значимой проблемой является отсутствие контроля со стороны специализированных медицинских служб – только 0,6% пациентов в послеродовом периоде наблюдаются у психиатра, а направление к нему не превышает 2% [14, 15].

Особое внимание было уделено эпидемиологии БАР как одного из наиболее труднокурабельных расстройств в перинатальном периоде. Сложности ведения беременных женщин с БАР объясняются повышенным риском развития аномалий плода на фоне приема нормотимиков и высокими показателями рецидивирования при отмене терапии. В исследовании A. Viguera и соавт. (2000 г.) показатели рецидивирования в течение первых 40 нед после отмены приема лития были сопоставимы у беременных и в контрольной группе (52 и 58% соответственно), более чем в 2 раза превышая этот показатель у женщин, находящихся на поддерживающем лечении (21%). Среди испытуемых, оставшихся в стабильном состоянии в течение 40 нед после отмены лития, послеродовое рецидивирование было в 3 раза более частым, чем у небеременных в течение последующих 41–64 нед. Также было показано, что предикторами обострений состояния являлись: быстрая отмена лития и наличие аффективных эпизодов в анамнезе [17].

В свете проблемы регоспитализаций приведены данные, согласно которым на период с 10 по 19-й день после

родов приходится наибольшая вероятность развития психических расстройств и регоспитализаций, причем наличие в анамнезе диагноза БАР является сильным предиктором риска повторных госпитализаций в этот период. Наименьший риск регоспитализаций приходится на период беременности, а по прошествии одного и более месяцев после родов он сравним с таковым у небеременных женщин [18, 19].

Одним из принципиальных вопросов при назначении медикаментозной терапии в период беременности является оценка потенциального риска ее влияния на развитие плода, в связи с чем важным считается понимание фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, а также этапы физиологического развития беременности. Лектором выдвинуты тезисы о том, что все психотропные средства проникают через плацентарный барьер, а степень влияния на плод зависит прежде всего от гестационных сроков. Так, при влиянии на плод неблагоприятных факторов (в том числе нерациональной психофармакотерапии) на ранних сроках беременности (до 12 нед) есть вероятность развития тяжелых структурных аномалий – эмбриопатий (рис. 1).

В срок с 12 нед до момента рождения происходят активная дифференциация органов и тканей, быстрый рост плода. Вредности, оказывающие влияние на плод в этом периоде, приводят к развитию малых структурных и функциональных дефектов в органах, формирование которых не завершено (головной мозг, гениталии, зубы, легкие), а также повышает риск преждевременных родов. В долгосрочной перспективе влияние психотропных препаратов на плод может привести к нарушению нейроразвития и повышенной восприимчивости ребенка к хроническим заболеваниям.

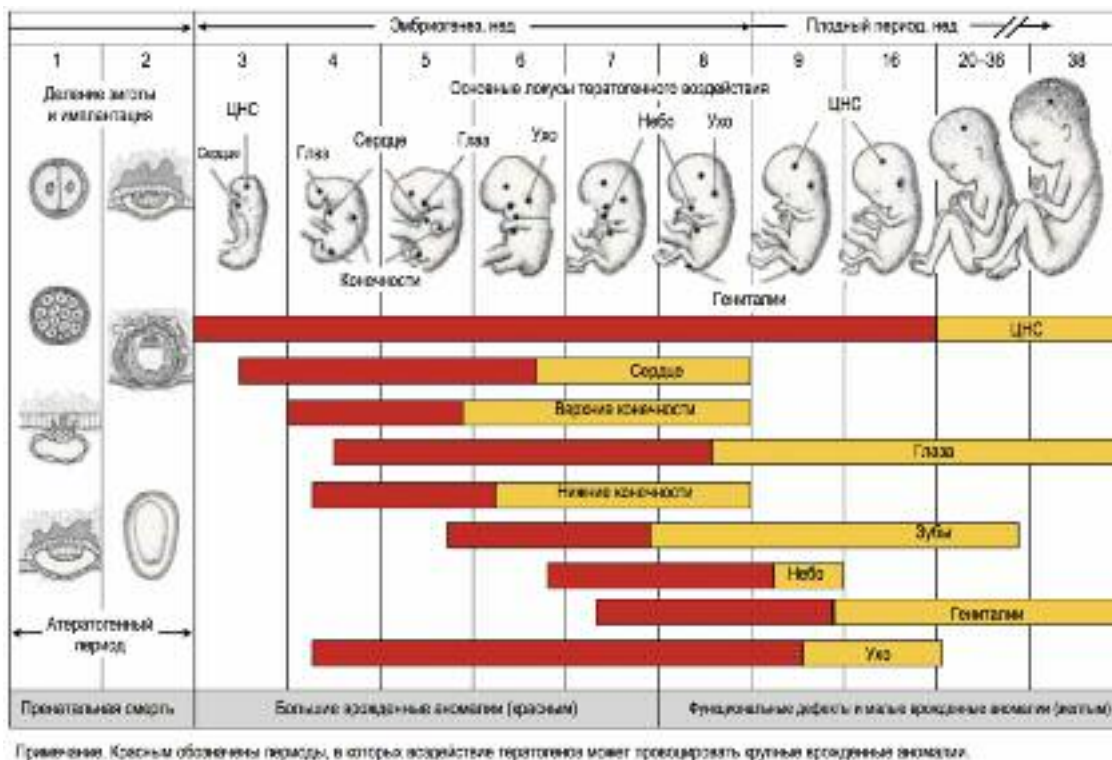
Исследователи, изучая потенциальный вред лекарственных препаратов для ребенка, сталкиваются с рядом трудностей. Во-первых, проведение рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований неэтично, а следующим уровнем доказательности являются результаты популяционных и когортных исследований, полученные в ходе учета беременных, а также исследований «случай–контроль». Во-вторых, к размеру выборки, необходимой для проверки врожденных аномалий, предъявляются особые требования. Например, если аномалии встречаются в 0,1% случаев в общей популяции (например, волчья пасть), то для проверки удвоенного риска необходимо почти 11 тыс. случаев [20]. Третья проблема, с которой сталкиваются исследователи, – это разнообразие искажающих факторов, которые сами по себе могут влиять на развитие отклонений от нормы (например, возраст, курение, употребление алкоголя и психоактивных веществ, индекс массы тела, социально-экономическая, расовая/этническая принадлежность, сопутствующие хронические заболевания и лечение препаратами других групп (рис. 2) [21–24].

Существование искажающих факторов и отсутствие последовательного подхода к их анализу вносят неопределенность в результаты исследования. На качество доказательств также оказывают влияние диагностические погрешности, дефицит информации о развитии пороков у детей, чьи матери имели нелеченные психические расстройства, что препятствует сравнению между исследованиями.

Однако, несмотря на имеющиеся трудности, в настоящее время получены ответы на ряд вопросов, касающихся риска развития врожденных аномалий при терапии большинством психотропных средств.

В своем выступлении A. Wiecek подробно осветила вопросы курации перинатальных психических расстройств, выделив три ключевых аспекта, на которые должны быть направлены усилия группы специалистов, занимающихся ве-

Рис. 1. Критические периоды развития эмбриона и плода.



дением беременности у женщин с психическими расстройствами:

- 1) поддержание стабильности психического состояния на протяжении беременности;
- 2) безопасность ребенка;
- 3) предотвращение рецидивов в послеродовом периоде.

В рамках реализации перечисленных аспектов ключевым моментом является раннее направление к психиатру (желательно его включение в мультидисциплинарную бригаду на этапе планирования беременности) и осуществление психиатрического сопровождения на протяжении всей беременности и послеродового периода. К обязанностям врача-психиатра помимо диагностики и подбора/коррекции психофармакотерапии относятся: оценка факторов риска послеродовых рецидивов, профилактика риска аномалий развития у плода (например, назначение фолиевой кислоты), психообразование, проведение интервенций, направленных на снижение уровня постнатального стресса, оптимизацию цикла сон-бодрствование, тесное сотрудничество с другими специалистами, участвующими в оказании помощи. Назначая медикаментозное лечение, врач-психиатр должен избегать полипрагмазии, придерживаться принципа абсолютной информированности пациента, а также воздерживаться от назначения препаратов, не имеющих достаточно данных по безопасности или обладающих тератогенным действием.

Раскрывать тему влияния антипсихотиков на терапию беременных профессор А. Wiese начала с общепринятого заблуждения, что типичные антипсихотики (ТА) более безопасны в применении, чем атипичные (АА), в связи с большей изученностью. По данным Т. Barnes (2011 г.), среди ТА только флуфеназин и галоперидол упоминаются в литературе больше 200 раз, тогда как остальные препараты этой группы – меньше 100. Лидерами среди АА по количеству упоминаний в научной литературе являются оланзапин (~200), рисперидон и арипипразол (более 100), менее 100 исследований посвящено кветиапину и клозапину [25–27].

Несмотря на распространенное мнение о большей безопасности ТА, научные данные свидетельствуют о возрастающем использовании АА в купировании различных психопатологических состояний в перинатальном периоде. Так, за период с 2001 по 2007 г. АА назначались в среднем в 2,5 раза чаще, чем ТА, при этом частота использования АА при аффективных расстройствах (депрессия – 63%, БАР – 43%) значительно превышала таковую при шизофрении (13%) [28].

Широкое применение антипсихотических препаратов в период гестации не позволяет в полной мере оценить их репродуктивную безопасность. В метаанализе С. Coughlin и соавт. (2015 г.) выявлена существенная взаимосвязь между применением антипсихотиков и развитием множественных акушерских и неонатальных нежелательных явлений (пороки сердца, преждевременные роды, недоношенность, рекомендуемое прерывание беременности, низкая масса тела) вне зависимости от фармакологической группы (ТА или АА). Авторы признают сложности в интерпретации полученных результатов, ссылаясь на малую выборку включенных исследований и невозможность оценки влияния дополнительных факторов (таких как курение, злоупотребление психоактивными веществами, ожирение, сахарный диабет – СД, социально-экономический статус, медикаментозная терапия сопутствующей патологии) [29]. Исследовательской группой из Дании M. Sørensen и соавт. (2015 г.) было показано, что женщины, принимающие антипсихотики до/во время беременности, имеют высокий риск (34%) спонтанного аборта, а те, что принимали антипсихотики только во время родов, в 2 раза больший риск мертворождений [30]. Однако и это исследование имело свои ограничения. В изучаемой выборке были женщины с ожирением и/или гестационным СД (ГСД), что само по себе может увеличивать вероятность невынашивания, внутриутробных аномалий и других осложнений беременности и родов [31, 32]. С другой стороны, само применение антипсихотиков в 2 раза увеличивает вероятность развития ГСД [33, 34].

Относительно влияния антипсихотиков на здоровье новорожденных F.Haberhmann и соавт. (2013 г.) установлено, что их применение на поздних сроках беременности приводит к развитию послеродовых расстройств у новорожденного (респираторных, кардиологических, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы – ЦНС, мультисистемных), как в случае с АА (15,6%), так и ТА (21,6%). При этом для беременных, применяющих ТА, были выявлены положительные корреляции с повышенным риском преждевременных родов и низкой массой тела новорожденного, а в отношении АА – с возникновением крупных пороков развития. Не было выявлено влияния терапии нейролептиками на риск спонтанных аборт, показатели мертворождения и неонатальной смертности [35]. Представляют интерес данные о влиянии приема антипсихотиков в период беременности на нейроразвитие. Результаты исследований новорожденных, матери которых принимали антипсихотики, свидетельствуют о задержке нейроразвития, определяемой низкими результатами по когнитивным, моторным, социально-эмоциональным и адаптационно-поведенческим показателям (шкала Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition – BSID-III) в первые месяцы после рождения. Вместе с тем все выявленные нарушения нивелировались к первому году жизни ребенка [36–39].

Отдельной проблемой является ГСД, вероятность развития которого на фоне применения антипсихотиков увеличивается в 2 раза. Такое увеличение может быть объяснено не только прямым действием лекарств, но и повышенным индексом массы тела на ранних сроках беременности, а также рядом других причин, которые необходимо учитывать при подборе антипсихотика (наследственность, этническая принадлежность, наличие макросомии и ГСД при предыдущих беременностях) [40].

Таким образом, имеющиеся доказательства не подтверждают гипотезу о существенном тератогенном потенциале антипсихотических препаратов, а увеличение риска развития крупных пороков развития (наиболее частые сердечно-сосудистые дефекты), мертворождения, ассоциации с увеличением риска преждевременных родов и рождения младенцев, маленьких для своего гестационного возраста, объясняется исследователями влиянием дополнительных факторов и/или их сочетанием. Данных относительно каких-либо дефектов развития нервной системы в исследованиях не получено.

В продолжение доклада A.Wieck остановилась на противозащитных препаратах, используемых для лечения БАР. Опыт их применения у беременных связан в первую очередь с эпилепсией. Согласно имеющимся данным большинство детей, рожденных от матерей с эпилепсией, которые принимают поддерживающую терапию, не имеют существенной патологии. Вместе с тем известно, что именно эта фармакологическая группа лекарственных средств обладает наибольшим тератогенным потенциалом и риском развития поведенческих нарушений. Согласно ведущей гипотезе тератогенности в процессе метаболизма нормотимиков образуются свободные радикалы, которые приводят к окислительному макромолекулярному повреждению [41]. Частота врожденных пороков развития при использовании нормотимиков колеблется в пределах от 4,5 до 8,6% (моно-/политерапия соответственно) [42].

Наиболее распространенной патологией являются пороки развития сердца (например, дефект межжелудочковой перегородки), ротолицевые дефекты (например, расщелина губ и/или неба), урологические пороки развития (например, гипоспадия), аномалии скелета (например, амальное строение костей верхних конечностей, гипоплазия фаланг пальцев), дефекты нервной трубки (например, spina bifida). Причиной поведенческих нарушений



считается вызванный приемом нормотимиков апоптоз нервных клеток. В исследовании на грызунах было показано, что применение клоназепама, диазепама, фенобарбитала, фенитоина, вигабатрина и вальпроевой кислоты приводило к распространенному апоптозу нейронов у новорожденных крыс. Эффект зависел от дозы, наблюдался при терапевтически значимых уровнях препаратов в плазме, относительно кратковременном применении и мог усиливаться за счет синергического действия нескольких препаратов. Подобные апоптотические эффекты не наблюдались при монотерапии в терапевтических дозировках для карбамазепина, леветирацетама, ламотриджина или топирамата. Кроме того, воздействие вальпроатов и вигабатрина может приводить к гиппокампальной и кортикальной дисплазии, вторичной по отношению к нарушенной миграции и гибели нейронов [43].

Монотерапия карбамазепином ассоциирована с возникновением крупного врожденного порока – spina bifida и более высоким риском возникновения таких пороков сердца, как единственный желудочек и дефект атриоventрикулярной перегородки, но эти риски значительно ниже в сравнении с вальпроатами [44]. Для последних характерно значительное увеличение рисков возникновения spina bifida (отношение шансов – ОШ 12,7; 95% доверительный интервал – ДИ от 7,7 до 20,7), дефекта межпредсердной перегородки, расщелины неба, гипоспадии, полидактилии и краниосиностаза [45]. Ламотриджин в сравнении с вальпроатами обладает низкой тератогенностью. Риск всех пороков развития при монотерапии ламотриджином составил от 2,0 до 5,6% по сравнению с базовыми показателями (1,1–3,6%) для детей, чьи матери не получали ламотриджин во время беременности [46]. В исследовании L.Holmes и соавт. (2008 г.) получены следующие результаты: дети, подвергавшиеся в I триместре воздействию ламотриджина, имеют повышенный риск возникновения пороков развития челюстно-лицевой области (7,3/1000): изолированной расщелины неба или хейлосхизиса [47]. Однако эти данные не подтверждаются другими исследованиями, в которых не было обнаружено высокого риска развития челюстно-лицевых аномалий в сравнении с другими пороками на монотерапии ламотриджином [46, 48, 49].

Помимо врожденных пороков внутриутробного развития лечение нормотимиками в период гестации может приводить к нарушениям когнитивного развития у потомства на ранних этапах жизни, а также повышать риск других серьезных нейропсихиатрических расстройств [50–53]. R.Bromley и соавт. (2013 г.) обнаружили увеличение риска возникновения расстройств нервно-психического развития у детей, матери которых подвергались монотерапии вальпроатом натрия (12,0%, $p=0,007$), наиболее

частым диагнозом было расстройство аутистического спектра [54], абсолютный риск развития которого – 4,42% [55]. Важнейшим фактором, определяющим связь с аутистическими симптомами, является используемая доза вальпроата натрия [56, 57].

Данные относительно приема солей лития неоднозначны. В исследовании M.Weinstein (1980 г.) было показано, что у 8% детей, которые подвергались внутриутробному воздействию лития, фиксировались сердечно-сосудистые аномалии в сравнении с 1% в общей популяции, а 2,7% детей имели аномалию Эбштейна при распространенности в общей популяции 1 на 20 тыс. [58]. Недавнее исследование O.Djav-Citrin и соавт. (2014 г.) показало, что риск развития сердечно-сосудистых аномалий у детей, подвергавшихся воздействию лития в I триместре, составляет 4,1% против 0,6% в контрольной группе. Частота преждевременных родов была выше в группе лития по сравнению с группой контроля (13,7 и 6,0% соответственно) [59]. С другой стороны, в работах A.Ognoy и соавт. (2008 г.) и R.McKnight и соавт. (2012 г.) показано, что накоплено недостаточное количество данных о безопасности применения лития у беременных, а наблюдения, которые ранее расценивались как существенные, являлись переоцененными [60, 61]. А в исследовании M.Schou (1987 г.) опровергается гипотеза повышенного риска развития нейроповеденческих нарушений у детей, чьи матери во время беременности принимали препараты лития [62]. В литературе встречаются единичные сообщения о наличии патологий у плода и новорожденного, таких как аритмия, гипогликемия, несахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, зоб, вялость, заторможенность, аномалии развития печени и респираторные нарушения, а также упоминания о материнской и неонатальной токсичности в связи с приемом препаратов лития [63].

Особое внимание лектором было уделено вопросу применения фолиевой кислоты (фолатов) с акцентом на неоднозначности протективной роли этих веществ у женщин, принимающих нормотимики, в период беременности. Известно, что небольшие дозы фолиевой кислоты (0,4 мг в день) предотвращают врожденные аномалии развития в общей популяции, в частности дефекты нервной трубки, а высокие дозировки до 5 мг в день используются для семей с повышенным риском. Сроки профилактического приема разнятся, так, в Великобритании рекомендован прием фолатов за 3 мес до и 3 мес после наступления беременности. Согласно рекомендациям NICE (National Institute of Health and Care Excellence 2004, 2007, 2014) женщинам, находящимся на терапии противосудорожными препаратами, следует принимать 5 мг фолиевой кислоты в сутки в период, предшествующий зачатию. Однако в серии исследований последних лет не было выявлено существенного протективного действия фолатов, что ставит под сомнение целесообразность их использования в качестве средства профилактики развития внутриутробных пороков развития [64–66].

В соответствии с приведенными выше данными многими медицинскими организациями разработаны собственные рекомендации по ведению беременности женщин с эпилепсией, БАР и мигренью на фоне приема противосудорожных препаратов. Согласно официальным рекомендациям Европейского медицинского агентства вальпроаты не следует использовать для лечения эпилепсии, биполярного расстройства и мигрени у женщин, которые беременны или могут забеременеть, за исключением случаев, когда другое лечение неэффективно или плохо переносится. Если препараты вальпроевой кислоты являются единственным возможным вариантом лечения, женщины должны использовать надежные методы контрацепции [67]. Рекомендации NICE (2014 г.) более категоричны и

полностью исключают использование вальпроатов у женщин детородного возраста для лечения аффективных расстройств, даже при условии применения надежных методов контрацепции. Таким образом, целесообразным считается избегать назначения вальпроатов и карбамазепина в период беременности, тогда как для оценки безопасности ламотриджина имеющихся данных недостаточно.

Применение лития в I триместре оправдано в случае неэффективности антипсихотической терапии и высокого риска рецидивирования при переходе на более безопасный препарат. В отсутствие данных трудностей целесообразна замена лития на антипсихотические препараты на сроки до начала II триместра или вплоть до родов. Рекомендуется измерение концентрации препарата в плазме с частотой: 1 раз в месяц до 36-й недели беременности, 1 раз в неделю в месяц предполагаемой даты родов с последующей коррекцией дозы лития (NICE, 2014) [68]. Имеются интра- и постнатальные особенности приема. На момент начала родов необходимо отменить препарат и мониторировать показатели лития и водно-электролитного баланса во время родов. В постнатальном периоде, если уровень лития находится в пределах терапевтических рамок, возможно продолжение терапии дозами, принимаемыми до беременности. Контроль содержания лекарства следует проводить после 1-й недели приема с последующей коррекцией в случае необходимости.

Затрагивая тему использования антидепрессантов, доктор A.Wieck привела эпидемиологические данные, согласно которым от 2,8 до 10,2% женщин используют антидепрессанты в период беременности. В исследовании распространенности назначений антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в странах Европы лидером по этому показателю стала Великобритания [69].

Применение антидепрессантов в I триместре ассоциировано с повышением риска развития пороков сердечно-сосудистой системы у плода. Среди представителей трициклических антидепрессантов (ТЦА) только для кломипрамина есть достоверные данные об ассоциации с небольшим увеличением сердечно-сосудистых дефектов на фоне общего дефицита информации и ее противоречивости для остальных представителей данной группы. Исследований по безопасности применения антидепрессантов из группы СИОЗС значительно больше. В метаанализе S.Grigiadis и соавт. (2013 г.) подтверждается связь приема СИОЗС с незначительным увеличением сердечно-сосудистых мальформаций (абсолютный риск – 1,36) [70]. С другой стороны, в более поздних исследованиях K.Huybrechts и соавт. (2014 г.), K.Furu и соавт. (2015 г.) с учетом вклада в риск сопутствующих факторов не было обнаружено существенного увеличения распространенности врожденных сердечно-сосудистых аномалий у младенцев, которые подвергались воздействию исследуемых лекарственных препаратов в утробе матери [71, 72]. Данные о развитии других пороков менее согласованы для всех представителей антидепрессантов. Различия между препаратами СИОЗС не имеют прочной доказательной основы из-за обилия противоречивых данных. Имеется лишь ограниченное число свидетельств, что пароксетин отличается большим риском развития врожденных аномалий [70]. В отношении безопасности других групп антидепрессантов в I триместре беременности имеется незначительное количество сведений. Так, например, в работах S.Bellantuono и соавт. (2015 г.) и D.Lassen и соавт. (2016 г.) показано, что прием венлафаксина в период гестации относительно безопасен, особенно в отношении крупных пороков развития [73, 74]. В связи с фактическим отсутствием убедительных данных относительно безопасности использования миртазапина, тразодона и дулоксетина док-

тор A.Wieck предостерегла от их назначения беременным и кормящим для купирования симптомов депрессии.

Использование антидепрессантов во II и III триместрах может приводить к повышению риска преждевременных родов (ОШ 1,53) [75]. В то же время депрессия у матери во время беременности сама по себе связана с увеличением вероятности преждевременных родов (ОШ 1,37) [76].

Прием антидепрессантов также влияет на здоровье ребенка в неонатальном периоде. Воздействие СИОЗС на поздних сроках ассоциировано с развитием персистирующей легочной гипертензии новорожденного – ПЛГН (2,9–3,5 на 1 тыс. детей) [77]. В исследовании K.Nuybrechts и соавт. (2015 г.) на большой выборке пациентов показано, что у 322 детей, чьи матери принимали СИОЗС на поздних сроках беременности, развилась ПЛГН (28,3–35,2 на 10 тыс. родов) в сравнении с 7630 детьми, не испытывавшими внутриутробного влияния антидепрессантов (20,4–21,3 на 10 тыс. родов), что подтверждает повышение риска ПЛГН при приеме препаратов СИОЗС во второй половине беременности [78]. Помимо всего прочего все антидепрессанты способны нарушать неонатальную адаптацию (ОШ 5,07), чаще в виде неонатального респираторного дистресса, тремора и гипогликемии (19%) [79]. Симптомы дезадаптации возникают у каждого третьего ребенка, однако отличаются умеренной выраженностью, транзиторностью и не требуют дополнительных медицинских вмешательств [78].

Проблема риска аутистических расстройств у детей, чьи матери принимают антидепрессанты во время беременности, широко обсуждается в научных кругах. Из анализа тематических исследований следует, что риск развития подобных расстройств повышен (абсолютный риск от 1,1 и 1,8) [80, 81]. Однако достоверность связи между внутриутробным воздействием СИОЗС и развитием расстройств аутистического спектра сомнительна по причине невозможности учета вклада других сопутствующих факторов [82, 83]. Применение ТЦА, СИОЗС и венлафаксина не оказывает влияния на развитие нейроразвиточных нарушений в раннем детском возрасте [84, 85]. В исследовании M.Handal и соавт. (2015 г.) отмечена слабая связь воздействия СИОЗС с задержкой двигательного развития (нарушением мелкой моторики) в возрасте 3 лет, но данные не имели клинической значимости [86].

Таким образом, при выборе антидепрессантов из ряда ТЦА, СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина для лечения психопатологии у беременных женщин следует учитывать сроки беременности, опыт предыдущей терапии (эффективность и переносимость), информацию по профилю безопасности используемых препаратов. Психотерапия – 1-я линия коррекции нарушений при тревожных и депрессивных расстройствах у беременных, и только в случае предпочтения медикаментозного лечения самой пациенткой или неэффективности психотерапии рассматривается возможность назначения лекарственных препаратов.

Применение бензодиазепинов в I триместре беременности не приводит к формированию крупных пороков развития плода [87, 88]. Вместе с тем, по замечанию лектора, использовать бензодиазепины в период зачатия, во время беременности и после родов необходимо строго по показаниям (тревога, возбуждение) и короткими курсами.

Исследования показывают, что использование гипнотиков (Z-препараты) в перинатальный период не приводит к появлению выраженных врожденных аномалий [88, 89]. Изучение одного из препаратов этой группы (золпидем) позволило сделать вывод о его относительной безопасности. В исследовании L.Wang и соавт. (2010 г.) показано, что прием золпидема во время беременности незначительно увеличивает риск преждевременных родов – 1,49 (95% ДИ

1,28–1,74), рождения ребенка с низкой массой тела – 1,39 (95% ДИ 1,17–1,64), гипотрофии плода (низкая масса для данного гестационного возраста) – 1,34 (95% ДИ 1,20–1,49) и кесарева сечения – 1,74 (95% ДИ 1,59–1,90) [90]. В отношении других препаратов, часто применяемых в купировании симптомов инсомнии (например, trazodon, промазин и т.д.), нет достаточной информации по безопасности, поэтому их применение у беременных не рекомендуется.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения первые 6 мес после рождения дети должны находиться исключительно на грудном вскармливании. По истечении этого срока для удовлетворения пищевых потребностей младенцам необходимо получать адекватное и безопасное питание пищевыми добавками параллельно с продолжением грудного вскармливания в течение 2 лет и более [91].

Принимая во внимание рекомендации по грудному вскармливанию, актуальным является вопрос о применении психофармакотерапии в период лактации. Для оценки степени влияния препаратов на ребенка используется показатель «относительная младенческая доза» – ОМД (англ. Relative Infant Dose) – это доза, получаемая через грудное молоко ребенком относительно материнской дозы, выражаемая в процентах. ОМД < 10% считается «относительно безопасной». Большинство психотропных препаратов имеют показатель ниже 10%, за редким исключением. Так, для ламотриджина и лития этот показатель составляет 9,2–18,3 и 12–30,1% соответственно, основываясь на этих данных, предпочтительно в период лактации использовать препараты вальпроевой кислоты и карбамазепина [92–95].

При назначении ТЦА, СИОЗС или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина в период лактации учитывают преимущества грудного вскармливания для женщины и ребенка, оценивают риски, связанные с изменениями ранее эффективного лечения или его отменой. СИОЗС считаются одними из самых изученных препаратов в отношении применения в период лактации. В частности, сертралин, пароксетин и флуоксамин являются препаратами выбора для лечения депрессии у кормящих женщин, так как в меньшей степени выделяются с грудным молоком и практически не вызывают нежелательных явлений у ребенка. Учитывая ОМД, длительный период полувыведения и сообщаемые побочные эффекты у младенцев, использование циталопрама, эсциталопрама и флуоксетина противопоказано во время грудного вскармливания [96].

ТЦА имеют менее благоприятный профиль нежелательных явлений и гораздо более высокий риск смертности при передозировке. Тем не менее их применение относительно безопасно, так как большинство ТЦА имеют низкую секрецию в грудное молоко. ОМД для различных представителей ТЦА находится в пределах 10%: амитриптилин – 1,5%, кломипрамин – 2,8%, дотипин – 4,4%, доксепин – 1,2%, имипрамин – 0,15% и нортриптилин – 1,5%. В большинстве случаев не было обнаружено никаких неблагоприятных эффектов при их воздействии.

Относительно безопасности применения гипнотиков и анксиолитиков в период лактации данных мало, только 16 (57%) из 28 препаратов в настоящий момент изучены. При назначении бензодиазепинов необходимо принимать во внимание разницу в метаболизме бензодиазепинов у новорожденных и взрослых: у первых метаболизм значительно медленнее, что в итоге ведет к кумуляции препаратов с длительным периодом полувыведения, как следствие – развитию седации и тошноты. С учетом этого следует отдавать предпочтение препаратам с коротким периодом полувыведения и проводить постоянный мониторинг состояния младенца, а при появлении токсических эффектов сразу прекратить грудное вскармливание [97].

Антипсихотики – это класс с наименьшим количеством исследований (изучены 11 из 22 препаратов), касающихся использования во время грудного вскармливания. Хлорпромазин и оланзапин принято считать препаратами первого выбора для лечения психотических расстройств в период лактации, также допустимо использование галоперидола и кветиапина. Нежелательными для применения признаны клозапин и сульпирид. Все антипсихотические препараты имеют относительно длительные периоды полувыведения, поэтому следует наблюдать за развитием легаргии и седации у младенцев.

Если возникает необходимость в назначении психотропных препаратов, то необходимо предоставить полную информацию обоим родителям о последствиях воздействия препаратов на здоровье новорожденных [98]. Педиатр также должен быть осведомлен о потенциальных побочных эффектах воздействия медикаментов и взаимодействиях с другими препаратами, проводить клинический мониторинг состояния младенца (поведение ребенка, сон, питание).

Резюмируя свой доклад, доктор А. Wiecek обратила внимание аудитории на необходимость индивидуальной оценки параметров риск/польза при выборе психофармакологического сопровождения в период зачатия, во время беременности и грудного вскармливания; отметила важность междисциплинарного подхода при ведении беременности, осложненной хроническим психическим расстройством, подчеркнула необходимость тесного взаимодействия как с будущей матерью, так и ее близкими. А. Wiecek подчеркнула, что проявления психической патологии могут существенно в большей степени нарушать процессы физиологического развития плода и негативно сказываться на состоянии здоровья матери, чем возможные неблагоприятные эффекты от использования психофармакотерапии в период беременности.

Литература/References

- Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL. A review of postpartum psychosis. *J Women's Health* 2006; 15 (4): 352–68.
- Spinelli M.G. *Psychiatric Disorders During Pregnancy and Postpartum*. *J Am Med Women's Ass'n* 1998; 53: 165.
- Brockington I. *A historical perspective on the psychiatry of motherhood. Perinatal stress, mood and anxiety disorders*. Karger Pub 2005; 173: 1–5.
- Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E (ed). *Mood disorders in women*. MDunitz, 2000.
- Esquirol É. *Des maladies mentales*. 1838.
- Butts HF. *Post-partum psychiatric problems. A review of the literature dealing with etiological theories*. *J National Med Assoc* 1969; 61 (2): 136.
- American Psychiatric Association et al. *DSM-II: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. *Am Psychiatric Assoc* 1975.
- Frances A et al. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. American Psychiatric Association, 1994.
- Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL. A review of postpartum psychosis. *J Women's Health* 2006; 15 (4): 352–68.
- Brockington I. *Puerperal psychosis: Motherhood and mental health*. New York: Oxford University Press, 1996; p. 200.
- Wisner KL, Peindl KS, Hanusa BH. *Psychiatric episodes in women with young children*. *J Affect Dis* 1995; 34 (1): 1–11.
- O'Hara MW, Wisner KL. *Perinatal mental illness: definition, description and aetiology*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28 (1): 3–12.
- Maternal mental health and child health and development in low and middle income countries. Report of the WHO meeting*. Geneva, World Health Organization, 2008.
- Oates M. *Perinatal maternal mental health services*. London, England: Royal College of Psychiatrists, 2000.
- National Collaborating Centre for Mental Health UK et al. *Antenatal and postnatal mental health: the NICE guideline on clinical management and service guidance*. British Psychological Society, 2007.
- Valdimarsdóttir U et al. *Psychotic illness in first-time mothers with no previous psychiatric hospitalizations: a population-based study*. *PLoS Med* 2009; 6 (2): e1000013.
- Viguera AC et al. *Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance*. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (2): 179–84.
- Munk-Olsen T et al. *New parents and mental disorders: a population-based register study*. *JAMA* 2006; 296 (21): 2582–9.
- Munk-Olsen T et al. *Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period*. *Arch General Psychiatry* 2009; 66 (2): 189–95.
- Dellicour S, ter Kuile FO, Stergachis A. *Pregnancy exposure registries for assessing antimalarial drug safety in pregnancy in malaria-endemic countries*. *PLoS Med* 2008; 5 (9): e187.
- Källén B. *The problem of confounding in studies of the effect of maternal drug use on pregnancy outcome*. *Obstet Gynecol Int* 2011; 2012.
- Grote NK et al. *A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction*. *Arch General Psychiatry* 2010; 67 (10): 1012–24.
- Bodén R et al. *Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study*. 2012.
- Lin HC et al. *Maternal schizopbrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference?* *Schizopbrenia Res* 2010; 116 (1): 55–60.
- Barnes TRE. *Schizopbrenia Consensus Group of the British Association for Psychopbarmacology. Evidence-based guidelines for the pbarmacological treatment of schizopbrenia: recommendations from the British Association for Psychopbarmacology*. *J Psychopbarmacol* 2011; 25 (5): 567–620.
- Ennis ZN, Damkier P. *Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116 (4): 315–20.
- Bellet F et al. *Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24 (4): 368–80.
- Tob S et al. *Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the US, 2001–2007: a population-based study of 585,615 deliveries*. *Arch Women's Mental Health* 2013; 16 (2): 149–57.
- Coughlin CG et al. *Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2015; 125 (5): 1224–35.
- Sørensen MJ et al. *Risk of Fetal Death after Treatment with Antipsychotic Medications during Pregnancy*. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0132280.
- HAPO Study Cooperative Research Group et al. *Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index*. *BJOG* 2010; 117 (5): 575.
- Wendland EM et al. *Gestational diabetes and pregnancy outcomes—a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria*. *BMC* 2012; 12 (1): 1.
- Reis M, Källén B. *Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome*. *J Clin Psychopbarmacol* 2008; 28 (3): 279–88.
- Bodén R et al. *Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects*. *Arch General Psychiatry* 2012; 69 (7): 715–21.
- Habermann F et al. *Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study*. *J Clin Psychopbarmacol* 2013; 33 (4): 453–62.
- Peng M et al. *Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study*. *Psychopbarmacology* 2013; 228 (4): 577–84.
- Gentile S. *Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review*. *Schizopbrenia Bulletin* 2010; 36 (3): 518–44.

38. Kris EB. Children of mothers maintained on pharmacotherapy during pregnancy and postpartum. *Curr Ther Res, Clin Experimental* 1965; 7 (12): 785–9.
39. Slone D et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128 (5): 486–8.
40. Batterham RL. National Institute for Health and Care Excellence (2014). Obesity-Identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults. CG43.
41. Wells PG et al. Oxidative damage in chemical teratogenesis. *Mutation Res/Fundamental Molecular Mechanisms Mutagenesis* 1997; 396 (1): 65–78.
42. Holmes LB et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344 (15): 1132–8.
43. Meador KJ et al. Pregnancy registries in epilepsy: A consensus statement on health outcomes. *Neurology* 2008; 71 (14): 1109–17.
44. Jentink J et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010; 341: c6581.
45. Jentink J et al. Valproic acid mono-therapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362 (23): 2185–93.
46. Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2009; 72 (12): 1108–9.
47. Holmes LB et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008; 70 (22). Part 2: 2152–8.
48. Dolk H et al. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 2008; 71 (10): 714–22.
49. Cunnington MC et al. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 2011; 76 (21): 1817–23.
50. Bromley RL et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010; 51 (10): 2058–65.
51. Meador KJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive function at age 3. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597–605.
52. Adab N et al. The long-term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurology, Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (11): 1575–83.
53. Meador KJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12 (3): 244–52.
54. Bromley RL et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2013; 84 (6): 637–43.
55. Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309 (16): 1696–703.
56. Wood AG et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia* 2015; 56 (7): 1047–55.
57. Perucca P, Camfield P, Camfield C. Does gender influence susceptibility and consequences of acquired epilepsies? *Neurobiol Dis* 2014; 72: 125–30.
58. Weinstein MR. Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period. *Handbook Lithium Ther. Springer Netherlands*, 1980; p. 421–30.
59. Diaw-Citrin O. et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 2014.
60. Ornoy A, Yacobi S. Lithium and pregnancy Response. *Israel J Psychiatry Related Sci* 2008; 45 (4): 301.
61. McKnight RF et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379 (9817): 721–8.
62. Schou M. What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54 (3): 193–7.
63. American college of obstetricians and gynecologists 2007, practice bulletin number 87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17978143>
64. Morrow JI et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 (5): 506–11.
65. Jentink J et al. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2010; 19 (8): 803–7.
66. Wlodarczyk BJ et al. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genetics. Part A* 2012; 158 (8): 2071–90.
67. European Medicines Agency (EMA). http://www.ema.europa.eu/ima/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002186.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1
68. NICE Clinical Guideline 192. 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg192>. National Institute for Health and Care Excellence.
69. Charlton RA et al. Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions. *BJOG* 2015; 122 (7): 1010–20.
70. Grigoriadis S et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (4): 321–41.
71. Huybrechts KF et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014; 370 (25): 2397–407.
72. Furu K et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015; 350: b1798.
73. Bellantuono C et al. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol: Clin Experimental* 2015; 30 (3): 143–51.
74. Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118 (1): 32–6.
75. Huybrechts KF et al. Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (3): e92778.
76. Grigoriadis S et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: f6932.
77. Huybrechts KF et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA* 2015; 313 (21): 2142–51.
78. Grigoriadis S et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (4): e293–e308.
79. Forsberg L et al. Neonatal Adaptation in Infants Prenatally Exposed to Antidepressants-Clinical Monitoring Using Neonatal Abstinence Score. *PLoS One* 2014; 9 (11): e111327.
80. Man KK et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurosci Biobehavioral Rev* 2015; 49: 82–9.
81. Christensen J, Parner ET, Vestergaard M. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 449–59.
82. Boukbris T et al. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr* 2015; p. 1–8.
83. Castro VM et al. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. *Translational Psychiatry* 2016; 6 (1): e708.
84. Nulman I et al. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry* 2012; 169 (11): 1165–74.

85. Santucci AK et al. Impact of prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors or maternal major depressive disorder on infant developmental outcomes. *J Clin Psychiatry* 2014; 75 (10): 1088–95.
86. Handal M et al. Motor development in children prenatally exposed to selective serotonin reuptake inhibitors: a large population-based pregnancy cohort study. *BJOG* 2016; 123 (12): 1908–17.
87. Rounds M. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33 (1): 46–8.
88. Ban L et al. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PloS One* 2014; 9 (6): e100996.
89. Wikner BN, Källén B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31 (3): 356–9.
90. Wang LH et al. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88 (3).
91. World health organization. *Global strategy for infant and young child feeding*. Geneva, 2003.
92. Hale TW, Hilary E. Rowe. *Medications and mothers' milk*. Pharmasoft Medical Pub, 2004. Lutz UC et al. Aripiprazole in pregnancy and lactation: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30 (2): 204–5.
93. Teoh S et al. Estimation of rac-amisulpride transfer into milk and of infant dose via milk during its use in a lactating woman with bipolar disorder and schizophrenia. *Breastfeeding Med* 2011; 6 (2): 85–8.
94. Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 197–208.
95. Tripathi BM, Majumder P. Lactating mother and psychotropic drugs. *Mens Sana Monographs* 2010; 8 (1): 83.
96. Oystein Berle J, Spigset O. Antidepressant use during breastfeeding. *Cur Women's Health Rev* 2011; 7 (1): 28–34.
97. Sivertz K, Kostaras X. The use of psychotropic medications in pregnancy and lactation. *BC Med J* 2005; 47: 135–8.
98. Burt VK et al. The use of psychotropic medications during breastfeeding. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (7): 1001–9.

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

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

Неинвазивные методы лечения депрессии в контексте Европейского психиатрического конгресса (обзорная статья)

Г.Сихарулидзе✉

Лейденский университет, Нидерланды

✉gsikharulidze@gmail.com

Среди наиболее значительных вопросов, затронутых в рамках конгресса Европейской психиатрической ассоциации, который состоялся в 2017 г., фигурировали механизмы действия методов неинвазивного лечения депрессии и их практическое применение. Неинвазивные методы стимуляции головного мозга открывают многообещающие перспективы, на что указывает их терапевтический потенциал в плане модуляции функционирования мозга, при которой отмечаются положительные изменения в патологических нейробиологических процессах. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) была признана методом лечения депрессий, устойчивых к другим способам терапии, в Канаде, Австралии, Новой Зеландии, странах Евросоюза и Израиле. Транскраниальная электростимуляция – это неинвазивный метод стимуляции мозга, который в последние годы вызывает большой интерес в научной среде. Комбинация методов рТМС и транскраниальной электростимуляции постоянным током с магнитно-резонансной томографией позволяет сопоставлять здоровые и патологические нейронные связи и изучать течение различных психических расстройств, в частности таких, как большое депрессивное расстройство и шизофрения.

Ключевые слова: ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электростимуляция, депрессия, тревога, коморбидность.

Для цитирования: Сихарулидзе Г. Неинвазивные методы лечения депрессии в контексте Европейского психиатрического конгресса (обзорная статья). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (3–4): 43–46.

Non-invasive treatments for depression in the context of the European psychiatric Congress (review article)

G.Sikharulidze✉

Leyden University, Netherlands

✉gsikharulidze@gmail.com

Among the most significant issues raised in the framework of the Congress of the European Psychiatric Association (EPA), which was held in 2017 the mechanisms of action of non-invasive treatment of depression and their practical application were featured. Non-invasive methods of brain stimulation offer promising prospects, which indicates their therapeutic potential in terms of modulation of brain functioning, in which positive changes in pathological neuropsychic processes can be noted. Rhythmic transcranial magnetic stimulation (TMS) has been recognized as a treatment for depression resistant to other therapies in Canada, Australia, New Zealand, the EU and Israel. Transcranial electrical stimulation is a non-invasive method of brain stimulation that attracts great interest in the scientific environment last years. The combination of rhythmic TMS and transcranial direct current stimulation with magnetic resonance imaging makes it possible to compare healthy and pathological neural connections and to study the course of various psychiatric disorders such as major depressive disorder and schizophrenia.

Key words: rhythmic transcranial magnetic stimulation, transcranial electrical stimulation, depression, anxiety, comorbidity.

For citation: Sikharulidze G. Non-invasive treatments for depression in the context of the European psychiatric Congress (review article). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (3–4): 43–46.

Общий обзор

Транскраниальная магнитная стимуляция

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) как метод существует пока что только пару десятилетий. Ритмическая ТМС (рТМС) изначально использовалась в качестве метода лечения тех нейробиологических заболеваний, которые были вызваны патологической возбудимостью нейронов (P.Rossini, S.Rossi, 2007). В 2007 г. ТМС была признана методом лечения депрессий, устойчивых к другим способам терапии, в Канаде, Австралии, Новой Зеландии, странах Евросоюза и Израиле, в то время как в Америке эта методика на данный момент еще проходит IV этап исследований (L.Marangell, M.Martinez, R.Jurdi, H.Zboyan, 2007).

ТМС – это безопасная и простая процедура, которая характеризуется минимальными побочными эффектами.

В проведенных на сегодняшний день исследованиях, которые включают в себя до 10 тыс. терапевтических сессий с использованием данной методики, не описано ни одного случая, приведшего к смерти или возникновению эпилептических припадков у пациента. ТМС легко переносится, и процент отказов от этой процедуры очень низок (4,5%), да и в этом случае причиной отказа является легкий дискомфорт или болезненные ощущения в коже головы (P.Janicak и соавт., 2008).

На сегодняшний день точный механизм действия ТМС остается неустановленным. Как показывает компьютерная аксиальная томография зрительной коры, ритмические импульсы ТМС вызывают дозозависимую реакцию, эффект которой возрастает при увеличении продолжительности или интенсивности стимуляции (S.Bestmann, 2008). Короткие импульсы ТМС (продолжительностью около

1 мин) приводят к начальной активизации и продолжительному сдерживанию нейронной реакции (в течение 5–10 мин). ТМС также прекращает активность коры лобной доли со смещением фаз взаимодействия между нервными сигналами.

Изменения в нервной активности отражаются и на гемодинамических сигналах; ТМС способствует усилению процесса обогащения тканей кислородом и увеличивает его продолжительность (E.Allen, B.Pasley, T.Duong, R.Freeman, 2007).

Метод ТМС наиболее широко используется в лечении случаев депрессии, где он и наиболее тщательно изучен. Этот способ также подтверждает асимметричность функционирования полушарий мозга при депрессивных нарушениях. Причины гиперактивности правой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) головного мозга и гипоактивности левой ДЛПФК до сих пор не выяснены. Несмотря на это, по данным функциональной магнитно-резонансной томографии гиперактивность правой ДЛПФК коррелирует с тяжестью депрессии и колебаниями внимания. Снижение активности левой ДЛПФК связано с негативными эмоциями (S.Grimm и соавт., 2008). Эти аспекты важны для выбора правильной техники стимуляции. В случае терапевтически резистентной депрессии высокочастотная рТМС левой ДЛПФК приводит к росту активности левого отдела верхней височной доли (left precuneus), а воздействие низкочастотной рТМС на правую ДЛПФК снижает активность передне-центральной извилины.

При лечении депрессий стимуляция левой ДЛПФК при помощи ТМС с частотой 10 Гц была более эффективна, чем плацебо-стимуляция (D.Avery и соавт., 2006). ТМС усиливает эффект антидепрессантов за счет увеличения возбудимости левой ДЛПФК при применении транскраниальной магнитной стимуляции с частотой 10 Гц или за счет снижения возбудимости правой ДЛПФК при ТМС с частотой 1 Гц (W.Stern, J.Tormos, Press и соавт., 2007).

Неинвазивность и безопасность этой методики обеспечивает возможность ее длительного применения для лечения случаев терапевтически резистентной депрессии, что подразумевает, что более длительный курс лечения может оказать дополнительный терапевтический эффект. В сравнительном рандомизированном исследовании воздействия активной рТМС и плацебо-рТМС на пациентов с терапевтически резистентной депрессией, не отреагировавших на 4-недельный курс лечения, у 26% пациентов отмечался хороший терапевтический эффект, а у 11% – полная ремиссия в результате 6-недельных терапевтических сеансов рТМС (D.Avery и соавт., 2008).

Транскраниальная электростимуляция постоянным током

Транскраниальная электростимуляция постоянным током (ТСПТ) – это еще один неинвазивный метод лечения терапевтически резистентной депрессии, который состоит в стимулировании коры головного мозга электрическим током сравнительно низкой мощности при помощи прикрепленных к коже головы электродов. С увеличением полярности стимуляции эта методика вызывает изменения в возбудимости коры и спонтанную нервную активность (M.Nitsche, P.Boggio, F.Fregni, A.Pascual-Leone, 2009).

В первом рандомизированном двойном слепом исследовании, контролируемом методом плацебо, оценивалась эффективность методики ТСПТ для лечения 10 пациентов, у которых незадолго до того была диагностирована депрессия, они не проходили лечения антидепрессантами и не находились на медикаментозном лечении (F.Fregni и соавт., 2006). В этом исследовании после 6 сессий ТСПТ в условиях ежедневной стимуляции в течение 20 мин с мощ-

ностью 1 мА сравнительно сократились симптомы депрессии, что подтверждала оценка по опросникам депрессий Бека и Гамильтона, а при использовании плацебо-стимуляции подобного улучшения состояния у пациентов не наблюдалось. В условиях реальной стимуляции у 4 из 5 субъектов отмечалось улучшение состояния, а средние показатели снижения баллов по шкале депрессий колебались от 60 до 70%.

В следующем исследовании количество сессий было увеличено до 10 дней, а интенсивность стимуляции выросла до 2 мА. Основной целью исследования стало изучение возможности продления и поддержания антидепрессивного эффекта электростимуляции методом ТСПТ (P.Boggio и соавт., 2008). Были рандомизированно отобраны 40 пациентов с умеренной и острой депрессией, которым проводилась префронтальная электростимуляция (n=21), электростимуляция затылочной доли (n=9) и плацебо-стимуляция (n=10). Симптомы депрессии оценивались по шкале депрессий Гамильтона и Бека до стимуляции, сразу же после стимуляции, а также на 15 и 30-й день после стимуляции. В результате исследования оказалось, что только префронтальная электростимуляция вызвала значительное снижение депрессивных симптомов – приблизительно до 40%, и этот эффект сохранялся в течение 30 дней с момента последней сессии. В аналогичном исследовании антидепрессивный эффект префронтальной электростимуляции сравнивался с эффектом 6-недельного лечения флуоксетином в дозировке 20 мг и с эффектом плацебо-стимуляции (S.Rigonatti и соавт., 2008). Как реальная ТСПТ, так и ТСПТ значительно снижали депрессивную симптоматику, а плацебо-ТСПТ не дала никакого эффекта. Следует отметить, что эффект ТСПТ с самого начала был максимальным сразу же после завершения стимуляции и сохранялся в течение последующих 4 нед, в то время как эффект флуоксетина был запоздалым и достигал пика через 6 нед после начала лечения.

Результаты этого исследования важны как минимум в двух аспектах:

- а) клинические улучшения, достигаемые путем стимуляции методом ТСПТ, аналогичны терапевтическому эффекту антидепрессантов у пациентов в той же популяции;
- б) терапевтический эффект быстрее достигается при стимуляции методом ТСПТ, чем в случае фармакологического лечения.

Механизм действия методов неинвазивного лечения депрессии и их практическое применение

Среди наиболее значительных вопросов, затронутых в рамках конгресса Европейской психиатрической ассоциации (European Psychiatry Association, EPA), состоявшегося в 2017 г., фигурировали механизмы действия методов неинвазивного лечения депрессии и их практическое применение. Этой теме было посвящено 4 доклада. Ниже приведен краткий обзор их содержания с учетом актуальности в сегодняшней психиатрии и перспектив проведения исследований в будущем.

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) – это неинвазивный метод стимуляции мозга, который в последние годы вызывает большой интерес в ученой среде. Считается, что наиболее часто используемая форма транскраниальной стимуляции – стимуляция постоянным током (ТСПТ) – вызывает модуляцию потенциала покоя нейронов. Так, стимуляция моторной коры анодными электродами вызывает повышенное возбуждение нейронов. При этом, по данным ряда последних исследований, эффект, достигаемый при помощи стимуляции ТСПТ, распространяется не только на участки коры, но и на такие более глубоко расположенные структуры мозга, как средний мозг. Последний также активно регулирует периферийные фи-

зиологические процессы. Так, стимуляция ТСПТ, которая направлена преимущественно на моторную кору, вызывает изменения в периферийном метаболизме глюкозы. Также оказалось, что стимуляция ДЛПФК вызывает изменения в секреции кортизола и функционировании автономной нервной системы. Несмотря на проведенные исследования, существующих данных о периферийном воздействии стимуляции транскраниальной стимуляции по-прежнему недостаточно. Изучить такое потенциальное воздействие особенно важно с точки зрения оценки безопасности транскраниальной стимуляции и ее терапевтического потенциала (Lehto, 2017).

ТЭС профронтальной коры постоянным током (ТСПТ) оценивалась в качестве неинвазивного метода терапевтической стимуляции мозга при лечении больших с большим депрессивным расстройством и другими нейropsychическими расстройствами. В обоих случаях оценивалось воздействие на различные участки профронтальной коры (например, на дорсолатеральные и дорсомедиальные участки префронтальной коры и т.д.), которые в значительной степени участвуют в патофизиологии того или иного расстройства. Несмотря на то что воздействие метода ТСПТ на уровне моторной коры широко изучено путем функциональной магнитно-резонансной томографии, его влияние на префронтальную кору, а именно на связи между нейронами, находящимися в состоянии покоя, в меньшей степени исследовано. Выходя за рамки парадигмы моторной коры, авторы исследований пытаются найти такую модель стимуляции префронтальной коры постоянным током, которая будет вызывать модуляцию функциональных связей в различных условиях, что позволит разработать протоколы стимуляции методом ТСПТ для проведения клинических исследований эффективности этого метода в лечении таких состояний, как большое депрессивное расстройство и шизофрения. Одна из основных проблем исследований головного мозга заключается в том, что пациенты в них представлены индивидуально, а не как группа. Согласно последним исследованиям методом функциональной магнитно-резонансной томографии связи в мозгу отдельного индивида демонстрируют внутреннюю вариабельность, отличную от вариабельности между индивидами. Возможно использование нескольких методов нейровизуализации для разработки такой классификационной системы, которая позволит надежно оценить эффекты неинвазивной стимуляции мозга. Эти способы нейровизуализации учитывают как индивидуальные характеристики мозга, так и то, в каком состоянии – возбуждения или покоя – находится тот или иной участок мозга. Анатомические исследования воздействия стимуляции методами рТМС и ТСПТ на мозг здоровых людей и пациентов с нейropsychиатрическими расстройствами демонстрируют многообещающие перспективы такой стимуляции.

Комбинация нейровизуализации и неинвазивных методов стимуляции мозга позволяет разработать и сопоставить новые функциональные модели в различных здоровых и патологических состояниях, в том числе в случае развития любого психического расстройства (Keeser, 2017).

В настоящее время проводятся широкие исследования воздействия ТЭС на функционирование головного мозга человека и возможность его модуляции. За последние годы увеличился интерес исследователей к применению метода ТЭС с целью улучшения когнитивных способностей не только в популяции пациентов с расстройствами, но и в популяции здоровых индивидов. В частности, положительный результат в плане улучшения когнитивного функционирования дает комбинация ТЭС и когнитивных упражнений. Следует отметить, что на сегодняшний день

мало что известно о влиянии индивидуальных различий на результаты вмешательства (Brem, 2017).

Методом лечения пациентов с большим депрессивным расстройством, устойчивых к медикаментозному лечению, является рТМС, направленная на левую ДЛПФК. Однако реакция на антидепрессанты изменчива, и на сегодняшний день нет четко выраженных предикторов этой реакции, которые можно было бы использовать в клинической практике.

Целью одного из последних анализов являлось исследование того, является ли воздействие рТМС частотой 10 Гц на моторную кору предиктором антидепрессивного эффекта при стимуляции ДЛПФК тем же методом и с той же частотой. В исследовании участвовал 51 пациент с диагностированным терапевтически устойчивым большим депрессивным расстройством, которому назначался 10-дневный курс стимуляции ДЛПФК методом рТМС, после чего антидепрессивная реакция оценивалась по снижению баллов по шкале оценки депрессии Гамильтона. До начала лечения исследователи замеряли амплитуду потенциала моторного возбуждения путем стимуляции моторной коры методом рТМС. Замеры потенциала моторного возбуждения осуществлялись в соответствии с каждым импульсом ТМС путем поверхностной электромиографии, до и после воздействия на моторную кору методом рТМС. Также высчитывалась модуляция потенциала моторного возбуждения, критерием оценки которого являлась средняя величина изменения амплитуды потенциала моторного возбуждения после стимуляции методом рТМС. Модуляция потенциала моторного возбуждения оказалась надежным предиктором снижения проявлений депрессии после курса стимуляции ДЛПФК мозга методом рТМС: чем выше было кортикоспинальное возбуждение, вызванное рТМС моторной коры, тем выше был антидепрессивный эффект. Эти результаты указывают на то, что кортикоспинальное возбуждение, вызванное рТМС моторной коры, является потенциальным предикторным биомаркером антидепрессивного эффекта, который может быть достигнут при стимуляции ДЛПФК методом рТМС с частотой 10 Гц, что в будущем может внести значительный вклад в лечение депрессий методом рТМС (Oliveira-Maia, Press, A.Pascual-Leone, 2017).

Обсуждение

Неинвазивные методы стимуляции головного мозга открывают многообещающие перспективы, на что указывает их терапевтический потенциал в плане модуляции функционирования мозга, при которой отмечаются положительные изменения в патологических нейropsychических процессах.

Существует определенная связь между ТЭС, а именно ТСПТ, и физиологическими изменениями. Исследование этой связи играет важную роль в разработке безопасных и терапевтически эффективных методик лечения при различных нейropsychических расстройствах (Lehto, 2017).

Важную роль играют исследования, посвященные изучению улучшения когнитивных функций мозга в результате ТЭС (Brem, 2017). Следует также отметить комбинацию кортикоспинального возбуждения и стимуляции префронтальной коры методом рТМС, которая имеет задокументированный антидепрессивный эффект (Oliveira-Maia, Press, A.Pascual-Leone, 2017). Комбинация методов рТМС и ТСПТ с магнитно-резонансной томографией позволяет сопоставлять здоровые и патологические нейронные связи и изучать течение различных психических расстройств, в частности таких, как большое депрессивное расстройство и шизофрения (Keeser, 2017).

Литература/References

1. Allen EA, Pasley BN, Duong T, Freeman RD. Transcranial magnetic stimulation elicits coupled neural and hemodynamic consequences. *Science* 2007; 317 (5846): 1918–21. <http://doi.org/10.1126/science.1146426>
2. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W et al. A Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Major Depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59 (2): 187–94. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.003>
3. Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM et al. Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (3): 441–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294022>
4. Bestmann S. The physiological basis of transcranial magnetic stimulation. *Trends Cognitive Sci* 2008; 12 (3): 81–3. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2007.12.002>
5. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (2): 249–54. <http://doi.org/10.1017/S1461145707007833>
6. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA et al. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Dis* 2006; 8 (2): 203–4. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x>
7. Grimm S, Beck J, Schuepbach D et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63 (4): 369–76. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033>
8. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (2): 222–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18232722>
9. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116 (3): 174–81. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01033.x>
10. Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (TCITT): A Review. *Experiment Neurol* 2009; 219 (1): 14–9. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.038>
11. Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *European Psychiatry. J Assoc Eur Psychiatr* 2008; 23 (1): 74–6. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.09.006>
12. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: Diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 68 (7): 484–8. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250268.13789.b2>
13. Stern WM, Tormos JM, Press DZ et al. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2007; 19 (2): 179–86. <http://doi.org/10.1176/jnp.2007.19.2.179>

Сведения об авторе

Сихарулидзе Георгий – каф. психиатрии Лейденского университета. E-mail: gsikharulidze@gmail.com

Данный обзор подготовлен по материалам 30-го Конгресса Европейского колледжа нейropsychофармакологии (2–5 сентября 2017 г., Франция, Париж) участником проекта «Восточно-Европейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании "Сервье" специально для психиатрических журналов Зоны 10 ВПА (East European Educational WPA-Servier Academy – EEE WPA-Servier Academy)».

Патологическое накопительство, или Синдром Плюшкина

О.С.Белугина✉

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

✉theolgabelugina@gmail.com

Настоящая публикация представляет собой обзор материалов 30-го Конгресса Европейского колледжа нейropsychофармакологии (2–5 сентября 2017 г., Франция, Париж), посвященных эпидемиологии, клиническим особенностям, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению патологического накопительства.

Ключевые слова: патологическое накопительство, обсессивно-компульсивное расстройство, эпидемиология, клинические особенности, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение, когнитивно-поведенческая психотерапия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, DSM-4, DSM-5, Международная классификация болезней 10-го пересмотра, Международная классификация болезней 11-го пересмотра, Конгресс Европейского колледжа нейropsychофармакологии – 2017.

Для цитирования: Белугина О.С. Патологическое накопительство, или Синдром Плюшкина. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (3–4): 47–50.

Hoarding disorders

O.S.Belugina✉

Belarusian State Medical University. 220116, Republic of Belarus, Minsk, pr. Dzerzhinskogo, d. 83

✉theolgabelugina@gmail.com

This publication provides a symposium overview of the 30 th ECNP congress (2–5 September 2017, France, Paris) that covers epidemiology, clinical features, diagnostics, differential diagnosis and treatment aspects of hoarding disorders.

Key words: hoarding disorders, obsessive-compulsive disorder, epidemiology, clinical features, diagnostics, differential diagnostics, treatment, cognitive-behavioral psychotherapy, selective serotonin reuptake inhibitors, DSM-4, DSM-5, ICD-10, ICD-11, ECNP Congress 2017.

For citation: Belugina O.S. Hoarding disorders. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (3–4): 47–50.

Введение

Одной из обсуждаемых тем прошедшего Конгресса Европейского колледжа нейropsychофармакологии – European College of Neuropsychopharmacology, ECNP (2–5 сентября, Париж, Франция) стало такое психическое расстройство, как патологическое накопительство. В рамках одноименного симпозиума, председателем которого была профессор N.Fineberg (Великобритания), проводилась обучающая интерактивная сессия с представленными на ней клиническими случаями и обзором имеющейся литературы по этому вопросу. В представленных докладах на данную тему освещалась информация в области эпидемиологии, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения. Докладчиками являлись: D.Mataix-Cols (Швеция) и D.Cath (Нидерланды).

Патологическое накопительство (hoarding disorder), или хординг, синдром Плюшкина и пр., является психическим расстройством, которое характеризуется собиранием часто бесполезных вещей, в том числе мусора, из-за предполагаемой необходимости сохранять эти предметы и эмоциональных переживаний, связанных с ними, независимо от их фактической значимости или ценности. Это, в свою очередь, приводит к чрезмерному накоплению имущества (в квартире, сарае, на чердаках и даже во дворе дома), которое загромождает жилые помещения, существенно нарушает их предполагаемое использование, мешает повседневной жизни, передвижению, а иногда создает риск для жизни пациента и его окружения. Более того, для установления данного диагноза должны быть исключены общие медицинские состояния и другие пси-

хические расстройства, которые, как известно, могут тоже приводить к избыточному накоплению предметов.

В отличие от людей, которые целенаправленно занимаются тематическим коллекционированием и упорядочивают у себя дома имеющуюся коллекцию, пациенты с патологическим накопительством собирают множество предметов домашнего обихода: старую одежду, журналы, диски, письма, ручки, старые записки, чеки, газеты, рецепты, картонные коробки, кровати, ткань, булавки, коврики, старые лекарства. Все эти предметы (большинство из них непригодные для эксплуатации) сваливаются в кучу, без разбора и сортировки, а также сохраняются пациентом, даже если маловероятно их дальнейшее использование.

Кроме того, следует отметить, что если идет речь о накопительстве продуктов человеческого тела (ногти, волосы, испражнения), использованные носовые платки, испорченная еда, мертвые животные, то в данном случае следует заподозрить у пациента более тяжелое психическое расстройство, нежели патологическое накопительство. К данным состояниям следует отнести тяжелую форму обсессивно-компульсивного расстройства, органическое повреждение головного мозга, деменцию, шизофрению или проблемы с алкоголем.

Причинами патологического накопительства могут быть: эмоциональная привязанность (например, человек чувствует себя в безопасности, когда владеет вещью), отождествление себя с предметом и ощущение того, что однажды эта вещь понадобится [1].

Нужно отметить, что данная группа пациентов представляет собой тяжелое экономическое бремя как для семьи,

так и для общества. Они нуждаются в крупных денежных затратах на лечение (из-за неспособности позаботиться о самих себе, склонности к различным физическим недугам и коморбидным состояниям) и в привлечении коммунальных служб для утилизации накопленного ими имущества (D.Tolin и соавт., 2008, а; Drury и соавт., 2014). По данным имеющихся исследований, пациенты с патологическим накопительством в большинстве случаев оказываются социально изолированными из-за своего болезненного состояния, являются безработными, проживают в одиночестве, разведены (G.Steketee, R.Frost, 2003) и имеют низкий уровень качества жизни (S.Saxena и соавт., 2001; Drury и соавт., 2014). Помимо этого, 8–12% пациентов находятся под угрозой выселения или ранее выселились из жилого помещения (D.Tolin и соавт., 2008, b). Более того, данная группа пациентов, часто из-за антисанитарных условий, подвержены высокому риску инфицирования, а также могут пострадать от обвалов и пожаров в доме вследствие накопленного ими хлама (G.Steketee, R.Frost, 2003).

Распространенность патологического накопительства среди взрослого населения по результатам некоторых исследований колеблется в пределах от 2 до 6% [2], а среди подростков – в пределах 2% [3]. В рамках другого эпидемиологического исследования распространенность данного заболевания составила примерно 1,5% в равной степени как среди мужчин, так и женщин [4].

Течение заболевания обычно хроническое и прогрессирующее [5]. Симптомы, как правило, могут начинать проявляться в подростковые годы, а ухудшение наблюдается постепенно с возрастом, вызывая нарушения функционирования человека в повседневной жизни [6].

Патологическое накопительство: новый диагноз для DSM-5 и Международной классификации болезней 11-го пересмотра

Патологическое накопительство как симптом еще ранее было описано при различных психических расстройствах, таких как: деменция (при поражении лобных долей), поражения головного мозга, аутизм, при некоторых редких генетических нарушениях (синдром Прадера–Вилли) и расстройствах пищевого поведения (сбор и накопительство продуктов). Но наиболее часто патологическое накопительство являлось ассоциированным с обсессивно-компульсивным расстройством личности и обсессивно-компульсивным расстройством.

В 4-м издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – DSM) патологическое накопительство упоминалось как один из восьми критериев для диагностики обсессивно-компульсивного расстройства личности. К обсессивно-компульсивному расстройству данное состояние начинало иметь отношение только в том случае, если оно было выражено в крайней степени. А вот в Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра патологическое накопительство вообще не было упомянуто.

Однако по результатам исследований, проведенных на эту тему, большинство людей, которые страдают от патологического накопительства, не отвечают критериям обсессивно-компульсивного расстройства или другой более тяжелой психопатологии. Так, в ходе работы R.Frost и соавт. в 2011 г. среди 217 обследованных с патологическим накопительством были выявлены следующие коморбидные состояния: большое депрессивное расстройство – у 51%, генерализованное тревожное расстройство – 24,4%, социальная фобия – 23,5%, дефицит внимания и гиперактивность – 28% и только у 18% – обсессивно-компульсивное расстройство.

Таким образом, коморбидность в виде тревоги и расстройств настроения является нормой для патологическо-

го накопительства, но в большинстве случаев симптомы патологического накопительства не могут быть отнесены к упомянутым коморбидностям [1].

В связи с низкой эффективностью существующих подходов к лечению патологического накопительства как к обсессивно-компульсивному расстройству (когнитивно-поведенческая терапия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), наличием существенного дистресса и нарушению качества жизни пациентов и их окружения, а также распространенностью в популяции данной патологии от 2 до 5% появилась потребность в новом диагнозе (D.Mataix-Cos и соавт., 2010, 2012).

Патологическое накопительство как отдельное заболевание относительно недавно было включено в главу обсессивно-компульсивных и связанных с ними расстройств в 5-е издание DSM. Данное психическое расстройство также планируется включить в 11-й выпуск МКБ, что, в свою очередь, поможет в последующем упростить диагностику данного не до конца изученного состояния.

К основными диагностическим критериям патологического накопительства относятся:

1. Постоянная трудность расстаться с имеющимися вещами.
2. Данная трудность обусловлена ощутимой потребностью сохранять предметы и терзаниями при мысли о расставании с вещами.
3. Трудность расстаться с предметами обихода приводит к накоплению имущества, которое загромождает помещения и существенно затрудняет их использование. Уборка помещений инициируется членами семьи, специальными службами или органами власти.
4. Патологическое накопительство вызывает клинически значимый дистресс или ухудшения в социальной, профессиональной и других сферах функционирования пациента (включая нарушение безопасности в жилом помещении для себя и окружающих).
5. Проявления патологического накопительства не вызваны другими медицинскими состояниями (например, черепно-мозговой травмой, цереброваскулярным заболеванием и т.д.).
6. Проявления патологического накопительства невозможно объяснить другими психическими расстройствами (обсессивно-компульсивное, снижение энергии при большом депрессивном расстройстве, бредовые идеи при шизофрении и другом психотическом расстройстве, когнитивный дефицит при нейрокогнитивных расстройствах или ограниченные интересы при расстройствах аутистического спектра).

К спецификаторам данного расстройства следует отнести:

1. Трудность расстаться с вещами сочетается с потребностью в чрезмерном приобретении предметов, которые не понадобятся или для которых нет свободного места в помещении.
2. Степень инсайта (понимание и осознание степени тяжести собственного состояния):
 - достаточный инсайт: пациент признает, что связанные с хранением вещей убеждения и поведение (связанное с трудностями расставания с предметами, беспорядок или чрезмерное приобретение) доставляют множество проблем;
 - недостаточный инсайт: пациент в основном уверен, что убеждения и поведение, связанные с хранением предметов, не являются проблематичными, несмотря на доказательства обратного;
 - отсутствие инсайта или бредовые убеждения: пациент полностью уверен в том, что его убеждения и поведение, связанные с хранением предметов, не являются проблематичными, несмотря на доказательства обратного. За-

Тематическое коллекционирование и патологическое накопительство: различия		
	Тематическое коллекционирование	Патологическое накопительство
Предмет	Поиск предмета целенаправленный Предметы объединены между собой определенной тематикой	Нецеленаправленный поиск Предметы не объединены определенной темой Зачастую это приобретение множества различных предметов обихода
Процесс приобретения	Структурированный Планирование, поиск определенных предметов и их четкая организация в квартире	Неструктурированный Отсутствие предварительного планирования, организации и поиска конкретных предметов
Чрезмерное приобретение	Возможно, но менее распространено	Весьма распространено
Уровень организации	Высокий Предметы упорядочены в квартире, функциональность жилого помещения не нарушена	Низкий или отсутствует Предметы в квартире находятся в беспорядке, функциональность жилого помещения нарушена
Наличие дистресса	Редко Для большинства коллекционеров приобретение предметов приносит удовольствие	Присутствует К дистрессу приводят наличие беспорядка в помещении, принудительное избавление от вещей или отсутствие возможности приобрести их
Социальная дисфункция	Минимальная степень Есть семья, вовлечены в различные социальные отношения и взаимодействия Собирание коллекции как часть социального поведения	Тяжелая степень Отсутствие семьи, наличие социальных конфликтов и изолированность от общества
Ухудшение профессионального функционирования	Редко	Часто По мере прогрессирования патологического накопительства усиливается профессиональная дисфункция

частую именно данный тип инсайта наиболее часто встречается среди пациентов с патологическим накопительством [7].

Дифференциальная диагностика

В свою очередь, дифференциальную диагностику патологического накопительства следует проводить с психическим расстройством, органическим поражением головного мозга, нейрокогнитивными нарушениями, расстройствами аутистического спектра, большим депрессивным расстройством и обсессивно-компульсивным расстройством (нужно отметить, что патологическое накопительство может быть симптомом данного состояния) [1].

Наиболее пристального внимания требует дифференциальная диагностика патологического накопительства и обсессивно-компульсивного расстройства. Например, в случае если накопительное поведение вторично к стандартному поведению при обсессивно-компульсивном расстройстве (например, страх заражения) или если накопительство является следствием избегания обременительных компульсий (пациент не выбрасывает мусор, чтоб потом избегать мытья рук), то это не может быть расценено как патологическое накопительство. Более того, если при обсессивно-компульсивном расстройстве ритуалы вызывают значительный дистресс, являются обременительными, накопленные вещи не вызывают интереса и не имеют ценности, то при патологическом накопительстве, напротив, пациент получает удовольствие от того, что приобретает и складировает в помещении. И, наконец, при обсессивно-компульсивном расстройстве чрезмерного приобретения предметов по сути не наблюдается, а вещи могут приобретаться только исключительно из-за специфической обсессии, а не из-за желания ими обладать (например, покупка определенного числа вещей или покупка вещи, которой пациент коснулся, чтоб избежать загрязнения других покупок или заражения покупателей) [A.Pertusa и соавт., 2010].

Помимо этого, не менее важно также проводить дифференциальную диагностику между патологическим накопительством и тематическим коллекционированием (см. таблицу).

Обследование и лечение

Следует отметить, что при выявлении и обследовании пациентов с патологическим накопительством нужно

помнить о том, что данная группа людей представляет собой серьезную терапевтическую проблему. Они не мотивированы на изменения, и у них отсутствует понимание существующих проблем, с которыми они сталкиваются в результате болезненного состояния. Более того, люди с данным диагнозом не ищут помощи у специалистов, а если и оказываются на приеме у врача, то консультируются по иным причинам, например, по поводу депрессивного состояния, тревоги или обсессивно-компульсивного расстройства. Нужно помнить, что пациент сам никогда не расскажет о том, что он склонен к патологическому накопительству, это то, о чем врач должен сам спрашивать, если вдруг заподозрил данное психическое расстройство. Во время сбора анамнеза возможно задавать такие вопросы, как: «Испытываете ли вы сложности или затруднения, когда вам нужно расстаться с вещами повседневного обихода или выбросить их?», «Имеется ли большое количество вещей/предметов в вашем жилом помещении, которые загромождают пространство и захламляют комнаты, в которых вы проживаете?» Из-за недостаточного инсайта или его отсутствия следует собирать также дополнительные сведения у родственников, просить фото жилого помещения и осуществлять визиты на дом для того, чтобы оценить имеющийся риск [8].

Поскольку патологическое накопительство как диагноз было выделено относительно недавно, то на сегодняшний день еще не было проведено широкомасштабных клинических исследований для создания руководства по лечению данного состояния. Однако, несмотря на это, в настоящее время терапевтическим вмешательством, которое имеет самую большую доказательную базу в лечении патологического накопительства, является многокомпонентное психологическое лечение, основанное на когнитивно-поведенческой модели [9]. Данный вид терапии включает в себя образовательные программы по вопросам самого заболевания; формирование целей и мотивации; обучение принятию решений, навыкам сортировки и избавлению от лишних предметов обихода, противодействию бессмысленному приобретению вещей, а также когнитивные методы, предназначенные изменить дисфункциональные убеждения о важности имеющегося ненужного имущества. Что касается преимуществ когнитивно-поведенческой терапии при данном расстройстве, то первоначально они были описаны в небольшой серии клинических случаев [10].

Более того, другие данные исследований в области этой патологии показали, что проведение когнитивно-поведенческой терапии среди пожилых людей (старше 65 лет) являлось менее эффективным по сравнению с группой молодых людей. Объяснением этому может быть то, что пожилые люди с этим расстройством сложнее поддаются терапевтическому участию и самому лечению. Тем не менее одно неконтролируемое пилотное исследование с участием лиц пожилой возрастной группы показало большую пользу от когнитивно-поведенческой терапии, когда она была направлена на улучшение памяти и исполнительской функции, при фокусировании терапии на избавлении от вещей и отказе от их приобретения [11].

Что же касается фармакотерапии, то ранее селективные ингибиторы обратного захвата серотонина были предложены в качестве метода лечения упомянутой психической патологии. Однако данные об использовании этого лечения ограничены и были получены в основном из небольшого неконтролируемого исследования [12]. Некоторые результаты исследования указывают на то, что ингибиторы обратного захвата серотонина продемонстрировали свою эффективность лишь у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством без симптомов патологического накопительства [2].

Заключение

Патологическое накопительство является психическим расстройством, которое лишь недавно было включено в 5-е издание DSM. В последнее время интерес к исследованиям в области диагностики и лечения этой патологии значительно увеличился. Данное психическое расстройство также планируется включить в 11-й выпуск МКБ. Применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и когнитивно-поведенческой терапии для лечения описанного состояния в настоящее время не показало

достаточной эффективности. Таким образом, требуется дальнейшее изучение этого психического расстройства для разработки новых подходов и методов терапии.

Литература/References

1. Mataix-Cols D. Hoarding disorder: epidemiology and diagnostics. ECNP. 30th ECNP congress – article E 03.01.
2. Pertusa A, Frost RO, Fullana MA et al. Refining the diagnostic boundaries of compulsive hoarding: a critical review. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 371–86.
3. Ivanov VZ, Mataix-Cols D et al. Prevalence, comorbidity and heritability of hoarding symptoms in adolescence: a population based twin study in 15-year olds. *PLoS One* 2013; 8 (7): e69140.
4. Nordsletten AE, Reichenberg A, Hatch SL et al. Epidemiology of hoarding disorder. *Br J Psychiatry* 2013; 203: 445–52.
5. Tolin DF, Meunier SA, Frost RO, Steketee G. Course of compulsive hoarding and its relationship to life events. *Depress Anxiety* 2010; 27: 829–38.
6. Grisham JR, Frost RO, Steketee G et al. Age of onset of compulsive hoarding. *J Anxiety Disord* 2006; 20: 675–86.
7. Mataix-Cols D. Hoarding disorder. *N Engl J Med* 2014; 370 (21): 2023–30.
8. Cath DC. Hoarding disorder: transdiagnostic and treatment aspects. ECNP. 30th ECNP congress – article E 03.02.
9. Frost RO, Hartl TL. A cognitive-behavioral model of compulsive hoarding. *Behav Res Ther* 1996; 34: 341–50.
10. Steketee G, Frost RO. *Compulsive hoarding and acquiring: therapist guide*. New York: Oxford University Press, 2007.
11. Ayers CR, Saxena S, Espejo E et al. Novel treatment for geriatric hoarding disorder: an open trial of cognitive rehabilitation paired with behavior therapy. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 248–52.
12. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Baxter LR. Paroxetine treatment of compulsive hoarding. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 481–7.

Сведения об авторе

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

Триттико (тразодон) – уникальный серотонинергический антидепрессант с рядом дополнительных свойств

Р.А.Беккер^{✉1}, Ю.В.Быков²

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

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

✉yubykov@gmail.com

Триттико (тразодон) – это уникальный и атипичный серотонинергический антидепрессант (АД) с особым механизмом действия, отличающимся от механизма действия всех других известных АД. Он классифицируется как специфический серотонинергический АД и является в своем классе единственным представителем. Несмотря на то что он известен с 1970-х годов, по своим рецепторным свойствам, хорошему профилю переносимости и безопасности он принадлежит к АД III поколения и в некоторых отношениях может считаться более современным селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. По общей эффективности он сопоставим с другими АД, но благодаря особенностям механизма действия часто бывает эффективен в случаях депрессивных и тревожных расстройств, резистентных к другим АД. Важными особенностями препарата Триттико являются также его сильное снотворно-седативное и противотревожное действие, специфическое нормализующее влияние на фазовую структуру сна и циркадные ритмы, сильное анальгетическое действие. В наркологии Триттико эффективен в лечении алкогольной, опиоидной, бензодиазепиновой зависимости.

Ключевые слова: Триттико, тразодон, серотонинергический антидепрессант, антидепрессант III поколения, депрессивные расстройства, тревожные расстройства, расстройства шизофренического спектра, мигрень, акатизия, фибромиалгия, диссомнические расстройства, алкоголизм, наркомания.

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Триттико (тразодон) – уникальный серотонинергический антидепрессант с рядом дополнительных свойств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (3–4): 51–62.

Trittico (trazodone) – an unique serotonergic antidepressant with some interesting properties

R.A.Bekker^{✉1}, Yu.V.Bykov²

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

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

✉yubykov@gmail.com

Trittico (trazodone) is an unique and atypical serotonergic antidepressant (AD) with a special mechanism of action that differs from the mechanism of action of all other known ADs. It is classified as a serotonin antagonist and reuptake inhibitor. In this class it is the only known representative. Despite the fact that trazodone has been in clinical use since the 1970s, its receptor profile, together with its good safety and low side-effect profile, leads to its classification as a third generation AD, in some sense more modern than selective serotonin reuptake inhibitors. In terms of overall effectiveness, it is comparable to other ADs, but due to the different mechanism of action it is often effective in cases of depressive and anxiety disorders which are resistant to other ADs. Important clinical features of trazodone are also its strong hypnotic-sedative and anti-anxiety action, together with its specific positive effect on the sleep architecture and circadian rhythms, and a strong analgesic effect. In addiction medicine, trazodone is effective in the treatment of alcohol, opioid and benzodiazepine withdrawal and dependence.

Key words: Trittico, trazodone, serotonergic antidepressant, third-generation antidepressant, depressive disorders, anxiety disorders, schizophrenia spectrum disorders, migraine, akathisia, fibromyalgia, insomnia, alcoholism, drug addiction.

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Trittico (trazodone) – an unique serotonergic antidepressant with some interesting properties. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (3–4): 51–62.

Общие исторические сведения

Как известно, исторически первыми антидепрессантами (АД) стали в конце 1950-х годов препараты группы трициклических АД (ТЦА) – имипрамин, затем amitriptилин. Механизм их действия основан на блокаде обратного захвата моноаминов, в основном серотонина и норадреналина. Почти одновременно появились первые препараты группы ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) – ипрониазид, затем ниаламид и другие. Обе исторически первые группы АД оказались весьма эффективными в лечении большого депрессивного расстройства и различных тревожных расстройств (ТР). Однако при клиническом применении этих групп препаратов быстро выявилось, что наряду с высокой эффективностью все они обладают выраженными побочными эффектами – ПЭ (S.Stahl, 2013).

В частности, при применении ТЦА часто отмечались выраженные М-холиноблокирующие (сухость во рту, запоры,

задержка мочеиспускания, парез accommodation глаз, мидриаз, когнитивные нарушения, вплоть до делирия), H₁-гистаминоблокирующие (сонливость, седация, повышение аппетита, прибавка массы тела вплоть до ожирения, развитие гиперхолестеринемии и гиперлипидемии, сахарного диабета типа 2 или метаболического синдрома), α₁-адреноблокирующие (ортостатическая гипотензия, тахикардия) и другие ПЭ (S.Stahl, 2013).

От I поколения антидепрессантов (трициклики, ингибиторы моноаминоксидазы) ко II поколению (селективные ингибиторы обратного захвата моноаминов)

В попытках добиться дальнейшего улучшения переносимости АД и уменьшения их ПЭ, на основании так называемой «серотониновой гипотезы депрессий», постулировавшей, что в патогенезе депрессивных состояний наибольшую роль играет нарушение серотонинергической нейро-

передачи, в то время как нарушение норадренергической нейротрансдачи играет меньшую роль, химиками-фармакологами в 1960–70-х годах были синтезированы первые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – зимелидин, бромфенирамин и др. Эти препараты были практически лишены взаимодействий с М-холинэргическими, H₁-гистаминовыми и α₁-адренергическими рецепторами и поэтому имели низкий по сравнению с ТЦА уровень соответствующих ПЭ (S.Stahl, 2013).

Уже в начале клинического применения этих первых СИОЗС выявилось, что и СИОЗС, как класс АД, не лишены своих специфических ПЭ. Так, в частности, оказалось, что СИОЗС, будучи, в отличие от ТЦА, практически лишены седативного эффекта, часто вызывают бессонницу, кошмарные сновидения, психомоторное возбуждение или обострение тревожности и беспокойства, особенно в начале терапии. Другими частыми проблемами, ассоциирующимися с применением СИОЗС, оказались сексуальные нарушения (снижение либидо и яркости оргазма вплоть до полной аноргазмии у обоих полов, нарушения эрекции или эякуляции у мужчин), а также нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): снижение аппетита, тошнота, рвота, понос. Общие для всех СИОЗС ПЭ (сексуальные, диссомнические, тревожные и со стороны ЖКТ) в разной степени свойственны и всем современным, клинически применяемым по сей день, СИОЗС – от исторически первых флуоксетина и флувоксамина до появившегося самым последним в группе СИОЗС эсциталопрама (S.Stahl, 2013).

Исследования показали, что причиной развития указанных ПЭ при применении СИОЗС является неизбирательная стимуляция различных подтипов серотониновых рецепторов, прежде всего 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, в меньшей мере – 5-HT₆ и 5-HT₇ при повышении под влиянием СИОЗС содержания серотонина в синапсах. Одновременно оказалось, что для реализации антидепрессивного эффекта самых разных классов АД (не только ТЦА, но и ИМАО, и СИОЗС) наиболее важна и в целом необходима стимуляция только 5-HT_{1A}-подтипа серотониновых рецепторов. В то же время исследованиями было показано, что упомянутые «нежелательные» подтипы серотониновых рецепторов (5-HT_{2A/C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇) целесообразнее не стимулировать, а, наоборот, блокировать. Более того, было показано, что блокада, например, 5-HT_{2A/C} или 5-HT₃-серотониновых рецепторов ассоциируется не только с уменьшением сексуальных ПЭ, тошноты, анорексии, тревоги и диссомнических нарушений, но и с самостоятельным антидепрессивным эффектом либо с усилением антидепрессивного эффекта от обратного захвата моноаминов (S.Stahl, 2013).

От II поколения антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата моноаминов) к III поколению (препаратам рецепторного действия, и в частности Триттико)

Все это в совокупности привело к зарождению еще в 1960-х годах идеи синтезировать такой АД, который бы одновременно и ингибировал обратный захват серотонина, подобно ТЦА или первым СИОЗС (зимелидину, бромфенирамину), и обладал свойствами сильного блокатора 5-HT_{2A/C} и ряда других нежелательных подтипов серотониновых рецепторов, подобно некоторым ТЦА, но при этом не обладал нежелательными М-холиноблокирующими ПЭ. Ученые, выдвинувшие такую идею, полагали, что препарат с такими рецепторными свойствами будет не только лучше переноситься и давать в среднем меньше ПЭ по сравнению с доступными тогда СИОЗС (зимелидином, бромфенирамин) и тем более по сравнению с ТЦА, но и будет более эффективным, чем СИОЗС. Как показала время, эти априорные ожидания во многом сбылись при последую-

щем клиническом изучении и сравнении с другими АД препарата Триттико (тразодон), синтезированного специалистами научно-исследовательской лаборатории «Анжелини Ресерч Лаборатори» в Италии в конце 1960-х годов именно в рамках реализации упомянутой идеи (S.Stahl, 2013).

В англоязычных классификациях типов АД Триттико (тразодон) называют антагонистом серотониновых рецепторов 2-го типа и одновременно ингибитором обратного захвата серотонина (Serotonin-2 receptor Antagonist/Reuptake Inhibitor, SARI) [И.В.Забозлаева, Е.В.Малинина, 2011; S.Stahl, 2013]. В русскоязычных классификациях типов АД тразодон обычно называют «специфическим серотонинэргическим АД» или «атипичным АД» (И.В.Забозлаева, Е.В.Малинина, 2011; Ю.В.Быков и соавт., 2013). Сложный комплексный и атипичный механизм действия Триттико обуславливает как его уникальность среди всех других АД, так и нередкую эффективность Триттико в случаях, резистентных к различным другим АД (Э.Фрешка, 2013).

Тразодон под торговыми названиями Triftico и Триттико применялся и применяется в Европе и СССР (а ныне в постсоветских странах) для лечения депрессивных, тревожных и диссомнических расстройств с начала 1970-х годов (J.Feighner, W.Boyer, 1988). В США же Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) выдало тразодону разрешение на применение под торговым названием Desyrel® только в 1981 г. Несмотря на поздний вход на американский рынок, уже в начале 1980-х годов тразодон в США стал самым продаваемым и самым часто назначаемым из всех клинически использовавшихся на тот момент АД, опережая даже только что появившийся в то время, очень популярный и широко разрекламированный «1-й современный СИОЗС» – флуоксетин. Причиной столь широкой популярности и коммерческого успеха тразодона в США стали его хорошая переносимость, малое количество ПЭ, в частности, отсутствие М-холинолитического действия, выраженное снотворное и противотревожное действие, отсутствие у него, в противоположность флуоксетину и другим СИОЗС, склонности давать сексуальные ПЭ (напротив, тразодон нередко улучшает сексуальную функцию, нарушенную при депрессиях или вследствие применения других АД), отсутствие у него склонности вызывать или усугублять бессонницу, анорексию, тревожность в начале лечения (Э.Фрешка, 2013).

Интересно отметить, что идея сочетания в одном препарате способности ингибировать обратный захват моноаминов (прежде всего серотонина) и избирательно стимулировать «нужный» подтип серотониновых рецепторов (5-HT_{1A}) и/или блокировать «ненужные» подтипы (прежде всего 5-HT_{2A/C}, 5-HT₃, но также и 5-HT₆, 5-HT₇), впервые реализованная в синтезе тразодона, оказалась очень плодотворной и на сегодняшний день реализована в таких современных мультимодальных АД (АД IV поколения), как вилазодон (Viibryd), вортиоксетин (Бринтелликс). Таким образом, тразодон можно считать препаратом, во многом опередившим свое время. Несмотря на то что тразодон появился на рынке раньше современных СИОЗС (но позже кратковременного появления на рынке зимелидина и бромфенирамина), его правомерно считать АД III, а не II поколения, лишенным ряда ПЭ, свойственных всем СИОЗС как классу, тогда как СИОЗС правомерно считать АД II поколения (S.Stahl, 2013).

На сегодняшний день тразодон доступен во многих странах мира в различных формах выпуска. В США и некоторых других странах он известен под торговым названием Desyrel®, в Европе – Triftico, в Канаде – Trazorel®, в Великобритании и Ирландии – Molipaxin®. В мире он

выпускается как в виде обычных таблеток с немедленным высвобождением по 25, 50, 100 и 150 мг, так и в виде таблеток пролонгированного действия по 100, 150, 200 и 300 мг. В некоторых странах он доступен также в виде капель для приема внутрь и в виде раствора для инъекций (A.Fagiolini и соавт., 2012). В России и странах СНГ доступна только пероральная форма выпуска препарата Тритико в виде специальных патентованных продолговатых таблеток по 150 мг с рисками для деления на 3 части по 50 мг.

Фармакокинетика

После перорального приема тразодон быстро и практически полностью (на 95–98%) всасывается из ЖКТ (Э.Фрешка, 2013). Время достижения пиковой концентрации тразодона в плазме крови (C_{max}) составляет примерно 1 ч для таблеток с немедленным высвобождением и 3–4 ч для таблеток пролонгированных форм препарата (Э.Фрешка, 2013). Абсорбция тразодона в ЖКТ несколько замедляется при одновременном приеме с пищей или приеме вскоре после еды, но общая степень абсорбции при этом увеличивается. Рекомендуются принимать тразодон после еды, с тем чтобы замедлить достижение C_{max} в плазме крови и уменьшить вероятность возникновения головокружения, ортостатической гипотензии и тахикардии после его приема (J.Shin, A.Saadabadi, 2018).

Тразодон сильно (на 89–95%) связывается с белками плазмы крови, прежде всего с альбумином (Э.Фрешка, 2013). Будучи высоколипофильным соединением, тразодон легко преодолевает гематоэнцефалический барьер. Тразодон активно метаболизируется в печени путем микросомального гидролиза и реакций микросомального окисления. При этом образуются 3 или 4 основных метаболита, один из которых, мета-хлорфенилпиперазин (mCPP), фармакологически активен (в некоторых аспектах даже более активен, чем родительское соединение). mCPP привносит свой вклад как в антидепрессивное действие тразодона, так и в его ПЭ, в особенности его серотонинергические эффекты (Э.Фрешка, 2013).

Уровень mCPP в плазме крови при постоянном приеме тразодона составляет около 1/10 от уровня тразодона в плазме. Около 20% общего количества тразодона метаболизируется в mCPP при участии изофермента цитохрома CYP450 3A4 (Э.Фрешка, 2013). Выведение тразодона из организма двухфазное: в 1-й, быстрой фазе период полувыведения тразодона ($T_{1/2}$) составляет от 3 до 6 ч, во 2-й, более медленной, фазе его $T_{1/2}$ удлинится и составляет от 5 до 9 ч (Catanesi, Lisciani, 1970; Monteleone, Delrio, 1993). $T_{1/2}$ активного метаболита mCPP более продолжителен, чем у родительского соединения (тразодона). От 70 до 75% тразодона выводится в виде активных и неактивных метаболитов с мочой в первые 72 ч после приема. За 5 сут с мочой выводится более 95% введенной дозы тразодона, преимущественно в виде метаболитов (Э.Фрешка, 2013).

Суммарный конечный $T_{1/2}$ тразодона с учетом двухфазности его выведения и наличия активного метаболита mCPP составляет 9–11 ч и не зависит от возраста и пола больного (И.В. Забозлаева, Е.В.Малинина, 2011).

Наряду с изоферментом цитохрома CYP450 3A4, в биотрансформации тразодона принимает участие также изофермент CYP450 1A2. Курение приводит к снижению концентрации тразодона в плазме крови, что может привести к снижению его терапевтического эффекта и к необходимости повышения его дозы у курящих больных (Э.Фрешка, 2013).

Фармакодинамика

Тразодон имеет дозозависимую фармакологию. В малых дозах (от 50 до 150 мг/сут) он оказывает лишь снотворное,

седативное и анксиолитическое (противотревожное) действие, а также нормализующее действие на половую функцию (либидо, качество и яркость оргазма у обоих полов, эрекцию у мужчин) без выраженного антидепрессивного действия. С увеличением дозы в диапазоне 150–600 мг/сут постепенно усиливается антидепрессивное действие препарата. Причины такой характерной дозозависимости действия тразодона становятся понятны при детальном анализе его рецепторного профиля (S.Stahl, 2009; 2013).

В малых дозах тразодон сильно и селективно блокирует постсинаптические 5-HT_{2A}-рецепторы с K_i всего около 13 нМ. Важно, что тразодон является инверсным агонистом 5-HT_{2A}-рецепторов, т.е. он снижает не только вызванную серотонином или другим агонистом, но и внутреннюю конституциональную активность этого рецептора (Э.Фрешка, 2013; S.Stahl, 2009; 2013). Это приводит к развитию уже при малых дозах тразодона выраженного седативного, противотревожного и снотворного эффекта, а также (подобно атипичным антипсихотикам – ААП, также являющимся антагонистами 5-HT_{2A}-рецепторов) к реципрокному повышению концентрации дофамина в некоторых областях мозга, в частности, в nigrostriарной системе и в психосексуальных центрах мозга (парацентральные дольки коры больших полушарий), в префронтальной коре. Именно с этим косвенным дофаминергическим эффектом тразодона при блокировании им 5-HT_{2A}-рецепторов связывают его способность улучшать сексуальную функцию (либидо, качество и яркость оргазма у обоих полов, эрекцию у мужчин), а также его способность уменьшать негативную симптоматику шизофрении, улучшать когнитивное функционирование больных с шизофренией, депрессивными состояниями, купировать акатизию (Э.Фрешка, 2013; S.Stahl, 2009; 2013).

Определенную роль в механизмах седативного, противотревожного и снотворного действия тразодона играют также его сильная α -адреноблокирующая ($K_i=39$ нМ) и умеренная Н₁-гистаминоблокирующая ($K_i=220$ нМ) активность. Сильные α_1 -адреноблокирующие свойства тразодона объясняют также его выраженную способность, подобно празозину, устранять кошмарные сновидения, в частности, при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР), но они же обуславливают и такие его нежелательные ПЭ, как ортостатическая гипотензия и тахикардия (B.Cusack и соавт., 1994; Э.Фрешка, 2013; S.Stahl, 2009; 2013).

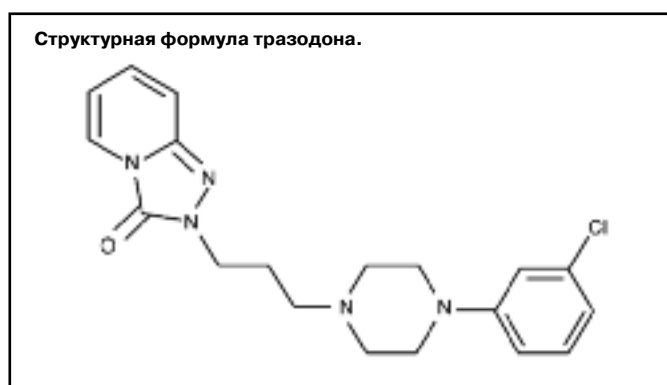
С увеличением дозы тразодона в диапазоне 150–600 мг/сут в механизмах его терапевтического действия начинают играть существенную роль такие его рецепторные свойства, как умеренный парциальный агонизм к 5-HT_{1A}-рецепторам, подобно буспиرونу ($K_d=78$ нМ), умеренная блокада обратного захвата серотонина, подобно СИОЗС (K_i к белку SERT около 160 нМ), умеренная блокада 5-HT_{2C}-рецепторов, подобно ряду ААП ($K_i=192$ нМ) [M.Owens и соавт., 1997; Ю.А.Александровский, 2003; С.Г.Бурчинский, 2011; Э.Фрешка, 2013; S.Stahl, 2009; 2013]. Совокупностью этих рецепторных свойств, приводящей к непосредственному повышению в синапсах концентрации серотонина из-за блокады его обратного захвата, и к реципрокному (вследствие блокады 5-HT_{2C}-рецепторов и парциального агонизма к 5-HT_{1A}-рецепторам) повышению в синапсах концентраций норадреналина и дофамина, и объясняют антидепрессивное действие тразодона. Определенный вклад в антидепрессивное действие тразодона вносит также его умеренная способность, подобно миртазапину, миансерину и ряду ТЦА, блокировать пресинаптические тормозные α_2 -адренорецепторы, что приводит к повышению высвобождения моноаминов в синапс ($K_i=405$ нМ) [Э.Фрешка, 2013; S.Stahl, 2009; 2013].

Важно, что сродство тразодона к белку SERT гораздо ниже, чем его же сродство к 5-HT_{2A} и 5-HT_{1A}-рецепторам. Это

обуславливает низкую вероятность возникновения при терапии тразодоном характерных для терапии СИОЗС сексуальных ПЭ, таких как аноргазмия, снижение либидо, торможение эякуляции, нарушение эрекции, а также низкую вероятность обострения тревоги и бессонницы в начале терапии тразодоном (Э.Фрешска, 2013; S.Stahl, 2009; 2013). Не менее важно для объяснения благоприятного профиля переносимости тразодона также то, что его сродство к H_1 -гистаминовым и 5-HT_{2C}-серотониновым рецепторам относительно низкое (220 нМ и 192 нМ соответственно), а сродством с М-холинорецепторами тразодон не обладает вообще. Благодаря этому тразодон, в отличие от ТЦА и от миртазапина, миансерина, а также ряда ААП с антидепрессивными свойствами, таких как кветиапин и оланзапин, не склонен вызывать повышение аппетита, прибавку массы тела и метаболические нарушения (S.Stahl, 2009; 2013).

Определенную роль в механизмах антидепрессивного действия тразодона играют также рецепторные свойства его активного метаболита mCPP, концентрация которого в плазме крови составляет от 1/20 до 1/10 концентрации самого тразодона. В этих дозах mCPP оказывает антидепрессивное и психостимулирующее действие. Немедленный релизинг серотонина под влиянием mCPP, наряду с непосредственным влиянием тразодона и mCPP на ряд нейрорецепторов, может объяснять тот факт, что антидепрессивное действие тразодона наступает быстрее, чем у СИОЗС (S.Stahl, 2013).

Как видно из анализа рецепторного профиля тразодона и его активного метаболита mCPP, механизм терапевтического действия тразодона очень сложный и многокомпонентный и включает в себя не только влияние на обратный захват серотонина, но и многообразные прямые рецепторные эффекты. Это делает тразодон многофункциональным АД, позволяет причислить его к III поколению АД и считать его идеологическим предшественником современных мультимодальных АД (АД IV поколения), таких как вилазодон и вортиоксетин (S.Stahl, 2009; 2013). Структурная формула тразодона представлена на **рисунке**.



Кроме того, как показало недавно проведенное исследование на человеческих астроцитах *in vitro*, тразодон оказывает противовоспалительное, нейротрофическое и нейропротективное действие, уменьшает высвобождение из астроцитов воспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, окислительный стресс и свободно-радикальное повреждение клеток. Между тем депрессивные состояния сопровождаются повышенной воспалительной активацией нейроглии, повышенным образованием воспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, повышенным уровнем окислительного стресса, свободнорадикального повреждения и в конечном итоге апоптотической гибели нервных и глиальных клеток (J.Shin, A.Saadabadi, 2018).

Режим дозирования

Как мы уже упоминали, тразодон обладает уникальной дозозависимой фармакологией. В малых дозах (от 50 до 150 мг/сут) тразодон оказывает только седативное, снотворное и умеренное неспецифическое анксиолитическое действие, а также нормализующее воздействие на либидо и сексуальную функцию. В больших же дозах (от 150 до 600 мг/сут) тразодон начинает «работать» как эффективный АД и мощный специфический анксиолитик, причем благодаря образованию из него mCPP оказывает не только седативное, но и умеренное психостимулирующее действие (С.Г.Бурчинский, 2011).

Поскольку тразодон обладает выраженным α_1 -адрено-блокирующим действием, то для избежания ортостатической гипотензии и тахикардии весьма важно правильное и постепенное наращивание его дозы. Рекомендуемая схема наращивания доз тразодона предусматривает начало терапии с 50 мг (1/3 таблетки препарата Тритико по 150 мг) на ночь в первые 3 дня, затем 100 мг (2/3 таблетки) на ночь в последующие 3 дня, затем 150 мг (целая таблетка) на ночь. В дальнейшем дозу тразодона можно либо сохранить на уровне 150 мг на ночь, если целью терапии является только нормализация сна или либидо и сексуальной функции, либо продолжить наращивание по 50 мг каждые 3 дня, добавляя утреннюю и дневную дозы, до достижения 300–450 мг/сут (иногда вплоть до 600 мг/сут), если целью является достижение адекватного антидепрессивного эффекта (С.Г.Бурчинский, 2011; A.Fagiolini и соавт., 2012; S.Stahl, 2013). В один прием не следует принимать более 150–200 мг препарата. В связи с выраженным седативным действием большая часть суточной дозы тразодона должна приходиться на вторую половину дня, вечер или ночь. У соматически ослабленных и пожилых больных дозу тразодона рекомендуется наращивать медленнее, например, по 50 мг каждые 6 дней, а не каждые 3 дня (S.Stahl, 2013).

Во избежание ортостатической гипотензии и тахикардии рекомендуется заранее предупредить больного о необходимости увеличить потребление жидкости и поваренной соли, а также калий- и кальцийсодержащих продуктов или препаратов калия (если к тому нет медицинских противопоказаний), спать на кровати с приподнятым головным концом, избегать резкого вставания из лежачего или сидячего положения в стоячее, резких поворотов головы, особенно в начале терапии, до адаптации к препарату.

Действие тразодона наступает быстро. Как правило, уже на 1-й неделе лечения отмечаются улучшение сна, уменьшение или исчезновение кошмаров, снижение уровня тревожности. Антидепрессивное влияние тразодона становится клинически заметным обычно уже к концу 2-й недели терапии (т.е. существенно быстрее, чем при применении СИОЗС), а максимальное развертывание эффекта и выход на его плато обычно наблюдаются уже к сроку 4–6 нед (а не 8–12 нед, что более характерно для применения СИОЗС) [И.В.Забозлаева, Е.В.Малинина, 2011; S.Stahl, 2013].

Для лиц пожилого и старческого возраста, в связи с риском развития ортостатической гипотензии или чрезмерной седации, максимальная рекомендуемая доза тразодона не должна превышать 300–400 мг/сут. Молодые пациенты нередко хорошо переносят и более высокие дозы, вплоть до 600 мг/сут (Э.Фрешска, 2013).

Побочные эффекты и противопоказания

Как мы уже упоминали выше, благодаря особенностям своего рецепторного профиля тразодон обладает очень хорошим профилем переносимости и безопасности и низким уровнем ПЭ и имеет ряд преимуществ по переносимости и безопасности не только перед АД I поколения (ТЦА и необратимыми ИМАО), но и перед АД II поколения

У НАШИХ ДРУЗЕЙ / FROM OUR FRIENDS

(СИОЗС и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСиН) [С.Г.Бурчинский, 2011; S.Stahl, 2013].

ПЭ тразодона обычно кратковременны и преходящи, исчезают после первых недель терапии и проявляются в основном в виде чрезмерной седации, сонливости, вялости, утомляемости, головных болей, головокружения, иногда – ортостатической гипотензии и тахикардии (С.Г.Бурчинский, 2011; S.Stahl, 2013; J.Shin, A.Saadabadi, 2018). Для тразодона не характерны нарушения сексуальной функции (снижение либидо, яркости и качества оргазма у обоих полов, нарушения эякуляции и эрекции у мужчин), а также нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, снижение аппетита вплоть до анорексии, понос), достаточно типичные для применения СИОЗС (S.Kasper и соавт., 2005).

Напротив, тразодон обычно улучшает сексуальную функцию, повышает либидо, улучшает качество и яркость оргазма у обоих полов, эректильную функцию у мужчин и часто используется в качестве корректора сексуальных ПЭ, вызванных применением СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамина (S.Stahl, 2013). Тразодону также не свойственна характерная для СИОЗС и СИОЗСиН склонность вызывать обострение тревоги или нарушения сна в начале терапии. Наоборот, он склонен нормализовывать сон и редуцировать тревожность с первых дней терапии и часто используется в качестве корректора или дополнительного средства терапии инсомнии и тревоги при применении СИОЗС или СИОЗСиН (S.Stahl, 2013).

В отличие от антипсихотиков с антидепрессивными свойствами, таких как кветиапин и оланзапин, тразодон не вызывает акатизии и экстрапирамидного синдрома. Напротив, тразодон часто используется для коррекции акатизии, вызванной антипсихотиками (S.Stahl, 2013). В отличие от ТЦА, мirtазапина, миансерина, ряда антипсихотиков тразодон не вызывает антихолинергических ПЭ (запоры, мидриаз, сухость во рту, задержка мочи и др.), не дает повышения аппетита и увеличения массы тела (И.В.Забозлаева, Е.В.Малинина, 2011; S.Stahl, 2013).

Важным преимуществом применения тразодона как анксиолитика и гипнотика перед применением бензодиазепинов (БД) является то, что к его снотворному и анксиолитическому эффекту не развивается толерантность. Тразодон также, в отличие от БД, не вызывает явлений психической и физической зависимости и может использоваться для облегчения

процесса отвыкания от БД (И.В.Забозлаева, Е.В.Малинина, 2011).

Изредка (с частотой примерно 1:10 тыс.) монотерапия тразодоном приводит к развитию приапизма – состояния, при котором эрекция становится болезненной, препятствует мочеиспусканию и длится более 3 ч (Э.Фрешска, 2013). Этот эффект обычно не наблюдается при применении тразодона в качестве корректора сексуальных ПЭ от СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамина, вероятно, вследствие их взаимно антагонистического действия на эректильную функцию (Э.Фрешска, 2013; S.Stahl, 2013). Иногда отмечается также своеобразный ПЭ со стороны органа зрения, проявляющийся в виде «эффекта последовательного образа» или «эффекта теней и следов объектов» (замедления исчезновения отпечатка

образа объекта на сетчатке глаза после исчезновения из поля зрения самого объекта). Этот ПЭ связывают с воздействием mCPP (S.Stahl, 2013).

Ортостатическая гипотензия и тахикардия вследствие блокады α₁-адренергических рецепторов при приеме тразодона чаще возникают у пожилых и соматически ослабленных больных или, наоборот, у молодых больных с пубертатной неустойчивостью эндокринной и вегетативной нервной системы, тревожными состояниями, у больных с исходно наличествующей дегидратацией, гиповолемией, гипонатриемией или гипокалиемией, а также при слишком быстром наращивании доз, слишком большой начальной или конечной дозе препарата, приеме его на пустой желудок или одновременном приеме других препаратов,

ТРИТТИКО
 тразодон таблетки 150 мг пролонгированного действия

**СЕЛЕКТИВНЫЙ МОДУЛЯТОР
 СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ¹**

- Быстрое уменьшение ключевых симптомов депрессии^{1,4}
- Высокий противотревожный эффект с первых дней лечения^{2,3}
- Восстановление качества и длительности сна⁵
- Улучшение сексуальной функции у мужчин и женщин⁶

1. Stahl S.M. CNS Spectr 2009 Oct 14(10). Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug 2. Ковальчук В. В. Скоромец А. А. Медлайн-Экспресс №1 (195) 2008 Сравнительная характеристика эффективности различных антидепрессантов и анксиолитиков при восстановительном лечении пациентов после инсульта Миралиев-Шершенц №1 (195) 2008 3.Rickels K et al Arch Gen Psychiatry. 1993 Nov;50(11). Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. 4. Kasper S, et al Curr Med Res Opin. 2005 Aug;21(8) A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. 5. Полулятов М. Г., Левин Я. И. Эффективная фармакология в неврологии и психиатрии Спецвыпуск 12. 2003. 1. Применение Триттико (Тразодон) для лечения нарушений сна при депрессии: результаты мультицентрового исследования 6. H.A. Fink, R Macdonald, R Rulks, and T J Wili. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Review published: 2003

www.cscpharma.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

способных вызывать гипотензию. Несмотря на то что тразодон не обладает клинически значимыми М-холинолитическими свойствами, в отдельных редких случаях он может вызывать проблемы со зрением, задержку мочи, запоры или сухость во рту, имеющие, вероятно, другие механизмы (Э.Фрешка, 2013).

Помимо уже упоминавшихся ПЭ, иногда тразодон также вызывает удлинение интервала QT и повышает риск развития желудочковых аритмий, в том числе жизнеопасной пируэтной желудочковой тахикардии. Этот риск связан с взаимодействием тразодона с hERG калиевыми каналами. Риск удлинения интервала QT и развития желудочковых аритмий при применении тразодона выше у пожилых людей, у больных с уже имеющимися заболеваниями и пороками сердца или нарушениями его ритма, с гипокалиемией или гипомagneмией. Однако кардиотоксичность тразодона гораздо ниже, чем у ТЦА и у многих антипсихотиков, включая ряд современных ААП, и может быть дополнительно снижена профилактическим применением препаратов калия и магния (J.Shin, A.Saadabadi, 2018).

В сумме тразодон можно рассматривать как один из наиболее безопасных современных АД, обладающий очень хорошим профилем переносимости и безопасности и низким уровнем ПЭ и имеющий ряд преимуществ по переносимости как перед ТЦА, необратимыми ИМАО, а также мirtазапином и миансеринном, так и перед СИОЗС и СИОЗСиН. Список противопоказаний к применению тразодона очень невелик и включает в себя индивидуальную непереносимость тразодона, период беременности, кормление грудью, детский возраст до 18 лет (С.Г.Бурчинский, 2011; Э.Фрешка, 2013).

Тразодон следует с осторожностью применять у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, может потребоваться снижение дозы препарата (Э.Фрешка, 2013).

Взаимодействие с другими лекарствами

Благодаря относительно слабому средству тразодона к белку SERT и выраженной способности блокировать ряд подтипов серотониновых рецепторов, его применение в малых (снотворных, но не антидепрессивных) дозах вместе с необратимыми ИМАО является относительно безопасным и редко сопровождается развитием серотонинового синдрома. Поэтому малые (снотворные) дозы тразодона часто используют в качестве временного «мостика» при переходе с ТЦА, СИОЗС/СИОЗСиН на необратимые ИМАО, и наоборот, в тех случаях, когда нельзя допустить ухудшения клинического состояния больного в период перехода из-за высокого суицидального риска или риска социальных последствий, таких как потеря работы (S.Stahl, 2013). Вместе с тем при применении больших (антидепрессивных) доз тразодона в сочетании с любым необратимым ИМАО, включая непсихотропные препараты с ИМАО-активностью, такие как туберкулоустатик изониазид, антибиотики линезолид, фуразолидон, противоопухолевый препарат прокарбазин, а также метиленовый синий, имеется высокий риск развития серотонинового синдрома. Поэтому между применением этих препаратов и началом лечения большими антидепрессивными дозами тразодона должен быть выдержан интервал в 14 сут для восстановления активности моноаминоксидазы (как при переходе с необратимых ИМАО на ТЦА или СИОЗС, СИОЗСиН) [S.Stahl, 2013; J.Shin, A.Saadabadi, 2018].

Прием тразодона в комбинации с другими серотонинергическими препаратами, такими как опиоиды (особенно обладающие также свойствами ингибиторов обратного захвата серотонина, например, трамадол, тапентадол), буспирон, декстрометорфан, препараты лития, антимигренозные препараты группы триптанов, АД из групп ТЦА, СИОЗС или СИОЗСиН, также повышает сум-

марное влияние на уровень серотонина в синапсах и может повысить риск развития серотонинового синдрома (S.Stahl, 2013; J.Shin, A.Saadabadi, 2018). Однако благодаря таким фармакологическим свойствам тразодона, как относительно низкое сродство к белку SERT и выраженный антагонизм к ряду серотонинергических рецепторов, риск этого осложнения при таких комбинациях низкий (намного ниже, чем, например, при комбинировании ТЦА и СИОЗС). Поэтому комбинации тразодона с СИОЗС, СИОЗСиН, кломипрамином часто используются в клинической практике для коррекции ПЭ последних (их неблагоприятного влияния на сон, либидо и сексуальную функцию) и считаются достаточно безопасными (S.Stahl, 2013).

Доказательная база для применения тразодона в психиатрии Депрессивные расстройства

Тразодон одобрен FDA для лечения депрессивных состояний как в рамках большого депрессивного расстройства или униполярного рекуррентного депрессивного расстройства, так и в рамках депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства – БАР (при БАР, однако, он должен применяться вместе с нормотимиками). Тразодон также используется для лечения депрессивных состояний при шизофрении и шизоаффективном расстройстве, органических депрессий и др. При лечении депрессивных состояний тразодон может использоваться как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими препаратами (в том числе с другими АД) или психотерапией (J.Shin, A.Saadabadi, 2018).

Тразодон имеет доказанную эффективность и безопасность при лечении депрессивных состояний, официально утвержден FDA для применения именно в этом качестве и в 1980-е годы был одним из самых популярных АД в США, временами опережая по популярности Прозак (флуоксетин) и другие СИОЗС (Practice guideline for the treatment, 2010). Тем не менее в некоторых современных руководствах тразодон не рассматривается в качестве монотерапии или АД 1-й линии терапии при депрессиях, и заявляется, что тразодон ныне, вероятно, более обоснованно применять в более низких дозах, чем ранее, и преимущественно не в монотерапии, а в качестве второго АД, в дополнение к основному АД для его потенцирования, или как седативное, снотворное и противотревожное средство, или как корректор либидо и сексуальных дисфункций, вызванных самой депрессией или применением АД (Practice guideline for the treatment, 2010). Авторы обосновывают эту рекомендацию не очень хорошей переносимостью высоких (антидепрессивных) доз тразодона по сравнению с СИОЗС, его выраженным седативным и α -адренблокусирующим, гипотензивным действием, что потенциально может снизить комплаентность больных терапии тразодоном и привести к преждевременному прекращению лечения им (Practice guideline for the treatment, 2010).

Однако такая рекомендация содержит в себе известное лукавство в пользу СИОЗС и недостаточное обоснована клиническими данными. Прежде всего исследования показывают, что уровень ПЭ, общая переносимость и суммарная комплаентность больных (прекращение лечения по любой причине) у тразодона и СИОЗС различаются незначительно: различие в частоте прекращения лечения из-за седации или ортостатической гипотензии нивелируется различием в частоте прекращения лечения из-за сексуальной дисфункции, снижения либидо, бессонницы, тошноты или обострения тревоги в начале терапии. Таким образом, с точки зрения переносимости и комплаентности *нет никаких реальных оснований* не рассматри-

вать тразодон, наряду с СИОЗС, в качестве одного из препаратов 1-й линии при лечении депрессий, особенно у больных с выраженной бессонницей, тревогой и/или больных, для которых особенно важно сохранение сексуальной функции (A.Fagiolini и соавт., 2012).

Во-вторых, доказательная база для применения тразодона в качестве гипнотика, противотревожного средства или корректора либидо и сексуальных дисфункций или в качестве второго АД для потенцирования основного АД – меньше, чем доказательная база для его применения при лечении депрессий, в качестве именно АД. Более того, тразодон одобрен FDA и аналогичными регулирующими органами большинства других стран **только и исключительно** для лечения депрессивных состояний (в рамках большого депрессивного расстройства, рекуррентного депрессивного расстройства или депрессивной фазы БАР). Таким образом, рекомендуемое некоторыми современными руководствами применение тразодона **почти исключительно** в малых дозах в качестве гипнотика, противотревожного средства или корректора либидо и сексуальных дисфункций или в качестве второго АД, потенцирующего действие основного АД, с формальной точки зрения является офф-лейбл применением (применением за пределами официально утвержденных показаний), и такая рекомендация не имеет строгого научного обоснования (A.Fagiolini и соавт., 2012).

В-третьих, рандомизированные клинические исследования (РКИ) показывают, что распространенное среди многих клиницистов убеждение о том, что тразодон – якобы «слабый и малоэффективный АД, пригодный при сколько-нибудь серьезных депрессиях только в дополнение ко второму АД как потенцирующий агент, гипнотик или корректор сексуальных ПЭ, но не в монотерапии» – на самом деле не имеет под собой научных оснований. А именно, РКИ систематически показывают, что тразодон в антидепрессивных дозах сопоставим по эффективности с АД других классов, в частности ТЦА, СИОЗС, СИОЗСиН, при лечении депрессий и что терапевтический эффект тразодона, особенно в плане устранения бессонницы, тревоги, сексуальных дисфункций, часто наступает быстрее, чем у СИОЗС и СИОЗСиН (J.Shin, A.Saadabadi, 2018).

Так, в статье российских авторов от 2015 г. проведен тщательный обзор и анализ исследований эффективности тразодона в терапии депрессивных и тревожных состояний, диссомнических расстройств, хронических болевых синдромов. В результате проведенного анализа литературы авторы пришли к заключению о высокой эффективности тразодона в лечении этих состояний и его хорошей переносимости и безопасности. Кроме того, авторы упомянутой статьи также представили результаты собственного 8-недельного двойного слепого РКИ, посвященного изучению сравнительной эффективности и безопасности препарата Триттико в сопоставлении со стандартной терапией СИОЗС в лечении большого депрессивного эпизода. Полученные авторами результаты подтвердили превосходство в эффективности многофункционального препарата Триттико по сравнению со стандартной терапией СИОЗС при депрессиях не только по более быстрому началу действия, но также по быстрой нормализации сна и высокой эффективности в редукции тревоги и сексуальных нарушений (О.С.Чабан и соавт., 2015).

Сравнение эффективности и безопасности тразодона и ТЦА при депрессиях

Еще в ранних РКИ, проведенных в 1980-е годы, было убедительно показано, что при лечении депрессий тразодон в дозах 150–450 мг/сут сопоставим по эффективности

с такими эталонными ТЦА, как amitриптилин и имипрамин, при значительно лучшей переносимости, выразившейся, в частности, в отсутствии холинолитических ПЭ и негативного влияния на когнитивные функции, низкой частоте прибавки массы тела, повышения аппетита и развития метаболических нарушений (R.Gerner и соавт., 1980; S.Ather и соавт., 1985; A.Altamura и соавт., 1989).

Важно, что тразодон проявляет более высокую безопасность и лучшую переносимость по сравнению с ТЦА также и у пациентов с депрессией пожилого и старческого возраста при сопоставимой с ТЦА эффективности. Так, в частности, одно двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное РКИ у пациентов пожилого и старческого возраста с депрессией показало, что терапевтическая эффективность тразодона статистически достоверно превосходит таковую у плацебо и сопоставима с имипрамином после 4 нед лечения, а переносимость и безопасность у тразодона в этой группе больных значительно лучше и уровень ПЭ ниже, чем у имипрамина (R.Gerner и соавт., 1980). Другое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное РКИ по изучению эффективности и безопасности тразодона в лечении депрессивных состояний у пациентов пожилого и старческого возраста также показало значительное уменьшение депрессивных, тревожных и диссомнических проявлений по сравнению с плацебо. При этом терапевтическая эффективность тразодона была сопоставима с таковой у amitриптилина и миансерина, но переносимость у тразодона оказалась значительно лучше, а уровень ПЭ ниже, чем у amitриптилина (A.Altamura и соавт., 1989).

Эти результаты, полученные еще в 1980-е годы, были недавно убедительно воспроизведены в свежем РКИ от 2017 г. В нем было показано, что тразодон при лечении депрессий имеет эффективность, сопоставимую с таковой у кломипрамина, и статистически достоверно значительно превышающую эффективность плацебо. Но при этом тразодон гораздо лучше переносится, чем кломипрамин, и имеет меньше ПЭ (M.Vuoli и соавт., 2017).

Сравнение эффективности и безопасности тразодона и СИОЗС при депрессиях

Проведенный в 2007 г. метаанализ, в который вошли 9 двойных слепых РКИ, сравнивавших тразодон и СИОЗС, показал, что у тразодона и СИОЗС имеются сопоставимые эффективность, переносимость и безопасность при лечении депрессивных состояний, но разные профили ПЭ: у тразодона чаще встречаются седация и ортостатическая гипотензия, зато реже встречаются сексуальные нарушения, бессонница, обострение тревоги, тошнота по сравнению с СИОЗС (G.Papakostas, M.Fava, 2007).

Так, в частности, в одном небольшом двойном слепом сравнительном РКИ от 1989 г., в котором участвовали 27 пациентов с большим депрессивным эпизодом, сравнивали тразодон с флуоксетином. При этом была показана сопоставимость обоих препаратов как по антидепрессивной активности, так и по переносимости и безопасности, уровню ПЭ (W.Falk и соавт., 1989). В другом, более позднем двойном слепом сравнительном РКИ, от 1991 г., также сравнивавшим тразодон именно с флуоксетином, участвовали значительно больше пациентов (126 человек). В этом РКИ было статистически достоверно показано превосходство тразодона над флуоксетином как по общей антидепрессивной активности, так и по скорости наступления эффекта, а также по общей переносимости и уровню ПЭ, в частности, таких как бессонница, обострение тревоги, тошнота, сексуальные дисфункции (C.Beasley и соавт., 1991).

В двух относительно свежих (2005 и 2006 г.) крупных многоцентровых двойных слепых сравнительных РКИ пролонгированную форму тразодона сопоставляли по

эффективности и безопасности в лечении депрессий с пароксетином (S.Kasper и соавт., 2005) и с сертралином (C.Munizza и соавт., 2006). В обоих РКИ было убедительно показано, что тразодон сопоставим по эффективности и безопасности, переносимости и общему уровню ПЭ с этими двумя СИОЗС при лечении депрессии, но отличается от них по профилю ПЭ (у тразодона чаще отмечаются седация и ортостатическая гипотензия, но реже отмечаются тошнота, головная боль, сексуальные дисфункции, бессонница или обострение тревоги, чем у СИОЗС) [S.Kasper и соавт., 2005; C.Munizza и соавт., 2006].

Стоит заметить, что при сопоставимой общей частоте положительного ответа на терапию (response rate) тразодон дает более высокий процент именно полных ремиссий по сравнению с СИОЗС, а также имеет тенденцию к более высокой эффективности именно при тяжелых депрессиях, при депрессиях, протекающих с выраженными когнитивными нарушениями, нарушениями сна или выраженной тревогой. Тразодон также имеет тенденцию давать терапевтический эффект быстрее СИОЗС (S.Kasper и соавт., 2005; C.Munizza и соавт., 2006).

Если более высокая эффективность тразодона по сравнению с СИОЗС при депрессиях, протекающих с выраженными диссомническими нарушениями или выраженной тревогой, не вызывает удивления и объясняется его сильным непосредственным снотворно-седативным и анксиолитическим действием, то его более высокая эффективность при тяжелых депрессиях, при депрессиях с выраженными когнитивными нарушениями, а также его склонность давать более высокий процент полных ремиссий требуют более подробного объяснения. Вероятно, это связано с тем, что нейрохимический механизм действия тразодона, в отличие от механизма действия СИОЗС, многофункционален и не ограничивается только воздействием на серотонинергическую систему и включает в себя также непрямо (через блокаду ряда подтипов серотониновых рецепторов) воздействие на норадренергическую и дофаминергическую системы (S.Stahl, 2013).

Сравнение эффективности и безопасности тразодона и СИОЗСиН при депрессиях

В двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном РКИ от 1994 г. сравнивали эффективность и безопасность тразодона в сопоставлении с венлафоксином и плацебо при лечении депрессивных состояний. В это РКИ вошли 225 больных с большим депрессивным эпизодом (L.Cunningham и соавт., 1994). При этом и тразодон (в дозах от 150 до 450 мг/сут), и венлафоксин (в дозах от 75 до 225 мг/сут) оказались гораздо эффективнее плацебо при сопоставимых друг с другом общей эффективности и переносимости. Однако профиль эффективности препаратов значительно различался: тразодон оказался более эффективным в устранении диссомнических нарушений и тревожности, в то время как венлафоксин оказался более эффективным в устранении когнитивных нарушений, апатии и ангедонии. Различался также и их профиль ПЭ: у тразодона чаще отмечались седация, ортостатическая гипотензия, головокружение, слабость, сонливость, а у венлафоксина – потливость, гипертензия, тахикардия, бессонница, обострение тревоги, гипотензия, сексуальные нарушения (L.Cunningham и соавт., 1994).

Сравнение эффективности и безопасности тразодона и бупропиона при депрессиях

В двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном РКИ от 1994 г. изучали эффективность тразодона в сопоставлении с бупропионом у пациентов с умеренно выраженными (т.е. средней тяжести) и тяжелыми депрессиями (R.Weisler и соавт., 1994). После 6-недельного курса

лечения было отмечено, что при сопоставимой общей переносимости и уровне ПЭ более высокая общая антидепрессивная эффективность отмечается у тразодона. При этом профиль их эффективности различался: тразодон давал более эффективное устранение тревожных и диссомнических нарушений, в то время как бупропион эффективнее устранял апатию, ангедонию, когнитивные нарушения, а также проявления коморбидного синдрома дефицита внимания и гиперактивности, если они имелись (R.Weisler и соавт., 1994).

Оба препарата в целом очень хорошо переносятся и имеют мало ПЭ. В частности, оба препарата характеризуются очень низким уровнем сексуальных ПЭ и низким риском инверсии в манию, гипоманию или смешанное состояние (более низким, чем типичная для СИОЗС частота инверсий). В остальном их профиль ПЭ значительно различается: бупропион чаще дает нервозность, обострение тревоги, возбуждение, бессонницу, головную боль, шум в ушах, снижение аппетита или тошноту, тогда как тразодон чаще вызывает ортостатическую гипотензию, седацию, сонливость, слабость, головокружения (R.Weisler и соавт., 1994).

Эффективность и безопасность тразодона при депрессиях у лиц пожилого и старческого возраста

Отдельно изучались эффективность и безопасность применения тразодона при депрессивных состояниях у лиц пожилого и старческого возраста. Так, еще в 1980 г. в двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном РКИ было показано, что эффективность тразодона в этой возрастной группе сопоставима с таковой у амитриптилина и значительно выше плацебо, но при этом переносимость у тразодона гораздо лучше, чем у амитриптилина, а уровень ПЭ ниже (A.Altamura и соавт., 1980).

Позднее, в 1989 и 1991 г., 2 двойных слепых плацебо-контролируемых сравнительных РКИ, сопоставлявших эффективность и безопасность применения у лиц пожилого и старческого возраста тразодона и флуоксетина, показали, что как эффективность, так и безопасность и переносимость обоих препаратов сопоставимы и значительно отличаются от плацебо (W.Falk и соавт., 1989; C.Beasley и соавт., 1991). Однако лечение флуоксетином было сопряжено с более высокой частотой развития активирующих ПЭ (тревожность, возбуждение, беспокойство, нервозность), в то время как лечение тразодоном более часто ассоциировалось с возникновением седации, сонливости, слабости, ортостатической гипотензии, головокружения (C.Beasley и соавт., 1991).

Эффективность и безопасность тразодона при терапевтически резистентных депрессиях

Показано, что тразодон может быть эффективен при терапевтически резистентных депрессиях (ТРД) у пациентов, у которых ранее не наблюдалось положительного ответа на терапию СИОЗС или СИОЗСиН, в том числе при ТРД у подростков, у которых выбор терапевтических опций часто бывает ограничен или затруднен по сравнению со взрослыми пациентами (M.Sultan, D.Courtney, 2017).

В другом исследовании показано, что тразодон может быть безопасно использован в качестве третьего АД при добавлении его к комбинациям СИОЗС или СИОЗСиН с миртазапином (такая комбинация в случае сочетания венлафоксина и миртазапина называется «Калифорнийское ракетное топливо» и считается очень мощной). Такое тройное сочетание приводит к повышению эффективности терапии и может позволить преодолеть резистентность при ТРД, резистентной как к нескольким последовательным монотерапиям, так и к упомянутой комбинации двух АД (R.Lopes и соавт., 2016).

Тревожные расстройства

Большинство современных руководств рекомендует в качестве средств 1-й линии терапии при ТР, и в частности при ПТСР, АД групп СИОЗС и/или СИОЗСиН. Однако тразодон может использоваться при неэффективности, недостаточной эффективности, непереносимости или плохой переносимости СИОЗС/СИОЗСиН. Важным преимуществом применения тразодона при ПТСР является его способность нормализовывать не только засыпание и поддержание сна, но и собственно фазовую структуру сна, эффективно устранять кошмарные сновидения с психотравмирующим содержанием благодаря сильному α_1 -адреноблокирующему эффекту. В этом отношении механизм действия тразодона при кошмарных сновидениях на фоне ПТСР сходен с механизмом действия празозина или доксазозина (A.Fagiolini и соавт., 2012; S.Stahl, 2013).

Так, в одном небольшом открытом исследовании, в котором участвовали 6 пациентов с ПТСР, было показано, что тразодон, назначенный в качестве монотерапии в дозах от 50 до 400 мг, эффективен в устранении симптоматики ПТСР (тревоги, депрессии, кошмаров, панических атак и др.) [M.Hertzberg и соавт., 1996]. Позже в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ по изучению эффективности и безопасности применения тразодона при ПТСР было показано, что тразодон эффективен в отношении всей симптоматики ПТСР, но особенно быстро приводит к уменьшению ночных кошмаров и нормализации засыпания и фазовой структуры сна. В этом РКИ участвовали 60 пациентов с ПТСР, тразодон назначался в монотерапии в дозах от 50 до 200 мг/сут (M.Wagner и соавт., 2001).

Как показал ряд двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, тразодон эффективен также при лечении генерализованного ТР (ГТР) [C.Gale и соавт., 2002]. В одном из таких исследований было показано, что тразодон при лечении ГТР сопоставим по эффективности с имипрамин и с диазепамом, но при этом лучше переносится, чем имипрамин, и не имеет риска развития привыкания и пристрастия в отличие от диазепама (K.Rickels и соавт., 1993).

Несколько менее убедительна, чем для ГТР и ПТСР, доказательная база для применения тразодона при паническом расстройстве (ПР). Так, в одних исследованиях тразодон приводил к значительному уменьшению симптоматики как собственно ПР (панические атаки, избегающее поведение и др.), так и коморбидных с ПР расстройств (коморбидного ГТР, специфических фобий, депрессии) [M.Mavissakalian и соавт., 1987]. Авторы других исследований, наоборот, сообщают о малой эффективности и плохой переносимости тразодона при ПР (D.Charney и соавт., 1986).

Известный психофармаколог Стивен Шталь объясняет эти разногласия по вопросу эффективности и переносимости тразодона при ПР высокой чувствительностью больных с ПР к различным ПЭ и вообще к любым изменениям в организме и, в частности, к α -адреноблокирующему эффекту тразодона и связанным с этим ортостатической гипотензией и тахикардией. Он указывает, что в исследованиях, сообщавших о плохой переносимости и неэффективности тразодона при ПР, наращивание дозы тразодона проводилось слишком быстро для такой чувствительной категории больных, а меры по минимизации ортостатической гипотензии и тахикардии (увеличение потребления воды и поваренной соли, назначение флудрокортизона или β -адреноблокаторов) не предпринимались. Согласно его выводам, при аккуратном, медленном наращивании тразодона и принятии мер для профилактики возникновения ортостатической гипотензии и тахикардии тразодон может быть вполне эффективен и безопасен в лечении ПР (S.Stahl, 2013).

Важным преимуществом применения тразодона при ТР является его низкая, практически отсутствующая, склон-

ность вызывать сексуальные дисфункции. Напротив, применение тразодона обычно ассоциируется с улучшением сексуальной функции, повышением либидо, качества и яркости оргазма, улучшением эрекции у мужчин. С учетом свойственной больным с ТР повышенной мнительности, ипохондричности, склонности к фиксации на различных ПЭ лекарств, в том числе на сексуальных ПЭ, к развитию тревоги ожидания сексуальной неудачи, способность СИОЗС и СИОЗСиН вызывать выраженные сексуальные ПЭ может привести именно у этих больных к развитию длительной или перманентной пост-СИОЗС сексуальной дисфункции (Permanent Post-SSRI Sexual Dysfunction) [S.Stahl, 2013].

Два других АД с низким риском вызывания сексуальных дисфункций, также эффективные при ТР – миртазапин и миансерин, – имеют существенный минус, связанный с их склонностью давать при длительном приеме повышение аппетита, прибавку массы тела и метаболические нарушения, а бупропион, также имеющий низкий риск вызывания сексуальных ПЭ, при ТР неэффективен. С учетом этого применение именно тразодона в 1-й линии терапии ТР, вопреки официальным гайдам, рекомендуемым в первую очередь применение СИОЗС или СИОЗСиН, может быть оправданным у больных, для которых особенно важна сексуальная функция, имеются исходно выраженные сексуальные дисфункции или страх по поводу возможного возникновения перманентной пост-СИОЗС сексуальной дисфункции (S.Stahl, 2013).

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра

Средствами 1-й линии терапии при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) и других расстройствах обсессивно-компульсивного спектра (РОКС) являются различные серотонинергические АД. Важно помнить, что АД с преимущественно или исключительно норадренергическим эффектом, например ребоксетин, мапротилин, бупропион, все ТЦА, кроме кломипрамина, при ОКР и РОКС неэффективны (S.Stahl, 2013). В контексте лечения ОКР и РОКС в качестве препаратов 1-й линии терапии обычно упоминают СИОЗС, а также СИОЗСиН, особенно венлафаксин (наиболее серотонинергический из них). А в качестве препарата 2–3-й линии или препарата резерва, а также препарата выбора при тяжелых формах ОКР и РОКС обычно упоминают кломипрамин. Однако тразодон благодаря своему сильному серотонинергическому эффекту также эффективен в лечении ОКР и РОКС и может применяться при неэффективности или недостаточной эффективности СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамина, при резистентности к ним, а также как адъювант к ним для потенцирования их действия или для коррекции бессонницы, тревоги и сексуальных ПЭ при их приеме (S.Stahl, 2013).

Важным преимуществом применения тразодона при лечении ОКР и РОКС является также отсутствие у него склонности вызывать сексуальные дисфункции, что свойственно и СИОЗС, и СИОЗСиН, и кломипрамину. Это может быть особенно важным именно для больных с ОКР и РОКС, склонных к навязчивой фиксации на сексуальных ПЭ от применения СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамина и к развитию перманентной пост-СИОЗС сексуальной дисфункции на этой почве даже после их отмены (S.Stahl, 2013).

Так, еще в 1985 г. появились первые сообщения о сериях случаев (в данном случае 2 пациента), которые были успешно выведены в ремиссию при ОКР, коморбидном с депрессией, именно с помощью применения тразодона, после неоднократных неудач с применением других серотонинергических АД, включая кломипрамин (L.Baxter, 1985).

В дальнейшем в небольшом пилотном РКИ (9 пациентов) была продемонстрирована эффективность тразодона

в лечении ОКР и РОКС, резистентных не только к монотерапиям различными серотонинергическими АД, но и к комбинации кломипрамина с литием (H.Hermesh и соавт., 1990). В литературе имеется также описание клинического случая женщины с полирезистентным ОКР, при котором положительный результат дала комбинация именно тразодона с СИОЗС сертралином, при том что монотерапии до этого были неэффективны (F.Rocha и соавт., 2007).

Расстройства шизофренического спектра

Свойства тразодона как сильного 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}-антагониста, способного вызывать реципрокное повышение уровня дофамина в префронтальной коре и мезокортикальном тракте, где активность дофаминергической нейротрансдачи при расстройствах шизофренического спектра (РШС) исходно понижена в противоположность ее исходному повышению в мезолимбическом тракте, послужили основанием для попыток адьювантного применения тразодона при коррекции негативной и когнитивной симптоматики РШС, а также для использования его с целью «повышения степени атипичности применяемого антипсихотика» (соотношения 5-HT₂/D₂ блокада) [S.Stahl, 2013].

Показано, что тразодон эффективен в качестве корректора негативной и когнитивной симптоматики при РШС в дополнение к ААП (L.Bossini и соавт., 2015).

Доказательная база для применения тразодона в наркологии

Тразодон часто назначают для лечения депрессивных, тревожных, диссомнических расстройств и болевого синдрома у пациентов, имеющих анамнез злоупотребления алкоголем или психоактивными веществами [P.Friedmann и соавт., 2003]. Тразодон популярен в наркологической практике благодаря тому, что он, в отличие от БД, Z-лекарств, прегабалина или габапентина не обладает зависимым потенциалом, не вызывает привыкания и патологического пристрастия, к нему не растет толерантность, он не имеет ограничений по длительности применения, достаточно универсален (эффективен и в отношении тревоги, и в отношении депрессии, диссомнических расстройств, болевого синдрома) [P.Crome, C.Ali, 1986; F.de Jonghe, J.Swinkels, 1992].

В контексте применения в наркологической практике важно также и то, что тразодон, в отличие от ТЦА, достаточно малотоксичен и его случайная или умеренная передозировка не ассоциируется с высоким риском проявления тяжелых или угрожающих жизни симптомов отравления (P.Crome, C.Ali, 1986; F.de Jonghe, J.Swinkels, 1992). Не менее существенно то, что тразодон гораздо лучше переносится и имеет меньше ПЭ, чем ТЦА, что важно с учетом того, что наркологические больные обычно имеют пониженную комплаентность приему психотропных лекарств и повышенную «привередливость» в отношении наличия у них ПЭ (S.Stahl, 2013).

Ранние исследования по применению тразодона в наркологии, проведенные в начале 1990-х годов, концентрировались в основном на изучении тразодона как альтернативы БД у пациентов с уже имеющейся зависимостью от БД или с высоким риском развития зависимости от БД. Так, в одном небольшом РКИ, проведенном в 1993 г., участвовали 10 пациентов с зависимостью от БД. Тразодон назначался этим пациентам в дозе 10–300 мг/сут. Это привело к эффективному купированию проявлений синдрома отмены БД, тревоги, диссомнических нарушений. Авторы сделали вывод, что тразодон эффективен в лечении пациентов с зависимостью от БД или синдромом отмены БД. Тразодон также может быть полезен в качестве альтернативы БД у пациентов с высоким риском развития зависимости от БД или злоупотребления БД (M.Ansseau, J.De Roeck, 1993).

Позднее, в 1998 г., было проведено открытое пилотное исследование эффективности и безопасности применения тразодона при лечении алкогольной зависимости. Авторы этого исследования сумели показать, что применение малых доз тразодона на протяжении 3 мес при лечении постабстинентных состояний при алкогольной зависимости способно не только эффективно купировать депрессивные, тревожные и диссомнические нарушения, но и значительно ослабить патологическое влечение к алкоголю. Таким образом, авторы заключили, что тразодон может являться полезным вспомогательным средством в лечении алкогольной зависимости (L.Janigi и соавт., 1998).

Основываясь на результатах этого пилотного исследования, в 2003 г. другие авторы предприняли попытку изучения эффективности и безопасности тразодона в лечении алкогольной зависимости уже в формате двойного слепого РКИ. При этом они убедительно показали, что тразодон при алкогольной зависимости эффективен в отношении устранения не только депрессии, тревожности и диссомнических нарушений, но и вегетативных и алгических проявлений алкогольного абстинентного синдрома (O.Le Von и соавт., 2003). В литературе имеется также описание интересного клинического случая, в котором тразодон в максимально разрешенной инструкцией дозе 600 мг/сут в сочетании с симптоматической терапией оказался эффективен в купировании проявлений тяжелой формы алкогольного абстинентного синдрома (L.Borras и соавт., 2006).

Эффективность тразодона в наркологии изучалась также и российскими исследователями. Так, Е.М.Крупницкий и соавт. в 2009 г. изучали в формате двойного слепого РКИ вопрос об эффективности и безопасности применения препарата Триттико (тразодон) в лечении постабстинентных состояний у больных с опиоидной зависимостью. В этом исследовании участвовали 63 пациента с опиоидной зависимостью, находившихся в ранних постабстинентных состояниях (состояниях после купирования опиоидного абстинентного синдрома). Все они были случайным образом распределены в две подгруппы: 30 пациентов (группа активного лечения) получали на протяжении 3 нед исследования препарат Триттико (150 мг/сут – одна таблетка на ночь), а 33 пациента (группа контроля) – плацебо (одна таблетка на ночь). При этом авторами было показано, что Триттико статистически достоверно эффективнее плацебо купирует все основные проявления постабстинентного синдрома, в частности депрессию, тревожность, нарушения сна, остаточные алгические и вегетативные явления, а также способствует снижению патологического влечения к опиоидам и профилактике ранних рецидивов опиоидной зависимости (Е.М.Крупницкий и соавт., 2009).

В другом российском исследовании эффективности и безопасности применения препарата Триттико (тразодон) в наркологии, проведенном А.В.Брюхановым в 2013 г., приняли участие 40 пациентов с диагнозом «психические и поведенческие расстройства в результате употребления опиоидов» и 10 пациентов с диагнозом «психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя». В этом исследовании препарат Триттико (тразодон) назначали в течение 4 нед, в суточной дозе от 50 до 150 мг, однократно на ночь перед сном. Авторы показали, что Триттико (тразодон) у наркологических больных эффективен не только в отношении аффективных, тревожных и диссомнических расстройств, но и в отношении выраженности патологической тяги к алкоголю или опиоидам, улучшения социальных взаимодействий больных, снижения их конфликтности, повышения эффективности терапевтического альянса, улучшения коммуникативных способностей (А.В.Брюханов, 2013).

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, препарат Триттико (тразодон) является высокоэффективным многофункциональным серотонинергическим АД с особым механизмом действия, отличающим его от всех других известных классов АД, в том числе от ТЦА, ИМАО, СИОЗС и СИОЗСиН. Поэтому его называют «атипичным АД». В силу особенностей своего механизма действия и химической структуры препарат Триттико нередко бывает эффективен в монотерапии или в комбинациях с другими АД при резистентности к АД других классов (при их неэффективности или недостаточной эффективности).

Анализ имеющейся доказательной базы показывает, что препарат Триттико эффективен не только при депрессивных состояниях, но и при различных ТР (ГТР, ПР, ПТСР), а также при диссомнических расстройствах. Он эффективен как при бессоннице с нарушениями засыпания, так и при бессоннице с нарушениями поддержания сна, кошмарных сновидениях, неглубоком или поверхностном сне, нарушениях циркадных ритмов (синдроме позднего засыпания). Важно, что эффективность препарата Триттико при диссомнических расстройствах и при нарушениях циркадных ритмов не зависит от наличия или отсутствия у больного сопутствующих депрессивных расстройств или ТР.

Кроме того, препарат Триттико эффективен также в качестве адьювантного средства, корректора сексуальных нарушений (аноргазмии и снижения либидо у обоих полов, нарушений эякуляции или эрекции у мужчин), корректора акатии, диссомнических нарушений или начального обострения тревоги, вызванного лечением другими АД, например СИОЗС, СИОЗСиН, кломипрамином и др.

Препарат Триттико эффективен в лечении ряда хронических болевых синдромов, например фибромиалгии, в профилактике приступов мигрени. В наркологической практике он эффективно уменьшает как диссомнические, тревожные, алгические и депрессивные проявления на фоне алкогольной и опиоидной абстиненции, так и собственно патологическое влечение к психоактивным веществам. Он рекомендуется для облегчения синдрома отмены БД, Z-лекарств, прегабалина или габапентина либо для обеспечения плавного и гладкого перевода больных с БД, Z-лекарств, прегабалина или габапентина на него без обострения тревоги и инсомнии.

Литература/References

1. Александровский ЮА. Психиатрия и психофармакотерапия. Избранные лекции и выступления. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. / Aleksandrovskii YuA. Psikhiiatriia i psikhofarmakoterapiia. Izbrannye lektsii i vystupleniia. M.: GEOTAR-MED, 2003. [in Russian]
2. Брюханов АВ. Оптимизация ресоциализации пациентов с психической зависимостью от психоактивных веществ на фоне применения антидепрессанта Триттико (Тразодон). Вестн. Ассоциации психиатров Украины. 2013; 5: 29–32. / Bryukhanov AV. Optimizatsiia resotsializatsii patsientov s psikhicheskoi zavisimost'iu ot psikhobektivnykh veshchbestv na fone primeneniia antidepressanta Trittikko (Trazodon). Vestn. Assotsiatsii psikhiiatrov Ukrainy. 2013; 5: 29–32. [in Russian]
3. Бурчинский С.Г. Тразодон и его возможности в лечении депрессивных расстройств (Обзор литературы). Укр. вісник психоневрології. 2011; 19 (4): 57–60. / Burchinskii S.G. Trazodon i ego vozmozhnosti v lechenii depressivnykh rasstroistv (Obzor literatury). Ukr. visnik psikhonevrologii. 2011; 19 (4): 57–60. [in Russian]
4. Забозлаева И.В., Малинина Е.В. Применение Тразодона (Триттико) в лечении депрессивных расстройств в детском возрасте. Уральский мед. журн. 2011; 11 (89): 18–21. / Zabolzlaeva IV, Malinina EV. Primenenie Trazodona (Trittikko) v lechenii depressivnykh rasstroistv v detskom vozraste. Ural'skii med. zburn. 2011; 11 (89): 18–21. [in Russian]
5. Крупицкий ЕМ, Бураков АМ, Ериш СМ и др. Применение антидепрессанта Тразодона для лечения постабстинентных расстройств у больных героиновой наркоманией. Психиатрия. 2009; 1 (37): 62–6. / Krupitskii EM, Burakov AM, Erish SM, et al. Primenenie antidepressanta Trazodona dlia lecheniia postabstinentnykh rasstroistv u bol'nykh heroimovoi narkomaniei. Psikhiiatriia. 2009; 1 (37): 62–6. [in Russian]
6. Фреуиска Э. Многофункциональный механизм действия Тразодона и область его клинического применения. Вестн. Ассоциации психиатров Украины. 2013; 1: 14–8. / Freshska E. Mnogofunktsional'nyi mekhanizm deistviia Trazodona i oblast' ego klinicheskogo primeneniia. Vestn. Assotsiatsii psikhiiatrov Ukrainy. 2013; 1: 14–8. [in Russian]
7. Чабан О.С., Хаустова ЕА, Безшейко В.Г. Данные открытого в параллельных группах активно-контролируемого постмаркетингового исследования эффективности и безопасности препарата Триттико в сравнении со стандартной терапией пациентов с непсихотическими депрессивными расстройствами. Новости мед. и фармации. 2015; 2 (531): 7–14. / Chaban OS, Khaustova EA, Bezsheiko VG. Dannye otkrytogo v parallelnykh gruppakh aktivno-kontrolirovannogo postmarketingovogo issledovaniia effektivnosti i bezopasnosti preparata Trittikko v sravnenii so standartnoi terapiie patsientov s nepsikhoticheskimy depressivnyimi rasstroistvami. Novosti med. i farmatsii. 2015; 2 (531): 7–14. [in Russian]
8. Altamura AC, Mauri MC, Ruda N et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial. Clin Neuropharmacol 1989; 12 (Suppl. 1): S25–33 (S4–7).
9. Ansseau M, De Roeck J. Trazodone in benzodiazepine dependence. J Clin Psychiatry 1993; 54 (5): 189–91.
10. Ather SA, Anker SI, Middleton RS. A double-blind evaluation of trazodone in the treatment of depression in the elderly. Br J Clin Pract 1985; 39 (5): 192–9.
11. Baxter LR Jr. Two cases of obsessive-compulsive disorder with depression responsive to trazodone. J Nerv Ment Dis. 1985; 173 (7): 432–3.
12. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Pultz JA et al. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects. J Clin Psychiatry 1991; 52 (7): 294–9.
13. Borrás L, de Timary P, Constant EL et al. Successful treatment of alcohol withdrawal with trazodone. Pharmacopsychiatry 2006; 39 (6): 232.
14. Bossini L, Coluccia A, Casolaro I et al. Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks. Curr Pharm Des 2015; 21 (23): 3343–51.
15. Buoli M, Rovera C, Pozzoli SM et al. Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration. CNS Spectr 2017; 30: 1–7.
16. Charney DS, Woods SW, Goodman WK et al. Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. J Clin Psychiatry 1986; 47 (12): 580–6.
17. Crome P, Ali C. Clinical features and management of self-poisoning with newer antidepressants. Med Toxicol 1986; 1: 411–20.
18. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. J Clin Psychopharmacol 1994; 14 (2): 99–106.
19. Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. Psychopharmacology Berl 1994; 114 (4): 559–65.
20. De Jonghe F, Swinkels JA. The safety of antidepressants. Drugs 1992; 43 (Suppl. 2): 40–6.
21. Fagioli A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs 2012; 26 (12): 1033–49.
22. Falk WE, Rosenbaum JF, Otto MW et al. Fluoxetine versus trazodone in depressed geriatric patients. J Geriatr Psychiatry Neurol 1989; 2 (4): 208–14.

23. Feigbner JP, Boyer WF. Overview of USA controlled trials of trazodone in clinical depression. *Psychopharmacology* 1988; 95: S50–S53.
24. Friedmann PD, Herman DS, Freedman S et al. Treatment of sleep disturbance in alcohol recovery: a national survey of addiction medicine physicians. *J Addict Dis* 2003; 22: 91–103.
25. Gale CK. The treatment of generalised anxiety disorder: a systematic review. *Panminerva Med* 2002; 44 (4): 283–6.
26. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1980; 41 (6): 216–20.
27. Hermes H, Aizenberg D, Munitz H. Trazodone treatment in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13 (4): 322–8.
28. Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, Davidson JR. Trial of trazodone for posttraumatic stress disorder using a multiple baseline group design. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (4): 294–8.
29. Janiri L, Hadjichristos A, Buonanno A et al. Adjuvant trazodone in the treatment of alcoholism: an open study. *Alcohol Alcohol* 1998; 33 (4): 362–5.
30. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (8): 1139–46.
31. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (8): 1139–46.
32. Le Bon O, Murphy JR, Staner L et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (4): 377–83.
33. Lopes R, Alves JC, Rego RG. Trazodone Addition to Paroxetine and Mirtazapine in a Patient with Treatment-Resistant Depression: The Pros and Cons of Combining Three Antidepressants. *Case Rep Med* 2016; 2016: 5362485.
34. Mavissakalian M, Perel J, Bowler K, Dealy R. Trazodone in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (6): 785–7.
35. Munitz H, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (9): 1703–13.
36. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283 (3): 1305–22.
37. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry* 2007; 22 (7): 444–7.
38. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2010.
39. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50 (11): 884–95.
40. Rocha FF, Correa H, Lage NV. Addition of trazodone to sertraline: a probable synergistic action in a case of obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29 (4): 381–2.
41. Saletu-Zyblarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26 (2): 249–60.
42. Saletu-Zyblarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P et al. Insomnia related to dysthymia: polysomnographic and psychometric comparison with normal controls and acute therapeutic trials with trazodone. *Neuropsychobiol* 2001; 44 (3): 139–49.
43. Shin JJ, Saadabadi A. Trazodone. *Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2018.*
44. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14 (10): 536–46.
45. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press, 2013.
46. Sultan MA, Courtney DB. Adjunctive Trazodone and Depression Outcome in Adolescents Treated with Serotonin Re-uptake Inhibitors. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26 (3): 233–40.
47. Warner MD, Dorn MR, Peabody CA. Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34 (4): 128–31.
48. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG et al. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (3): 170–9.

Сведения об авторах

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

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



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



Бенджамин Раш – автор первых
американских трудов в области
психиатрии



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



СОЗДАВАЯ



ГАРМОНИЮ

Краткая версия инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тералиджен® Валента

Регистрационный номер: ПР006442. Торговое название: Тералиджен® Валента. МНН: алимемазин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой (5 и 10 мг (25 или 50 таб. в уп)). Фармакотерапевтическая группа: Анксиолитическое средство. Соединение сродно КоД АТХ: N05BA01. Фармакологическое действие: Фармакодинамика: седативное и анксиолитическое действие (обусловлено взаимодействием с рецепторами α_1 -адренергической системы и с рецепторами 5HT_{2A} и 5HT_{2C}). Фармакокинетика: всасывание, абсорбция, распределение, выведение, метаболиты, полужизнь, клиренс, период полураспада, фармакологическое действие, взаимодействие. Показания к применению: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, стенокардия, коронарная недостаточность, инфаркт миокарда, психическое расстройство, маниакальные состояния, депрессивные состояния, тревожные расстройства, психическая неуравновешенность, бессонница, стресс, нарушение адаптации, диссоциативные расстройства, реакция на прием лекарственных препаратов, реакция при интоксикации (алкогольная интоксикация, интоксикация при отравлении препаратами психотропных средств, интоксикация при отравлении лекарственными средствами и при отравлении другими веществами). Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелые нарушения дыхания, тяжелые нарушения зрения, тяжелые нарушения слуха, тяжелые нарушения вкуса, тяжелые нарушения обоняния, тяжелые нарушения глотания, тяжелые нарушения речи, тяжелые нарушения слуха, тяжелые нарушения обоняния, тяжелые нарушения вкуса, тяжелые нарушения глотания, тяжелые нарушения речи, тяжелые нарушения слуха, тяжелые нарушения обоняния, тяжелые нарушения вкуса, тяжелые нарушения глотания, тяжелые нарушения речи. Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелые нарушения дыхания, тяжелые нарушения зрения, тяжелые нарушения слуха, тяжелые нарушения обоняния, тяжелые нарушения вкуса, тяжелые нарушения глотания, тяжелые нарушения речи. Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелые нарушения дыхания, тяжелые нарушения зрения, тяжелые нарушения слуха, тяжелые нарушения обоняния, тяжелые нарушения вкуса, тяжелые нарушения глотания, тяжелые нарушения речи.

Краткая версия инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тералиджен®

Регистрационный номер: ЛП-016019. Торговое название: Тералиджен®. МНН: алимемазин. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения - 5 мл/мл, (5 мл 10 мг/мл, в уп), 1 мл 1 мг/мл раствора содержит алимемазин гидрохлорида в количестве 10 мг (содержит 20 мг хлорида натрия). Аналитическая группа: Седативное средство. Соединение сродно КоД АТХ: N05BA01. Фармакологическое действие: Фармакодинамика: седативное и анксиолитическое действие (обусловлено взаимодействием с рецепторами α_1 -адренергической системы и с рецепторами 5HT_{2A} и 5HT_{2C}). Фармакокинетика: всасывание, абсорбция, распределение, выведение, метаболиты, полужизнь, клиренс, период полураспада, фармакологическое действие, взаимодействие. Показания к применению: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, стенокардия, коронарная недостаточность, инфаркт миокарда, психическое расстройство, маниакальные состояния, депрессивные состояния, тревожные расстройства, психическая неуравновешенность, бессонница, стресс, нарушение адаптации, диссоциативные расстройства, реакция на прием лекарственных препаратов, реакция при интоксикации (алкогольная интоксикация, интоксикация при отравлении препаратами психотропных средств, интоксикация при отравлении лекарственными средствами и при отравлении другими веществами). Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелые нарушения дыхания, тяжелые нарушения зрения, тяжелые нарушения слуха, тяжелые нарушения обоняния, тяжелые нарушения вкуса, тяжелые нарушения глотания, тяжелые нарушения речи. Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелые нарушения дыхания, тяжелые нарушения зрения, тяжелые нарушения слуха, тяжелые нарушения обоняния, тяжелые нарушения вкуса, тяжелые нарушения глотания, тяжелые нарушения речи.

Информация для специалистов здравоохранения

Регистрация



АО «Валента Фарм»
141101, Россия, МО, г. Щёлково, ул. Фабричная, д. 2.
Тел.: +7 [495] 933 48 60, факс: +7 [495] 933 48 63

Дополнительная информация
по препарату Тералиджен®.
www.con-med.ru/teralidzen

