



журнал имени

П.Б. ГАННУШКИНА

№5 | том 20 | 2018

п с и х и а т р и я и п с и х о ф а р м а к о т е р а п и я





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



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



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



- «КардиоГазета»**
- для кардиологов и терапевтов
 - 4 номера в год
 - тираж 15 000 экз.



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



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



- Хирургия – приложение к журналу «Consilium Medicum»**
- 2 номера в год.
 - тираж 20 000 экз.



- Педиатрия – приложение к журналу «Consilium Medicum».**
- 4 номера в год.
 - гл. редактор И.Н.Захарова
 - тираж 20 000 экз.
 - входит в перечень журналов ВАК



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



- Гастроэнтерология – приложение к журналу «Consilium Medicum»**
- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.



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



- Неврология и Ревматология – приложение к журналу «Consilium Medicum»**
- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.

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



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



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



- «Психиатрия и Психотерапевтика»**
- для психиатров и психотерапевтов
 - 6 номеров в год
 - гл. редактор П.В.Морозов
 - тираж 35 000 экз.
 - входит в перечень журналов ВАК



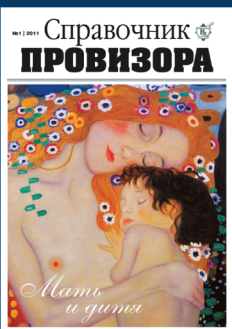
- «Психические расстройства в общей медицине»**
- для психиатров и терапевтов
 - 4 номера в год
 - гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
 - тираж 20 000 экз.
 - входит в перечень журналов ВАК



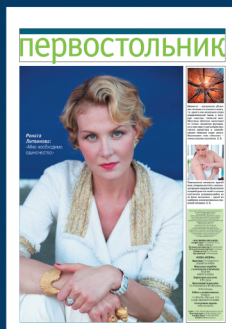
- «Дневник психиатра»**
- для психиатров
 - 4 номера в год
 - гл. редактор П.В.Морозов
 - тираж 15 000 экз.



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



- «Справочник провизора»**
- для провизоров, рассылка по аптекам России
 - 4 номера в год
 - тираж 15 000 экз.



- «Первостольник» (газета)**
- для провизоров и фармацевтов
 - 12 номеров в год
 - тираж 50 000 экз.



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



- Dental Tribune**
Стоматологическая газета (лицензионный проект)
- для стоматологов
 - 6 номеров в год
 - тираж 15 000 экз.



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

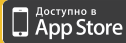


- «Газета Невролога»**
- для неврологов
 - 4 номера в год
 - тираж 15 000 экз.

ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

PSIHIATRIJA I PSIHOFARMAKOTERAPIJA = PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOTHERAPY

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



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

Том 20, №5, 2018 / Vol. 20, No.5, 2018

Главный редактор журнала**Editor-in-Chief**

П.В.Морозов, д.м.н., проф.

P.V.Morozov, prof. Dr. Sci.

Редакционный совет**Editorial council**

А.С.Аведисова, д.м.н., проф.
Ю.А.Александровский, чл.-кор. РАН
А.В.Андрющенко, д.м.н.
И.П.Анохина, акад. РАН
Н.А.Божан, 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.Полов, д.м.н., проф.
А.Б.Смулевич, акад. РАН
А.Б.Шмулклер, д.м.н., проф.

A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci.
Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assos. Member RAS
A.V.Andryuschenko, 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.Ovsyannikov, prof. Dr. Sci.
Y.V.Popov, prof. Dr. Sci.
A.B.Smulevich, prof. Member RAS
A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.

Международный совет**International council**

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

А.Э.Мелик-Пашаян (Ереван)
О.А.Скугаревский (Минск)
Н.И.Ходжаева (Ташкент)
С. 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

Советник по управлению и развитию

Т.Л.Скоробогат

Директор по рекламе

Н.М.Сулова

Менеджер по рекламе

Н.А.Зуева (nelly@con-med.ru)

Работа с подписчиками

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

Объединённая редакция/Ob'edinyonnaya redaktsia

Адрес: 127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31, строение 4, помещение V, эт. 1. Телефон/факс: +7 (495) 098-03-59
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. Электрозаводская, 21

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-73902.
Общий тираж 30 тыс. экз.
Учредитель: ИП Морозов П.В.
Издание распространяется бесплатно.
Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hpmp.ru.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2018 г.

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



Журнал имени П.Б.Ганнушкина
Gannushkin Journal

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****В ФОКУСЕ**

Гендерные особенности терапевтического ответа при шизофрении

Н.Н.Петрова,

М.В.Дорофейкова

IN FOCUS

Gender differences of therapeutic response in schizophrenia

N.N.Petrova, M.V.Dorofeikova

4

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Участие цитокинов (провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов) в развитии депрессивных расстройств

В.Ю.Федченко

RESEARCHER – TO THE PRACTICE

Participation of cytokines (pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins) in the development

V.Yu.Fedchenko

9

Сертралин в детской и подростковой психиатрической практике

Ю.В.Быков, Р.А.Беккер

Sertraline in child and adolescent psychiatry

Yu.V.Bykov, R.A.Bekker

13

Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики

Ю.В.Быков, Р.А.Беккер,

П.В.Морозов

The efficacy of cariprazine in the treatment of schizophrenia, especially with prominent or predominant negative symptoms

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

P.V.Morozov

27

Терапия депрессивных расстройств, протекающих с цирканнуальными ритмами

В.Э.Медведев, В.И.Фролова,

А.Ю.Тер-Израелян,

Э.А.Корвякова,

Е.В.Гушанская

Treatment of depressive disorders with circannual rhythm

V.E.Medvedev, V.I.Frolova,

A.Yu.Ter-Israelyan,

E.A.Korovyakova,

E.V.Gushanskaya

38

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Психические расстройства при бронхиальной астме: научное обоснование механизмов возникновения (обзор литературы)

К.Ю.Ретюнский, Т.С.Петренко,

А.К.Гурьева

POINT OF VIEW

Mental disorders in bronchial asthma: scientific substantiation of the mechanisms of the initiation (science review)

K.Yu.Retyunsky, T.S.Petrenko,

A.K.Guryeva

44

НАШЕ НАСЛЕДИЕ

Виктор Михайлович Морозов: жизнь в науке (к 110-летию юбилею со дня рождения)

С.А.Овсянников

Viktor Mikhailovich Morozov: life in science (to the 110th anniversary of his birth)

S.A.Ovsyannikov

52

Гендерные особенности терапевтического ответа при шизофрении

Н.Н.Петрова¹, М.В.Дорофейкова²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;

²ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова» РАН. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореца, д. 44

✉ petrova_nn@mail.ru

В настоящее время активно изучаются половые особенности шизофрении, включая заболеваемость, клиническую картину, течение, ответ на терапию. Нами был проведен обзор литературы по теме гендерных различий терапевтического ответа у больных шизофренией, в том числе их недостаточно изученных механизмов. Полученные результаты свидетельствуют о большей выраженности терапевтического ответа и в то же время большей частоте и разнообразии побочных эффектов у женщин. Учет половых особенностей клинической картины, течения и терапевтического ответа у больных шизофренией будет способствовать повышению эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у этих пациентов.

Ключевые слова: шизофрения, половые особенности, терапевтический ответ.

Для цитирования: Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В. Гендерные особенности терапевтического ответа при шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (5): 4–8.

Gender differences of therapeutic response in schizophrenia

N.N.Petrova¹, M.V.Dorofeikova²

¹Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., d. 7/9;

²Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I.M.Sechenov. 194223, Russian Federation, Saint Petersburg, pr. Toreza, d. 44

✉ petrova_nn@mail.ru

Currently, the studies of gender characteristics of schizophrenia that include the assessment of the incidence, clinical picture, course of the disease, response to the therapy, are actively proceeding. We reviewed the literature on the topic of gender differences in the therapeutic response in patients with schizophrenia and, in particular, their insufficiently studied mechanisms. The obtained results testify to its greater extent in women and, at the same time, to the greater frequency and variety of side effects. Taking into account the gender differences of the clinical features, the course and the therapeutic response in patients with schizophrenia will contribute to the improvement of the effectiveness of treatment and rehabilitation in these patients.

Key words: schizophrenia, gender characteristics, therapeutic response.

For citation: Petrova N.N., Dorofeikova M.V. Gender differences of therapeutic response in schizophrenia. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (5): 4–8.

В настоящее время при изучении гендерных особенностей психического расстройства оценивают уровень заболеваемости, клиническую картину, течение и ответ на терапию. Считается, что женщины, больные шизофренией, как правило, лучше, чем мужчины, реагируют на терапию и имеют более благоприятный долгосрочный прогноз. У мужчин медикаментозное лечение менее эффективно, чаще случаются рецидивы, госпитализации, реже формируется ремиссия [1]. Больным женского пола свойственен более поздний возраст манифестации шизофрении и более редкое злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) как до начала психического заболевания, так и на фоне болезни, которое приводит к ухудшению прогноза. В работе J.Zhang и соавт. (2012 г.) сообщалось, что мужчины демонстрируют больший уход и изоляцию, большую неспособность выполнять свои функции, в то время как женщины имеют более высокие уровни импульсивности, бредовых и аффективных расстройств. Пациентки с шизофренией обнаруживают более тяжелые позитивные и общие психопатологические симптомы, в то время как больные мужского пола отличаются особенно выраженными негативными расстройствами [2]. Эти наблюдения дают основания полагать, что эстрогены играют защитную роль в патофизиологии шизофрении. N.Bergmann и соавт. [3] отметили существенное улучшение пси-

хотических симптомов во время лютеиновой фазы менструального цикла.

Несмотря на то что распространенность шизофрении одинакова среди мужчин и женщин, больные женского пола имеют лучший прогноз, чем мужчины. Также было отмечено, что лица разного пола могут метаболизировать некоторые препараты с разной скоростью, что влияет на эффективность и безопасность терапии [4]. Причины этих различий пока изучены неполно и могут характеризоваться значительным разнообразием.

В исследовании J.Usall и соавт. (2007 г.) было установлено, что пол – значимый предиктор ответа на антипсихотическую терапию, причем его влияние может различаться в зависимости от вида терапии. Автором зафиксировано большее клиническое улучшение у женщин по шкале общего клинического впечатления (CGI), причем более выраженное влияние пола было обнаружено в отношении терапии типичными антипсихотиками и клозапином [5]. Предыдущие исследования показали, что мужчины с шизофренией демонстрируют лучший ответ на лечение клозапином, чем женщины [6, 7]. Относительно недавние работы сообщают, что у женщин наблюдается значительно более высокий уровень клозапина в плазме крови, чем у мужчин, получавших такую же дозировку на 1 кг массы тела, независимо от курения или менопаузы [8].

В годичном европейском исследовании первого эпизода шизофрении EUFEST, посвященном оценке эффективности антипсихотической терапии и проведенном в условиях, которые приближены к клинической практике, не было зафиксировано влияния пола на частоту прерывания терапии в обеих группах сравнения [9]. В ходе ретроспективного анализа данных EUFEST с позиции влияния пола на исходы лечения было обнаружено, что улучшение психического состояния, особенно в виде нивелирования позитивной психопатологической симптоматики, было больше выражено у женщин [10]. Это совпадает с мнением, что они лучше и быстрее по сравнению с больными мужского пола отвечают на антипсихотическую терапию [11].

Прямое сравнение показало, что пациентки лучше, чем мужчины, отвечают на терапию оланзапином. Кроме того, в ходе лечения данным препаратом зафиксированы различия в качестве жизни у больных разного пола [5].

Данные о половых особенностях ответа на терапию рисперидоном неоднозначны и единичны [13]. J.Usall и соавт. (2007 г.) не обнаружили зависящих от пола различий исходов лечения препаратом. Не было выявлено различий по назначаемой дозировке и побочным эффектам амисульприда, однако при этом у женщин обнаружен более высокий уровень концентрации препарата в плазме крови [5].

Половые различия ответа на антипсихотическую терапию отражаются в особенностях динамики отдельных психопатологических симптомов и когнитивных дисфункций. Например, недавние исследования показали более выраженное улучшение когнитивного функционирования (независимо от его степени) у женщин по сравнению с мужчинами на фоне терапии оланзапином, рисперидоном и клозапином [14].

В качестве причин различий метаболизма препаратов у больных разного пола рассматривают такие индивидуальные особенности, как масса тела, скорость опорожнения желудка, количество жира, а также влияние половых гормонов на метаболическую активность цитохрома P450 (CYP) [15]. Женщины в пременопаузальном возрасте имеют более медленный темп опорожнения желудка и низкий кровоток, что может снижать степень абсорбции лекарств [16]. Меньшее количество жира у мужчин ведет к более короткому времени воздействия антипсихотиков, которые в большинстве своем являются липофильными [17, 18]. Кроме того, более высокие дозировки антипсихотиков у мужчин связывают с тем, что у них чаще встречаются химические зависимости, которые ассоциированы с менее выраженным терапевтическим ответом и низкой приверженностью лечению [19].

Исходя из более выраженного терапевтического ответа на оланзапин у пациенток, особенно молодых, предположили роль влияния эстрогена на дофаминергическую и серотонинергическую передачу [20–22]. E.Cesková и соавт. (2015 г.) связали такой характер ответа на лечение у женщин с особенностями фармакокинетики оланзапина при отсутствии половых различий в полиморфизмах гена цитохрома P450 [10]. Эстрогены ингибируют этот фермент, вследствие чего оланзапин медленнее метаболизируется у лиц женского пола. Однако не было изучено, как изменится фармакокинетика оланзапина, если его дозировка будет скорректирована в соответствии с массой тела.

В обзоре W.Aichhorn и соавт. [23] приводятся данные по исследованию гендерных фармакокинетических различий и побочных эффектов при применении 6 атипичных антипсихотиков: арипипразола, клозапина, оланзапина, кветиапина, рисперидона и zipразидона. Связанные с полом различия были продемонстрированы в системе цитохрома P450 (CYP) с наиболее высокой активностью в отношении женщин для CYP3A4 и CYP2D6. Тем не менее, даже если и существуют фармакокинетические различия

между мужчинами и женщинами, значимо более высокое содержание в плазме последних обнаружено только в отношении оланзапина и клозапина.

Имеется исследование эффективности применения антипсихотиков I и II поколения у пациентов разного пола. J.Goldstein и соавт. (2002 г.) анализировали результаты международного клинического исследования оланзапина по сравнению с галоперидолом на этапе хронического течения болезни и менопаузы [24]. В этом 6-недельном исследовании были рандомизированы 700 женщин и 1295 пациентов мужского пола, было установлено, что у пациенток на фоне терапии оланзапином выраженность симптоматики была ниже в течение всего периода наблюдения. Половые различия ответа на лечение оланзапином по сравнению с галоперидолом частично оказались зависимыми от менопаузального статуса. Женщины лучше отвечали на терапию оланзапином независимо от давности заболевания, при этом пациентки в пременопаузе имели значительно лучший ответ на лечение, чем в постменопаузальный период, независимо от вида терапии. Было продемонстрировано, что они нуждались в более низких средних дозах, чем мужчины. Женщины показали больший регресс симптоматики в течение 6 нед терапии оланзапином, чем мужчины. Пациентки с первым эпизодом шизофрении обнаружили нарастание симптоматики по сравнению с мужчинами, получавшими галоперидол, в то время как у многократно госпитализированных женщин ответ на лечение препаратом был лучше, чем у лиц мужского пола.

Последние данные говорят о том, что у мужчин оланзапин выводится почти на 40% быстрее, чем у женщин. Дополнительно влияют этнический статус и табакокурение. Афроамериканские мужчины, которые курили, имели самую высокую скорость выведения препарата [25]. Лица с никотиноманией быстрее выводят оланзапин, поскольку полиароматические соединения сигаретного дыма индуцируют активность ферментов печени P450 1A2, а это основной подтип, который метаболизирует оланзапин [10].

Худшие результаты у мужчин могут быть связаны со злоупотреблением ПАВ. Австралийское исследование A.Jablensky и соавт. (2000 г.) выявило в анамнезе злоупотребление ПАВ или зависимость у 36% мужчин и 16% женщин с психотическими расстройствами [26]. Сравнительные показатели для населения в целом составили 3 и 1% для мужчин и женщин соответственно. Злоупотребление ПАВ оказывает негативное влияние на течение болезни, определяя частоту рецидивов и госпитализаций, социальные последствия, включая преступности и уязвимость к соматическим заболеваниям, в частности к гепатиту С и ВИЧ. Так, на основе анализа 953 историй болезни пациентов, получавших лечение по поводу различных психических расстройств в психиатрической больнице в течение года, было установлено, что частота ВИЧ-инфекции среди них была выше в сравнении с подобным показателем по России в целом и Санкт-Петербургу в частности в том же году. Большинство ВИЧ-инфицированных больных (85,7%) имели опыт активного потребления ПАВ, в том числе около 70% – с признаками зависимости. Среди них больные шизофренией составили 41,7%, пациенты с расстройствами шизофренического спектра – 10,7% [27].

Маловероятно, что злоупотребление ПАВ может служить единственным объяснением гендерных различий результатов лечения. Определенный вклад в усугубление течения болезни может вносить более плохое премоурбидное и социальное функционирование мужчин с шизофренией [28], осложняя получение услуг и усугубляя социальную изоляцию, что, в свою очередь, способствует плохому функционированию.

Различия в ответной реакции на антипсихотики, клинического течения и исходах шизофрении могут иметь отношение и к гендерно-специфичным различиям строения и функционирования головного мозга. Например, после начала приема антипсихотиков II поколения может наблюдаться зависимость от пола изменение объема хвостатого ядра стриатума. Прием этих препаратов, по мнению отдельных авторов, ассоциировался с увеличением его объема через некоторое время после начала лечения у мужчин и его понижением у женщин [29]. Напротив, в исследовании E.Parellada и соавт. [30] было обнаружено отсутствие половых различий в отношении дофаминовых D₂-рецепторов у не получавших ранее психофармакотерапию больных шизофренией, что противоречило предыдущим сообщениям о левой латеральной стриарной асимметрии у пациентов-мужчин. Таким образом, данные о половых различиях морфологии мозга у больных шизофренией противоречивы, но вместе с тем имеются сведения, согласные с которыми гендерные различия определенных областей мозга характерны как для нормы, так и для патологии. Это позволяет предположить, что одни и те же факторы одинаково важны как обуславливающие половые различия и при нормальных процессах нейрогенеза, и у больных психическими расстройствами [11, 31].

В исследованиях было неоднократно отмечено, что по сравнению с мужчинами женщины более склонны к набору массы тела, развитию диабета, а также высокому риску смерти от сердечно-сосудистых катастроф на фоне антипсихотической терапии [32]. У них выявлено значительное число разнообразных побочных эффектов антипсихотиков от головной боли до катаракты [33].

При краткосрочном лечении пациентки обнаруживают больший по сравнению с мужчинами риск значительного увеличения массы тела и развития ожирения, а также формирования метаболического синдрома и его сердечно-сосудистых осложнений при терапии некоторыми атипичными антипсихотиками. Следует отметить, что лечение оланзапином у молодых женщин чаще, чем у мужчин, вызывает прибавку массы тела [24, 34, 35]. Несмотря на то что эти нежелательные явления не уникальны для пациенток женского пола, они считаются субъективно более значимыми именно для них с учетом культуральных особенностей (большая значимость физической привлекательности).

В исследовании САТIE развитие метаболического синдрома наблюдалось у 36% мужчин и 51% женщин [36]. Больные шизофренией пациентки на 137% чаще страдают метаболическим синдромом независимо от возраста и этнической принадлежности [37].

Не у всех, тем не менее у большинства женщин обнаруживается гиперпролактинемия на фоне пролактининдуцирующих антипсихотиков (75% пациенток против 34% пациентов мужского пола) [38]. Как правило, это эндокринное нарушение, вероятно, неспецифично и связано с высоким уровнем стресса (сопровождается гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и высоким уровнем кортизола) и нездоровым образом жизни у людей с хроническими психическими заболеваниями.

В целом метаболические побочные эффекты, особенно при терапии некоторыми атипичными антипсихотиками, привлекают большое внимание исследователей, однако их половые особенности практически не учитываются. В исследовании, в котором были изучены антропометрические, липидные, углеводные и эндокринные параметры у мужчин и женщин в течение 3 мес применения zipрасидона, кветиапина и арипипразола, были выявлены значимые различия [39]. На фоне терапии кветиапином наблюдалось незначительное изменение уровня глюкозы: 0,8 у мужчин и -1,1 мг/дл у женщин ($p=0,024$). Изменение уров-

ня липопротеинов высокой плотности наблюдалось на фоне терапии zipрасидоном (-1,8 и 2,0 мг/дл соответственно; $p=0,049$), арипипразолом (-0,4 и 2,8 мг/дл соответственно; $p=0,003$). Оба препарата вызывали положительные изменения у женщин в липидном спектре при некоторых преимуществах арипипразола. Таким образом, несмотря на равный или лучший ответ на атипичные антипсихотики у женщин по сравнению с мужчинами, имеются различия в изменении уровней глюкозы и липопротеинов высокой плотности на фоне определенных антипсихотиков. Следует отметить, что в этом исследовании группы сравнения были небольшими, а изменения оцениваемых параметров в процессе терапии – незначительными.

В метаанализе исходов когнитивно-поведенческой терапии и фармакотерапии больных шизофренией не были найдены значимые половые различия в ответе на данные виды терапии [40].

Наличие постшизофренической депрессии может обусловить необходимость применения антидепрессантов в рамках комбинированной терапии шизофрении. Показано, что женщины преобладают среди пациентов, у которых в связи с наличием аффективных нарушений проводится комбинированное лечение антипсихотиками и антидепрессантами. Доказательные исследования о терапевтическом ответе на антидепрессанты у больных шизофренией разного пола отсутствуют, однако есть данные, что в целом молодые женщины лучше отвечают на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, чем мужчины, и эти половые различия стираются с возрастом [41–44]. В то же время в исследовании комбинированной терапии оланзапином и сертралином психотической депрессии не были выявлены половые различия терапевтического ответа [45].

Полученные результаты подтверждают, что ответ на терапию у больных шизофренией разного пола отличается [11, 12]. У женщин отмечался лучший терапевтический ответ по сравнению с мужчинами, однако, по мнению большинства авторов, им свойственны большая частота и наличие разнообразных побочных эффектов [32–38].

В настоящее время в клинических и доклинических исследованиях эффективности антипсихотической терапии число больных женского пола недостаточно, чтобы оценить половые различия исходов лечения. Мало данных об оптимальной терапии женщин на протяжении жизни: в период подросткового возраста, репродуктивный, климактерический и постменопаузальный периоды [4]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что женщины хуже по сравнению с мужчинами переносят антипсихотическую терапию вне зависимости от приема антипсихотиков I или II поколения, однако в соответствии с современными рекомендациями больные с первым эпизодом получают преимущественно атипичные антипсихотики, что приводит к ограниченному объему выборки.

Интересные результаты были получены в последние годы относительно эффективности у больных шизофренией половых гормонов (в частности, эстрадиола) и селективных модуляторов рецепторов к эстрогенам, в том числе в качестве адъювантной терапии при терапевтической резистентности [46–48].

Некоторые авторы предлагают рассматривать в качестве терапевтической тактики у больных женского пола повышение дозировок антипсихотика в предменструальный период [49].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что эмпирический подбор терапии не всегда оправдывает надежды лечащего врача и пациента. Ответ на лечение трудно предсказать, а качество ремиссии зачастую оставляет желать лучшего. В связи с этим представляется перспективным

поиск биологических показателей, связанных с полом пациентов, которые могли бы сделать фармакотерапию шизофрении персонализированной и повысить ее эффективность в плане достижения качественного терапевтического ответа и стойкой ремиссии. Учет гендерного фактора открывает перспективу улучшения результатов лечения заболевания, что обуславливает необходимость исследования половых различий исходов антипсихотической терапии [19, 45, 50].

Работа поддержана грантом РФФ 14-50-00069.

Литература/References

- Ochoa S, Usall J, Cobo J et al. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Res Treatment* 2012. DOI: 10.1155/2012/916198
- Zhang XY, Chen DC, Xiu MH et al. Gender differences in never-medicated first-episode schizophrenia and medicated chronic schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1025–33.
- Bergemann N, Parzer P, Runnebaum B et al. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 2007; 37 (10): 1427–36.
- Crawford M, DeLisi L. Sex differences in pharmacologic treatments. *Curr Opin Psychiatry* 2016; 29 (3): 211–7.
- Usall J, Suarez D, Haro JM, SOHO Study Group. Gender differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007; 153: 225–31.
- Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (12): 1744–52.
- Szymanski S, Lieberman J, Pollack S et al. Gender differences in neuroleptic nonresponsive clozapine-treated schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1996; 39 (4): 249–54.
- Tang YL, Mao P, Li F-M et al. Gender, age, smoking behaviour and plasma clozapine concentrations in 193 Chinese inpatients with schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64 (1): 49–56.
- Kahn RS, Fleischacker WW, Boter H et al, EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371 (9618): 1085–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9
- Ceskova E, Prikrýl R, Libiger J et al. Gender differences in the treatment of first-episode schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Schizophrenia Res* 2015; 169: 303–7.
- Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int. Rev. Psychiatry* 2010; 22: 417–28.
- Cotton SM, Lambert M, Schimmelmann BG et al. Gender differences in premorbid, entry, treatment, and outcome characteristics in a treated epidemiological sample of 661 patients with first episode psychosis. *Schizophrenia Res* 2009; 114: 17–24.
- Segara R, Ojeda N, Zabala A et al. Similarities in early course among men and women with a first episode of schizophrenia and schizophreniform disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262 (2): 95–105.
- Howard CH, Fiedosewicz H, Patel C et al. Treatment response and gender in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Res* 2001; 49: 232.
- Zhang J, Lou Y, Hoogmartens J, Van Schepdael A. Screening of drug metabolism by CE. *Electrophoresis* 2006; 27: 4827–35.
- Bergiannaki JD, Kostaras P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of psychotropic medications: Differences between sexes. *Psychiatriki* 2016; 27 (2): 118–26.
- Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (8): 1324–33.
- Seeman M. Women and psychosis. *Womens Health* 2012; 8: 215–24.
- Lev-Ran S, Le Strat Y, Imtiaz S et al. Gender differences in prevalence of substance use disorders among individuals with lifetime exposure to substances: results from a large representative sample. *Am J Addict* 2013; 22 (1): 7–13.
- Arad M, Weiner I. Contrasting effects of increased and decreased dopamine transmission on latent inhibition in ovariectomized rats and their modulation by 17beta-estradiol: an animal model of menopausal psychosis? *Neuropsychopharmacology* 2010; 35 (7): 1570–82.
- Chavez C, Hollaus M, Scarr E et al. The effect of estrogen on dopamine and serotonin receptor and transporter levels in the brain: an autoradiography study. *Brain Res* 2010; 1321: 51–9.
- Donner N, Handa RJ. Estrogen receptor beta regulates the expression of tryptophan-hydroxylase 2 mRNA within serotonergic neurons of the rat dorsal raphe nuclei. *Neurosci* 2009; 163 (2): 705–18.
- Aichborn W, Gasser M, Weiss EM et al. Gender differences in pharmacokinetics and side effects of second generation antipsychotic drugs. *Curr Neuropharmacol* 2005; 3: 73–85.
- Goldstein JM, Coben LS, Horton NJ et al. Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol. *Psychiatry Res* 2002; 110 (1): 27–37.
- Bigos KL, Pollock BG, Coley KC et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol* 2008; 48 (2): 157–65.
- Jablensky A, McGrath J, Herrman H et al. Psychotic disorders in urban areas: an overview of the Study on Low Prevalence Disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 (2): 221–36.
- Чумаков Е.М., Петрова Н.Н., Яковлев А.А., Смирнова И.О. Психические расстройства и социальная адаптация мужчин, больных сифилисом и ВИЧ-инфекцией. *Соц. и клин. психиатрия*. 2016; 26 (2): 10–3. / Chumakov E.M., Petrova N.N., Yakovlev A.A., Smirnova I.O. Psibicheskie rasstrojstva i socialnaya adaptacija muzhchin, bolnyh sifilisom i VICH-infekciej. *Soc. i klin. psichiatriya*. 2016; 26 (2): 10–3. [in Russian]
- Goldstein JM, Link BG. Gender and the expression of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1988; 22: 141–55.
- Heitmiller DR, Nopoulos PC, Andreasen NC. Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sex-dependent. *Schizophrenia Res* 2004; 66: 137–42.
- Parellada E, Lomena F, Catafau AM et al. Lack of sex differences in striatal dopamine D2 receptor binding in drug-naive schizophrenic patients: an IBZM-SPECT study. *Psych Res* 2004; 130: 79–84.
- Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 2000; 401: 3–38.
- Seeman M. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophrenia Bull* 2009; 35: 937–48.
- Seeman M. Antipsychotics and physical attractiveness. *Clin Schizophrenia Relat Psychoses* 2011; 5: 142–6.
- Lipkovich I, Citrome L, Perlis R et al. Early predictors of substantial weight gain in bipolar patients treated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (3): 316–20.
- Lipkovich I, Jacobson JG, Caldwell C et al. Early predictors of weight gain risk during treatment with olanzapine: analysis of pooled data from 58 clinical trials. *Psychopharmacol Bull* 2009; 42 (4): 23–39.
- Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophrenia Res* 2005; 80: 45–53.
- Enger C, Weatherby L, Reynolds RF et al. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nervous Mental Dis* 2004; 192: 19–27.
- Smith S, O'Keane V, Murray RM. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 49–55.
- Perez-Iglesias R, Ortiz-García de la Foz V, Martínez García O et al. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. *Schizophrenia Res* 2014; 159: 90–4.
- Cuijpers P, Weitz E, Twisk J et al. Gender as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression: an "individual patient data" meta-analysis. *Depress Anxiety* 2014; 31 (11): 941–51.
- Chavarino A. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28 (1): 57–65.
- Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (9): 1445–52.
- Martenyi F, Dossenbach M, Mraz K et al. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-

- blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11 (3): 227–32.*
44. Baca E, Garcia-Garcia M, Porras-Thase ME et al. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14 (7): 609–16.
45. Deligiannidis KM, Rothschild AJ, Barton BA et al. A gender analysis of the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD): gender and age as predictors of response and treatment-associated changes in body mass index and metabolic measures. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (10): 1003–9.
46. Huerta-Ramos E, Iniesta R, Ochoa S et al. Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24 (2): 223–31. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.11.012
47. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry* 2015; 20 (6): 695–702. DOI: 10.1038/mp.2014.33
48. Weickert TW, Weinberg D et al. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015; 20 (6): 685–94.
49. Lange B, Mueller JK, Leweke FM, Bumb JM. How gender affects the pharmacotherapeutic approach to treating psychosis - a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18 (4): 351–62. DOI: 10.1080/14656566.2017.1288722
50. Parkinson A, Mudra DR, Johnson C et al. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199: 193–209.

Сведения об авторах

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

Дорофейкова Мария Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нейрофизиологии и патологии поведения ФГБУН «ИЭФБ им. И.М.Сеченова».

E-mail: mvdorofeykova@mail.ru

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

Участие цитокинов (провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов) в развитии депрессивных расстройств

В.Ю.Федченко✉

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии» Национальной академии медицинских наук Украины. 61068, Украина, Харьков, ул. Академика Павлова, 46

✉vfedchenko83@ukr.net

В статье изложены материалы, посвященные цитокиновой гипотезе формирования депрессии, в основе которой лежит предположение о том, что аффективные нарушения могут возникать вследствие секреции цитокинов, ассоциированных с активацией иммунной системы, которые были представлены на 30-м Конгрессе Европейского колледжа нейропсихиофармакологии в Париже (Франция), 2–5 сентября 2017 г.

Ключевые слова: цитокины, цитокиновая гипотеза, депрессия, депрессивные расстройства.

Для цитирования: Федченко В.Ю. Участие цитокинов (провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов) в развитии депрессивных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (5): 9–12.

Participation of cytokines (pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins) in the development

V.Yu.Fedchenko✉

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 61068, Ukraine, Kharkov, ul. Akademika Pavlova 46

✉vfedchenko83@ukr.net

The article presents materials on the cytokine hypothesis of the formation of depression, which is based on the that affective disorders may occur due to the secretion of cytokines associated with the activation of immune system, presented at the 30th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology in Paris (France), 2–5 September 2017.

Key words: cytokines, cytokine hypothesis, depression, depressive disorders.

For citation: Fedchenko V.Yu. Participation of cytokines (pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins) in the development. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (5): 9–12.

Актуальной версией цитокиновой гипотезы формирования депрессии является идея о развитии цитокиновой активации непосредственно в мозге. В соответствии с этой моделью, иммунное воздействие на периферии вызывает синтез или появление цитокинов и их рецепторов в паренхиме мозга, что может приводить к хроническому локальному воспалительному процессу в областях мозга, ответственных за депрессивные симптомы [1–4].

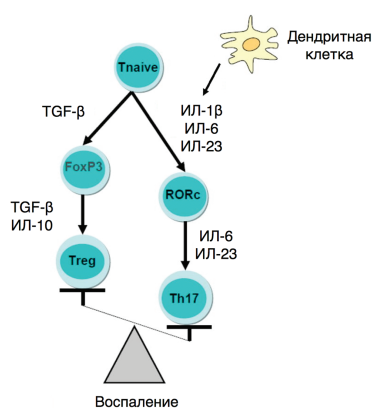
В то же время преимущественно обсуждается участие монокинов, к которым относятся интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО)- α , однако имеющиеся данные достаточно противоречивы. В ранних исследованиях авторы указывали на снижение иммунной функции у лиц с депрессией [5]. Согласно более поздним источникам, у этой категории пациентов предполагалась иммунная активация [6].

Как известно, цитокины представляют собой низкомолекулярные информационные растворимые белки, обеспечивающие передачу сигналов между клетками. Синтезированный цитокин выделяется на поверхность клетки и взаимодействует с рецепторами соседних клеток. Активация зоны воспаления проявляется в том, что клетки начинают синтезировать и выделять множество цитокинов, среди которых различают те, которые способствуют (провоспалительные), и те, которые препятствуют развитию воспалительного процесса (противовоспалительные). Соотношение между

противовоспалительными и провоспалительными цитокинами – важный момент в регуляции возникновения и развития воспалительного процесса. От этого баланса зависит и течение болезни, и ее исход. При воздействии цитокинов на центральную нервную систему (ЦНС) меняется весь комплекс поведенческих реакций, происходит изменение синтеза большинства гормонов, синтеза белков и состава плазмы. При этом происходящие изменения имеют не случайный характер: они либо необходимы для повышения защитных реакций, либо способствуют переключению энергии организма на борьбу с патогенным воздействием [7–10].

Результаты новейших исследований, представленные в докладе L.Sarignon (Франция) «Роль воспаления в нейропсихиатрических исследовательских доменах» в рамках симпозиума «Причины и последствия воспаления при биполярном расстройстве», убедительно демонстрируют, что воспаление вторглось в область психиатрии. Представление о том, что цитокины повышены при различных аффективных и психотических расстройствах, выдвигает на первый план необходимость определения точных Исследовательских критериев доменов (Research Domain Criteria), за которые отвечает воспаление. Эта задача, безусловно, самая передовая в сфере изучения большого депрессивного расстройства (БДР) и позволяет перейти к многомерным подходам, интегрирующим нейронауку и психопатологию. Немногочисленные клинические и преclinical исследования показали, что воспаление

Рис. 1. Патогенез, индуцированный цитокинами.



Примечание: Tnaive – наивные Т-лимфоциты, TGF – трансформирующий ростовой фактор, FoxP3 – FOX-белок P3 (транскрипционный фактор), RORc – RORc-белок (англ. Receptor-related orphan receptor C), Treg – регуляторные Т-лимфоциты, Th17 – Т-хелперы 17.

может вызывать симптомы депрессии, и наоборот, антагонисты цитокинов могут ослаблять симптомы депрессии у пациентов с соматическими и психическими заболеваниями при низком уровне хронического воспаления. Существенные знания были получены в отношении дименсии симптомов, которые стимулируют воспаление, и механизмов действия цитокинов в головном мозге, выдвигая новые цели для исследований и разработок в области лекарственных средств [11, 12].

В течение нескольких последних десятилетий исследования в области, называемой «психонейроиммунология», продемонстрировали сложную сеть реципрокных взаимодействий между иммунной системой и мозгом. Изменения в иммунной функции были обнаружены у пациентов с БДР и включают ранние сообщения об иммунной супрессии (например, снижение активности естественных киллерных клеток и снижение пролиферации лимфоцитов) с последующим доказательством повышенной воспалительной активности, например увеличение циркулирующих уровней воспалительных маркеров (Z.Kronfol и соавт., 1983; Irwin и Gillin, 1987; Maes и соавт., 1993; Anisman и соавт., 1999; Zorilla и соавт., 2001).

Большая часть недавнего интереса к роли иммунной системы в патогенезе депрессии сосредоточена на усилении воспаления, связанного с аффективными нарушениями. Провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α, высвобождаются активированными иммунными клетками во время реакции организма на инвазию патогенов, а также в контексте повреждения тканей и психосоциального стресса. Эти растворимые факторы, по-видимому, представляют собой первичные медиаторы связи между иммунной системой и головным мозгом и не только помогают организовать клеточные реакции на иммунный вызов, но также координируют поведенческие изменения, необходимые для восстановления. Во время иммунного вызова высвобождение провоспалительных цитокинов обычно является промежуточным и регулируется противовоспалительными механизмами. Следовательно, поведенческие эффекты, вызванные активацией воспалительного ответа, развиваются как адаптивная, временная и контролируемая реакция ЦНС на иммунные сигналы. Тем не менее, когда иммунный вызов становится хроническим и/или нерегулируемым, как это наблюдается у пациентов, получающих длительную терапию цитокинами или пациентов с хроническими заболеваниями и/или стрессом, поведенческие эффекты цитокинов и результирующий воспалительный ответ могут способствовать развитию соответствующих клинических поведенческих симптомов и нейропсихиатрических заболеваний, включая БДР.

Как только сигналы цитокинов достигают мозга, они могут взаимодействовать практически с каждой патофизиологической областью, относящейся к регуляции настроения (рис. 1). К ним относятся эффекты на нейросхемы, которые регулируют двигательную активность и мотивацию (базальные ганглии), настроение, беспокойство, возбуждение и тревогу (передняя цингулярная кора); воздействие на факторы роста, такие как нейротрофический фактор мозга, нейрогенез и, в конечном счете, синаптическая пластичность; эффекты на метаболизм моноаминовых нейротрансмиттеров, таких как серотонин и допамин, а также возбуждающие аминокислотные нейротрансмиттеры, такие как глутамат; и эффекты на нейроэндокринную функцию, приводящую к глюкокортикоидной резистентности и изменению секреции глюкокортикоида.

Две развивающиеся теории патофизиологии депрессии связаны с чрезмерной активацией воспалительных путей и изменениями в метаболизме глутамата [13–15]. Например, повышение воспалительных маркеров достоверно обнаруживается в периферической крови и цереброспинальной жидкости пациентов с униполярной и биполярной депрессиями [13, 16, 17]. Кроме того, было показано, что введение воспалительных стимулов, таких как интерферон α, тифозная вакцинация или эндотоксин, приводит к поведенческим изменениям, которые характеризуют эти расстройства, включая подавленное настроение, ангедонию и психомоторную ретардацию [18–23]. Наконец, обнаружено, что ингибирование воспалительных цитокинов снижало депрессивное настроение у нескольких популяций пациентов [24, 25]. Интересно, что эти два пути могут быть связаны, однако неизвестно, связано ли повышенное воспаление с повышенным глутаматом среди пациентов с БДР.

Для ответа на этот вопрос E.Nagoon (2016 г.) было проведено исследование, в котором с помощью магнитно-резонансной спектроскопии измерялись абсолютные концентрации глутамата в базальных ганглиях и дорсальной передней цингулярной коре (dACC) и оценивались воспалительные маркеры плазмы и цереброспинальной жидкости. В исследование были включены 50 лиц в возрасте 21–65 лет с диагнозом БДР или биполярного расстройства в депрессивной фазе на основе использования структурированного клинического интервью для DSM-IV (Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual-IV-TR) [26].

Установлено, что повышенный С-реактивный белок плазмы (СРБ) был достоверно связан с увеличением глутамата левого базального ганглия, контролирующего возраст, пол, расу, индекс массы тела, статус курения и тяжесть протекания депрессии. В свою очередь, глутамат левых базальных ганглиев ассоциировался с ангедонией и психомоторной ретардацией. Плазменный и цереброспинальный СРБ также были связаны с концентрацией глутамата базальных ганглиев и глиального маркера мио-инозитола. При этом плазменный СРБ не был связан с глутаматом dACC. Эти данные свидетельствуют о том, что усиление воспаления при БДР может приводить к увеличению глутамата в базальных ганглиях в связи с глиальной дисфункцией, и терапевтические стратегии, направленные на глутамат, могут быть преимущественно эффективными у этой категории пациентов.

Предыдущие данные продемонстрировали, что введение воспалительных цитокинов или их индукторов может приводить к нарушению функции базальных ганглиев, связанной, в частности, со снижением психомоторной скорости. Сниженная психомоторная скорость, которую клинически называют психомоторной задержкой или ретардацией, является одним из ключевых симптомов БДР и связана с плохим ответом на антидепрессанты. Поэтому D.Goldsmith (2016 г.) исследовал связь между воспалитель-

Рис. 2. Соотношения между ИЛ-6 и временем выполнения простых двигательных задач (а), сложных двигательных задач (б) и показателем психомоторного фактора в целом по группе (в).

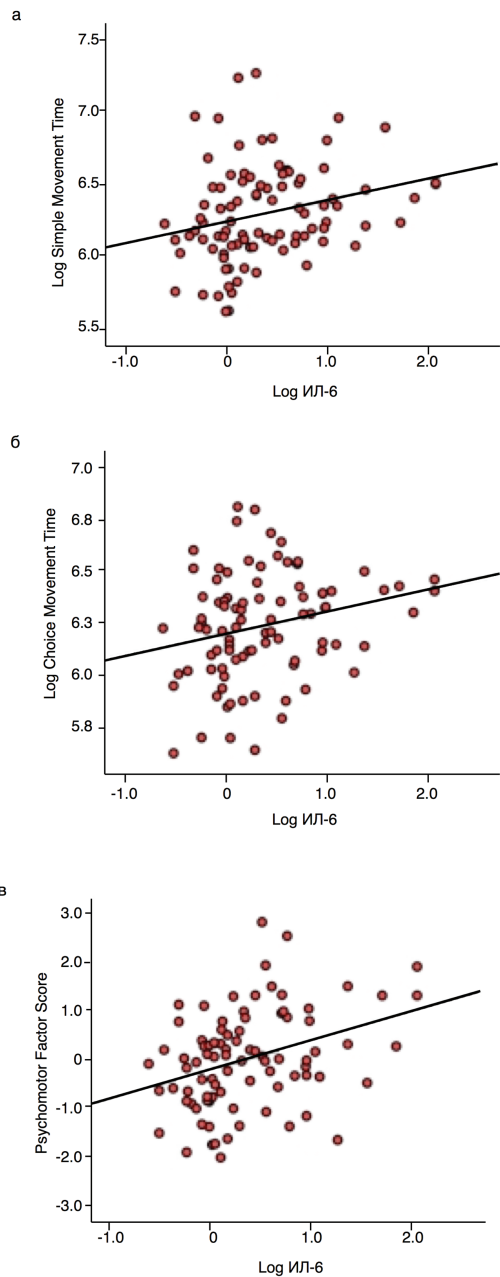


Рис. 3. Соотношения между MCP-1 и показателями теста FTT (а), показателями теста DSST (б).

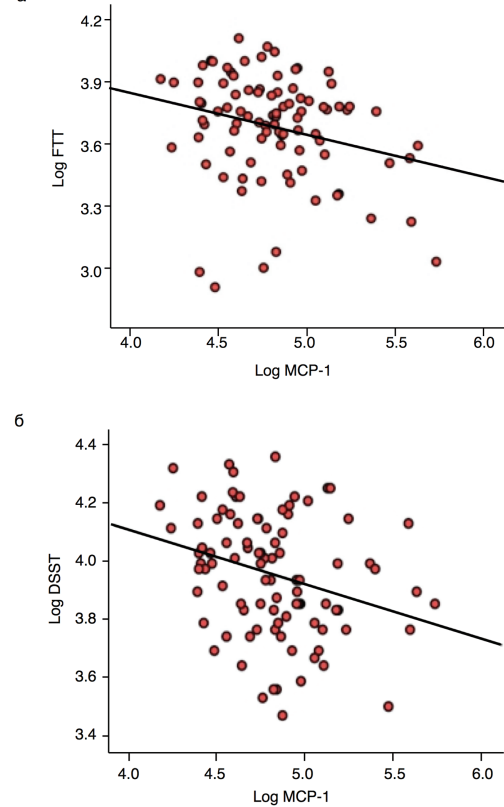
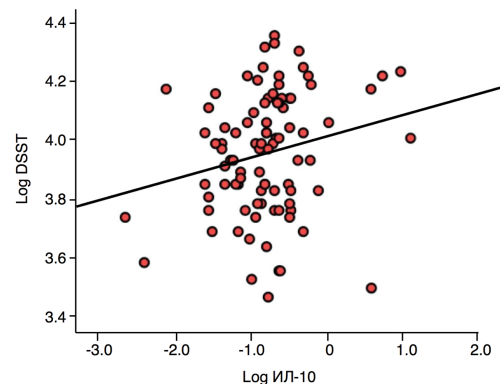


Рис. 4. Соотношения между ИЛ-10 и показателями теста DSST.



ными маркерами плазмы и психомоторной скоростью у 93 пациентов в возрасте 21–65 лет с первичным диагнозом БДР, не получавших терапии. Психомоторная скорость оценивалась с помощью ряда нейропсихологических тестов от непосредственно двигательных задач, например, латентности движения и прикосновения пальцев (Finger Tapping Task – FTT), до тех, которые включали двигательную активность с вовлечением когнитивных функций и участия коры (например, трейл-тесты А – Trails A) и цифровая замена символов (Digit Symbol Substitution Task – DSST) [27].

Были проведены линейные регрессионные анализы для определения взаимосвязи показателей воспалительных маркеров и эффективности психомоторных задач, определяющих возраст, расу, пол, образование, индекс массы тела и тяжесть депрессии. У пациентов с БДР наблюдалось снижение психомоторной скорости по всем задачам относительно нормативных стандартов. При помощи Кем-

бриджской автоматизированной батареи нейропсихологических тестов (CANTAB) установлено, что увеличенный ИЛ-6 был связан с уменьшением производительности при простых и сложных двигательных задачах ($r=0,25$ при $p=0,015$ и $r=0,24$ при $p=0,026$ соответственно), в то время как моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1) был связан с пониженной производительностью при задании касания пальцев и по DSST ($r=-0,26$ при $p=0,015$ и $r=-0,28$ при $p=0,006$ соответственно); **рис. 2, 3.** ИЛ-10 был связан с увеличением производительности по DSST ($r=0,21$ при $p=0,046$); **рис. 4.** В аналитическом анализе основных компонентов, включая все психомоторные задачи, ИЛ-6 был связан с фактором психомоторной скорости ($r=0,34$ при $p=0,001$); **см. рис. 2.** Полученные данные демонстрируют, что периферический воспалительный профиль, включающий увеличенные ИЛ-6 и MCP-1, последовательно связан с психомоторной скоростью при БДР.

Следовательно, результаты этого исследования предоставляют дополнительные доказательства того, что периферические воспалительные маркеры у пациентов с БДР могут способствовать психомоторной ретардации, которая является первичным симптомом расстройства и связана с отсутствием ответа на терапию, а также согласуются с представлениями о том, что цитокины влияют на базальные ганглии и допаминергические пути, регулирующие двигательную активность. В совокупности эти данные показывают, что психомоторная скорость может служить подходящей переменной для оценки результата последующих исследований, направленных на изучение иммунной системы, особенно ИЛ-6, для лечения нейropsychиатрических расстройств, характеризующихся повышенным воспалением.

Таким образом, основываясь на модели индуцированной воспалением депрессии в клинических и преclinical условиях, идентифицированы различные патофизиологические пути метаболизма нейротрансмиттеров, имеющих особое значение для развития симптомокомплексов, которые являются общими для различных нейropsychиатрических и нейродегенеративных состояний, охватывающих соответственно настроение/когнитивные симптомы и нейровегетативные/мотивационные изменения. Более того, конвергентные данные показывают, что взаимодействие воспалительных процессов (и их влияние на пути нейротрансмиттера) с соответствующими факторами уязвимости, включая особенности личности, стресс, метаболические и нейроэндокринные факторы, в конечном итоге модулируют симптомы нейropsychиатрического воспаления. В целом эти данные делают воспаление ключевым фактором в психопатологии. Соответственно, разработка терапевтических стратегий, направленных на воспаление и специфическое модулирование путей и систем, посредством которых воспалительные процессы избирательно влияют на метаболизм и функцию нейротрансмиттера, будет иметь особое значение для профилактики и лечения специфических доменов нейropsychиатрических симптомов в перспективе разработанных персонализированных и прецизионных методов терапии в психиатрии.

Литература/References

1. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 476. DOI: 10.3389/fncel.2015.00476
2. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46–56.
3. Eyre H, Baune BT. Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1397–416.
4. Van Heesch F. Inflammation-induced depression. Studying the role of pro-inflammatory cytokines in anhedonia. In: *Depressief door je afweersysteem. De Volkskrant*, 2014; p. 18.
5. Weisse CS. Depression and immunocompetence, a review of the literature. *Psych Bull* 1992; 111: 475–89.
6. Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 333–43.
7. Jo WK, Zhang Y, Emrich HM, Dietrich DE. Glia in the cytokine-mediated onset of depression: fine tuning the immune response. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 268.
8. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31.
9. Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 760–8.
10. Xantbos DN, Sandkubler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 43–53.
11. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011; 130 (2): 226–38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014
12. Capuron L, Castanon N. Role of inflammation in the development of neuropsychiatric symptom domains: evidence and mechanisms. *Curr Top Behav Neurosci* 2017; 31: 31–44. DOI: 10.1007/7854_2016_14
13. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 732–41.
14. Sanacora G, Banasr M. From pathophysiology to novel antidepressant drugs: glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 1172–9.
15. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 2012; 62: 63–77.
16. Stertz L, Magalhaes PV, Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 19–26.
17. Herrmann N, Swardfager W, Liu H et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 446–57.
18. Brydon L, Harrison NA, Walker C et al. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 1022–9.
19. Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ et al. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 535–47.
20. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK et al. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 748–54.
21. Harrison NA, Brydon L, Walker C et al. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 407–14.
22. Harrison NA, Brydon L, Walker C et al. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 415–22.
23. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 31–41.
24. Tyring S, Gottlieb A, Papp K et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29–35.
25. Monk JP, Phillips G, Waite R et al. Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1852–9.
26. Haroon E, Fleischer CC, Felger JC et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Molecular Psychiatry* 2016; 21: 1351–57.
27. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016 Dec; 21 (12): 1696–709.

Сведения об авторе

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

Сертралин в детской и подростковой психиатрической практике

Ю.В.Быков¹, 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

Сертралин – это современный антидепрессант (АД) из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). От ряда других представителей этого класса он выгодно отличается удобным периодом полувыведения (около или чуть более суток), что не только дает возможность принимать его 1 раз в сутки и снижает вероятность синдрома отмены при резком прекращении его приема по сравнению с СИОЗС с более коротким периодом полувыведения (флувоксамин, пароксетин), но и уменьшает вероятность отсроченных побочных эффектов или затяжной мании/гипомании по сравнению с СИОЗС с очень длительным периодом полувыведения – флуоксетином. К числу других важных преимуществ сертралина перед другими АД относятся также его очень хорошая переносимость (одна из лучших в своем классе), малое количество побочных эффектов, слабое взаимодействие с печеночными ферментами системы цитохрома P450, что снижает риск межлекарственных взаимодействий, универсальность его метаболизма через разные ферменты P450 и малая его зависимость от фармакогенетики конкретного больного. Особенным преимуществом сертралина перед другими АД является также его дофаминергическое действие и влияние на сигма-рецепторы, что повышает его общую эффективность и придает ему способность улучшать когнитивные функции больных.

Сертралин высокоэффективен и безопасен при применении в детской и подростковой психиатрии. Его эффективность в этой возрастной когорте доказана для депрессивных и разных тревожных расстройств (панического расстройства, социального тревожного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства), расстройств обсессивно-компульсивного спектра («классическое» обсессивно-компульсивное расстройство, трихотилломания, клептомания, пиромания, игровая зависимость), расстройств пищевого поведения (нервная анорексия, нервная булимия), синдрома деперсонализации-дереализации и других, а также для коррекции агрессивного поведения. В данной статье мы подробно рассматриваем доказательную базу для применения сертралина при разных психопатологиях детского и подросткового возраста.

Ключевые слова: сертралин, Серената, дети, подростки, депрессивные расстройства, тревожные расстройства, расстройства обсессивно-компульсивного спектра.

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Сертралин в детской и подростковой психиатрической практике. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (5): 13–26.

Sertraline in child and adolescent psychiatry

Yu.V.Bykov¹, 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

Sertraline is a modern antidepressant (AD) from the group of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). It has a convenient half-life (about a day or slightly more than a day). This allows to take sertraline once a day. This property also reduces the likelihood and severity of withdrawal syndrome after its discontinuation, compared to paroxetine and fluvoxamine. It also reduces the likelihood of delayed side effects or triggering prolonged mania/hypomania compared to a SSRI with a very long half-life – fluoxetine. Other important advantages of sertraline over other ADs are its very good tolerability (one of the best in its class), low side effect profile, weak interaction with hepatic enzymes, which reduces the risk of drug-drug interactions, the diversity of its metabolism through different P450 enzymes and its little dependence on the pharmacogenetics of a patient. At advantage of sertraline over other ADs is also its dopaminergic effect and its affinity to the sigma receptors, which increases its overall effectiveness and gives it the unique ability to improve the cognitive functions of patients, especially depressed ones.

Sertraline is highly effective and safe drug when used in child and adolescent psychiatry. Its effectiveness in this age cohort is proven for depressive disorders and for various anxiety disorders (panic disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, posttraumatic stress disorder), obsessive-compulsive spectrum disorders («classical» obsessive-compulsive disorder, trichotillomania, kleptomania, pyromania, game addiction), eating disorders (anorexia nervosa, bulimia nervosa), depersonalization-derealization syndrome, etc. It can also be used to correct aggressive behavior in children and adolescents. In this article we thoroughly discuss the existing evidence base for the use of sertraline in various mental disorders in children and adolescents.

Key words: sertraline, Serenata, children, adolescents, depressive disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive spectrum disorders.

For citation: Bykov Yu.V., Bekker R.A. Sertraline in child and adolescent psychiatry. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (5): 13–26.

Введение

Сертралин – это антидепрессант (АД) из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Он достаточно хорошо известен отечественным психиатрам как высокоэффективный АД широкого спектра действия (А.Б.Данилов, 2007; Е.А.Поздеева, П.В.Морозов, 2008).

Сертралин является высокоэффективным и широко используемым АД для лечения депрессий, как униполярных,

так и биполярных, в последнем случае – в комбинации с нормотимиками – НТ (R.Obach и соавт., 2005). За длительный период изучения этого АД проведено множество рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивавших эффективность и безопасность применения сертралина с другими АД (Д.Ю.Вельтищев, 2013).

Превосходство сертралина над плацебо при лечении депрессивных и тревожных расстройств (ТР) убедительно

показано во множестве РКИ. Кроме того, сравнительные РКИ сертралина с другими СИОЗС показывают, что он имеет сопоставимую с другими СИОЗС эффективность при лечении депрессивных и ТР и при этом является одним из лучших среди СИОЗС по переносимости и безопасности, количеству побочных эффектов (ПЭ) и слабой выраженности синдрома отмены (СО). По параметрам переносимости и безопасности, количества ПЭ он статистически достоверно превосходит такие СИОЗС, как флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, и также превосходит последние два по параметру «слабая выраженность СО» (А.МсRae, К.Brady, 2001; G.MacQueen и соавт., 2001; S.Stahl, 2013).

Кроме того, сертралин также имеет преимущество перед флуоксетином в том отношении, что благодаря менее длительному периоду полувыведения ($T_{1/2}$) он реже вызывает отсроченные или поздние ПЭ, проявляющиеся по мере накопления препарата в крови, а в случае провокации фармакогенного маниакального, гипоманиакального или смешанного состояния при применении сертралина оно обычно бывает менее затяжным и тяжелым, чем при применении флуоксетина, так как при отмене сертралина концентрация его в крови падает быстрее, чем у флуоксетина (S.Stahl, 2013).

Хотя большинство РКИ в целом демонстрируют эквивалентность разных СИОЗС по эффективности при депрессиях и ТР, некоторые из них указывают, что, возможно, «не все СИОЗС одинаковы по эффективности» и что сертралин, возможно, эффективнее других СИОЗС. Это может объясняться как меньшим количеством ПЭ, вследствие чего пациенты реже бросают терапию этим СИОЗС, так и наличием у него дополнительных нейрхимических механизмов действия, помимо влияния на обратный захват (ОЗ) серотонина, таких как умеренное влияние на ОЗ дофамина, а также взаимодействие с сигма-рецепторами (S.Stahl, 2013).

Как показывают РКИ, сертралин обладает широким спектром эффективности при самых разных ТР: генерализованном ТР (ГТР), паническом расстройстве (ПР), социальном ТР (СТР), посттравматическом стрессовом расстройстве – ПТСР (G.MacQueen и соавт., 2001).

Согласно данным РКИ, сертралин также эффективен как при «классическом» обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), так и при расстройствах обсессивно-компульсивного спектра (РОКС), таких как трихотилломания, экскариативное расстройство, компульсивный шопинг, игромания и др. (D.Doogan, V.Caillard, 1988; D.Doogan, 1991; P.Goodnik, B.Goldstein, 1998; H.Khouzam и соавт., 2003). Наличие у сертралина дофаминергической активности обуславливает его нередкую эффективность при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), а также при коморбидности СДВГ с синдромом Туретта (D.Doogan, V.Caillard, 1988; D.Doogan, 1991; P.Goodnik, B.Goldstein, 1998; H.Khouzam и соавт., 2003).

Кроме того, терапевтическая эффективность сертралина показана в исследованиях также при расстройствах пищевого поведения (РПП), предменструальном дисфорическом расстройстве, синдроме деперсонализации-дереализации – ДП/ДР (А.МсRae, К.Brady, 2001; M.Sierra, 2008). Некоторые данные также указывают на возможную эффективность сертралина в лечении последствий злоупотребления психоактивных веществ (в частности, постабстинентных депрессивных и тревожных состояний) и в уменьшении тяги к психоактивным веществам (А.МсRae, К.Brady, 2001).

Как и другие СИОЗС, сертралин обладает рядом преимуществ перед более старыми классами АД, такими как трициклические АД (ТЦАД), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), в частности, улучшенной переносимостью пациентами, низким риском летальности при передозировке,

малым количеством ПЭ, улучшенной комплаентностью больных к лечению им, отсутствием необходимости соблюдать специальную «ИМАО-диету», отсутствием потенциала зависимости и злоупотребления (А.МсRae, К.Brady, 2001). Однако, как уже упоминалось нами, сертралин имеет преимущество в переносимости и комплаентности больных не только перед представителями более старых классов АД, но и перед рядом представителей своего же класса – класса СИОЗС (S.Stahl, 2013).

Механизм действия

Основным первичным механизмом действия сертралина, также как и других АД класса СИОЗС, принято считать избирательную блокаду ОЗ серотонина в нейронах (блокаду белка-транспортера серотонина – так называемого белка SERT). Это приводит к повышению содержания серотонина в синаптической щели и усилению серотонинергической нейротрансдачи (D.Murdoch, D.McTavish, 1992; E.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010; S.Stahl, 2013).

Это, в свою очередь, запускает каскад вторичных изменений, таких как десенситизация серотонинергических и норадренергических рецепторов, чувствительность которых патологически повышена при депрессивных и тревожных состояниях, нормализация работы оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники», снижение секреции воспалительных цитокинов нейроглией, накопление фосфолипидов в мембранах нервных клеток и повышение их пластичности и устойчивости к вредным воздействиям, повышение секреции антиапоптотических белков и факторов роста нервных клеток, таких как BDNF и NGF, снижение секреции проапоптотических белков, и в конечном счете стимуляция нейрогенеза и предотвращение апоптоза нейронов в таких областях мозга, как лимбика и гиппокамп, в которых при длительной депрессии начинаются атрофические процессы (S.Stahl, 2013). Предполагается, что именно эти вторичные изменения, приводящие в конечном итоге к стимуляции нейрогенеза, а не само по себе повышение уровня серотонина в синапсах, и лежит в основе антидепрессивного и противотревожного действия СИОЗС (S.Stahl, 2013).

Сертралин превосходит по способности ингибировать ОЗ серотонина (аффинности к белку SERT, измеряемой величиной K_i) ТЦАД амитриптилин в 100–200 раз (К.О.Чахава, 2007). Он также превосходит по этому показателю некоторые другие СИОЗС: флувоксамин – в 9, флуоксетин – в 5 раз (А.Б.Данилов, 2007). Сертралин обладает достаточно высокой селективностью по отношению к белку SERT: его действие на ОЗ серотонина в 60 раз сильнее его же действия на ОЗ норадреналина, и в 10–20 раз сильнее его действия на ОЗ дофамина (Д.Ю.Вельгичев, 2013; S.Stahl, 2013).

Отсутствие у сертралина выраженного влияния на ОЗ норадреналина приводит к тому, что в терапевтических дозах сертралин не вызывает норадренергических ПЭ, характерных для препаратов группы ТЦАД и для СИОЗС и норадреналина (СИОЗСн), таких как возбуждение, тревога, потливость, тахикардия, тремор, спастические запоры, затруднение мочеиспускания, колебания артериального давления с наклоном к гипертензии (В.Кое и соавт., 1983; J.Неум, В.Кое, 1988; Н.А.Корнетов, 1998; E.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010).

Сертралин также не обладает клинически значимыми М-холиноблокирующими, H_1 -гистаминоблокирующими или α -адреноблокирующими свойствами. В силу этого он не вызывает ПЭ, характерных для препаратов, активно связывающихся с этими рецепторами. В частности, он не дает сонливости и седации, повышения аппетита и прибавки массы тела, метаболических нарушений, которые связывают с H_1 -гистаминовой блокадой, не вызывает сухости во

рту, пареза accommodation, запоров, затруднения мочеиспускания или нарушений памяти и концентрации внимания, которые связывают с М-холиноблокадой, не вызывает ортостатической гипотензии и тахикардии, которые связывают с α -адреноблокадой (В.Кое и соавт., 1983; J.Неум, В.Кое, 1988; Н.А.Корнетов, 1998; Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010; S.Stahl, 2013). Сертралин также не обладает сродством к глутаматергическим, опиоидным, ГАМК- или бензодиазепиновым рецепторам (Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010). Он не ингибирует моноаминоксидазу ни А, ни В-подтипов (Н.А.Корнетов, 1998; А.Б.Данилов, 2007).

Вместе с тем активность сертралина в отношении блокады ОЗ дофамина (блокады белка-транспортера дофамина, так называемого белка DAT), которая всего в 10–20 раз меньше, чем его активность в отношении блокады ОЗ серотонина, имеет важное клиническое значение. Это свойство сертралина повышает его общую антидепрессивную активность и может объяснять обнаруживаемое в некоторых РКИ преимущество сертралина по эффективности при лечении депрессий перед другими СИОЗС (S.Stahl, 2013). Способность клинически значимо блокировать ОЗ дофамина и увеличивать содержание дофамина в ряде областей мозга, в частности, в стриатуме и в префронтальной коре, также придает сертралину определенные активизирующие свойства и уменьшает вероятность возникновения СИОЗС-апатии и сексуальных нарушений при терапии им (К.О.Чахава, 2007; S.Stahl, 2013). Кроме того, влияние сертралина на дофаминергическую нейротрансдукцию может давать ему особые терапевтические преимущества в лечении тех форм депрессий, при которых дофаминергическая передача наиболее сильно нарушена: психотических и меланхолических депрессий, депрессий, протекающих с выраженными когнитивными нарушениями, выраженной ангедонией, апатией, психомоторной заторможенностью, вялостью (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012; S.Stahl, 2013).

По своей способности влиять на дофаминергическую нейротрансдукцию сертралин превосходит не только все другие СИОЗС (пароксетин, флувоксамин и др.), но и ряд АД других классов (в частности, ТЦАД дезипрамин, СИОЗСин дулоксетин и др.). Это проявляется в особенностях его клинического действия при депрессивных состояниях: положительном воздействии на когнитивные функции, быстром устранении психомоторной заторможенности, вялости, апатии, ангедонии, дисфории (G.MacQueen и соавт., 2001; S.Stahl, 2013).

Механизм противотревожного действия СИОЗС и, в частности, сертралина может отличаться от механизма их антидепрессивного действия. Так, известно, что СИОЗС, активируя тормозные 5-HT_{1A}-ауторецепторы на телах серотонинергических нейронов ядер шва и тормозные 5-HT_{1B/D}-ауторецепторы на их дендритах, понижают возбудимость этих нейронов, патологически повышенную при тревожных состояниях. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению возбуждающей серотонинергической иннервации от ядер шва к центру тревоги лимбической системы (миндалине, или амигдале) и к норадренергическим нейронам голубоватого пятна (locus coeruleus) [J.Pujol и соавт., 1978; S.Stahl, 2013]. Снижение возбудимости центра тревоги в лимбике приводит к уменьшению ощущения субъективной (психической) тревоги, а снижение возбудимости голубоватого пятна приводит к уменьшению потока симпатических импульсов, поступающих к периферическим органам, и к редукции объективных соматовегетативных признаков тревоги, таких как тахикардия, потливость, тремор, ощущение нехватки воздуха (S.Stahl, 2013).

Изменения, происходящие в норадренергической системе под влиянием терапии СИОЗС, приводят к десенсibilизации адренорецепторов, что доказано в экспери-

ментах на животных (В.Кое и соавт., 1987). Таким образом, даже в случае выброса катехоламинов под влиянием тревоги их воздействие на конечные эффекторные органы оказывается слабее, чем до начала терапии СИОЗС, поскольку адренорецепторы уже десенсibilизированы. Этот механизм может объяснять эффективность сертралина и других СИОЗС в терапии ПР, поскольку известно, что как серотонинергическая, так и норадренергическая системы вовлечены в механизмы развития тревоги и панических атак (D.Nutt, C.Lawson, 1992; S.Stahl, 2013).

Еще одним важным фармакологическим свойством сертралина, могущим вносить свой вклад в его антидепрессивную, противотревожную и прокогнитивную активность, является его высокая аффинность к сигма-1-рецепторам и умеренная – к сигма-2-рецепторам (Д.Ю.Вельтищев, 2013; S.Stahl, 2013). По степени связывания с сигма-рецепторами сертралин уступает только флувоксамину, в то время как у остальных СИОЗС и у АД других классов аффинитет к сигма-рецепторам мал и клинически не значим (G.MacQueen и соавт., 2001; S.Stahl, 2013). Возможно, что именно связыванием с сигма-рецепторами, наряду с влиянием на ОЗ дофамина (белок DAT), объясняется обнаруживаемое в некоторых РКИ преимущество сертралина по эффективности перед другими СИОЗС в лечении депрессий (S.Stahl, 2013).

Ряд клинически наблюдаемых положительных эффектов сертралина, в частности, его положительное влияние на когнитивные функции, связывают не только с его дофаминергическими свойствами (влиянием на белок DAT), но и с его аффинностью к сигма-рецепторам и с модулирующим влиянием этих рецепторов на другие нейромедиаторные системы, в частности, на дофаминергическую и глутаматергическую (G.MacQueen и соавт., 2001; S.Stahl, 2013). Эти сигма-рецепторные свойства сертралина, наряду с уже упоминавшимися дофаминергическими свойствами, могут предопределять особую полезность его назначения у пациентов с психотической депрессией, а также с депрессией, протекающей с выраженными когнитивными нарушениями (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012; Д.Ю.Вельтищев, 2013; S.Stahl, 2013).

Фармакокинетика

После перорального приема сертралин медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) – так называемое T_{max} – составляет в среднем 4–6 ч после перорального введения (C.DeVane и соавт., 2002). После всасывания в кровь сертралин широко распространяется в органах и тканях, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер. Сертралин сильно (на 98%) связывается с белками плазмы крови (J.Demolis и соавт., 1996; Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010). Он подвергается интенсивному окислительному метаболизму при первом прохождении через печень, в силу чего его общая биодоступность после перорального введения составляет около 50% (А.Б.Данилов, 2007; S.Stahl, 2013).

$T_{1/2}$ исходного родительского соединения (сертралина) составляет приблизительно от 22 до 36 ч (в среднем 26 ч), что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки (G.MacQueen и соавт., 2001). $T_{1/2}$ сертралина не зависит от возраста и пола.

Фармакокинетика сертралина в терапевтических дозах подчиняется линейному закону. Таким образом, в диапазоне 50–200 мг/сут измеренная концентрация сертралина в крови прямо пропорциональна дозе (S.Warrington, 1991). Равновесная концентрация сертралина в крови, при которой выведение сертралина уравновешивается поступлением новой дозы, достигается через 5 $T_{1/2}$, т.е. через 5–7 дней (А.Б.Данилов, 2007; S.Stahl, 2013).

Сертралин подвергается окислительному метаболизму с участием разных ферментов системы цитохрома P450 (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Такой широкий спектр ферментов этой системы, способных метаболизировать сертралин, приводит к тому, что блокада любого одного из этих изоферментов с малой вероятностью приведет к значимому повышению концентрации препарата в крови. Это обуславливает низкий, по сравнению с рядом других СИОЗС, риск межлекарственных взаимодействий при применении сертралина совместно с ингибиторами тех или иных изоферментов P450 (S.Stahl, 2013). Люди, имеющие генетически пониженную или повышенную активность CYP2D6, не отличаются по развиваемой в крови концентрации сертралина от людей с нормальной активностью этого изофермента. Однако люди с генетически пониженной активностью CYP2C19 развивают в 1,5 раза более высокие концентрации сертралина в крови, чем люди, имеющие нормальную активность этого изофермента. Это потенциально может привести к усилению у них ПЭ и плохой переносимости сертралина (S.Stahl, 2013).

В результате первого этапа метаболизма сертралина в печени образуется ряд метаболитов, основным из которых является N-дезметилсертралин (норсертралин), который приблизительно в 50 раз менее активен, чем родительское соединение, в отношении ОЗ серотонина. Поэтому маловероятно, чтобы данный метаболит вносил какой-либо клинически значимый вклад в общую антидепрессивную и противотревожную активность сертралина или в его ПЭ (С.Niemke, S.Hartter, 2000; С.DeVane и соавт., 2002; R.Obach и соавт., 2005).

$T_{1/2}$ N-дезметилсертралина больше, чем у родительского соединения, и составляет от 64 до 104 ч (Н.А.Корнетов, 1998). На следующих этапах метаболизма как сертралин, так и его основной метаболит подвергаются окислительному дезаминированию с последующим восстановлением, гидроксигированием и конъюгацией с глюкуроновой кислотой (глюкуронизацией) [Н.А.Корнетов, 1998]. После прекращения лечения сертралин на 95% выводится из организма в течение 1 нед, в основном с мочой в виде неактивных метаболитов (А.Б.Данилов, 2007).

Важно, что, в отличие от ряда других СИОЗС, а именно – флуоксетина, флувоксамина и пароксетина, сертралин не является клинически значимым ингибитором ни одной из изоферментных систем цитохрома P450 (А.МcRae, K.Brady, 2001; S.Stahl, 2013). Это снижает риск межлекарственных взаимодействий при совместном применении сертралина с препаратами, метаболизируемыми системой цитохрома P450 (S.Stahl, 2013).

Вопросы фармакоэквивалентности генериков сертралина

В связи с истечением срока патентной монополии оригинального производителя сертралина в настоящее время на мировом фармацевтическом рынке присутствует большое количество его генериков. Это создает значительные трудности как для врачей, так и для пациентов при выборе, какую конкретно из присутствующих на рынке торговых марок сертралина лучше приобрести.

В то же время и пациентам, и врачам важно понимать, что далеко не все генерики сертралина одинаковы по качеству. В частности, далеко не все они имеют одинаковую биодоступность. Чтобы помочь как потребителям медицинских услуг (пациентам), так и их врачам ориентироваться на фармацевтическом рынке, американское Управление по контролю за качеством продуктов и лекарств (Food and Drug Administration – FDA) ввело специальную систему классификации генериков – так называемую «Оранжевую книгу» (Orange Book).

Согласно правилам FDA для того чтобы та или иная фармацевтическая компания вообще могла получить регистрацию своей новой лекарственной формы в качестве генерика того или иного ранее уже зарегистрированного FDA препарата, эта компания должна сначала продемонстрировать в строгих, проведенных по всем правилам доказательной медицины двойных слепых РКИ фармакокинетическую эквивалентность этой лекарственной формы оригинальному препарату (FDA Generic Equivalency Requirements, 2018).

При этом за доказательство фармакокинетической эквивалентности двух препаратов, т.е. пригодности данной лекарственной формы для регистрации в качестве генерика, принимается попадание всех фармакокинетических параметров (площадь под кривой концентрации, максимальная и средняя стабильная концентрация в крови, $T_{1/2}$) исследуемого генерика в диапазон от 80 до 125% таковых у оригинального препарата, при доверительном интервале (Confidence Interval) 95% (FDA Generic Equivalency Requirements, 2018).

Однако это еще не значит, что все зарегистрированные FDA генерики абсолютно одинаковы и полностью взаимозаменяемы, так как их фармакокинетические параметры, согласно указанным правилам регистрации, могут отличаться на величину до 25% от таковых у оригинального препарата на любую сторону. По степени близости фармакокинетических параметров того или иного генерика к оригиналу FDA разделила все генерики на несколько подклассов. Их взаимозаменяемость гарантируется только в пределах подкласса. Так, в частности, подкласс А – это генерики, для которых в РКИ было продемонстрировано отличие их фармакокинетических параметров от параметров оригинала не более чем на 5%, при 95% доверительном интервале. Это гарантирует не только фармакокинетическую, но и фармакодинамическую (лечебную) эквивалентность генерика класса А оригиналу, т.е. – соответствие данного генерика оригиналу по параметрам клинической эффективности и безопасности (FDA Generic Equivalency Requirements, 2018).

Лишь немногие генерики получают класс А (обозначающий наивысшее качество, наилучшее соответствие оригиналу, не только фармакокинетическое, но и фармакодинамическое, т.е. клиническое) по итогам клинических исследований. В этом свете для данной статьи представляет особый интерес то, что Серената фирмы «Торрент Фармасьютикалс Лтд.» – единственный из присутствующих на российском рынке генериков сертралина, получивший такое обозначение в «Оранжевой книге» FDA (FDA Orange Book, 2018).

Наш собственный опыт применения препарата Серената также подтверждает его высокое качество, надежность терапевтического действия и взаимозаменяемость с оригиналом.

Особенности дозирования сертралина в детском и подростковом возрасте

Терапию сертралином у детей в возрасте от 6 до 12 лет рекомендуется начинать с начальной дозы 12,5–25 мг 1 раз в сутки, утром или вечером, независимо от приема пищи. В дальнейшем в течение 1 нед доза должна быть увеличена до 50 мг/сут, также в один прием, утром или вечером, независимо от приема пищи (Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010). Хотя всасывание сертралина не зависит от приема его с пищей или без, однако для уменьшения тошноты в начале терапии рекомендуется его прием сразу после еды (Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010).

Антидепрессивный эффект сертралина обычно наступает быстрее, чем у некоторых других СИОЗС, например, флуоксетина. Это связывают как с более быстрым дости-

жением стабильной терапевтической концентрации сертралина в крови по сравнению с флуоксетином, так и с наличием у сертралина некоторых дополнительных фармакологических свойств, отличающих его от других СИОЗС, а именно – влияния на дофаминергическую нейротрансмиссию и сигма-рецепторы (S.Stahl, 2013). Начало антидепрессивного действия сертралина обычно отмечается уже к концу 2–3-й недели терапии, а полное развертывание эффекта с выходом на «плато эффекта» – к сроку 6–8 недель терапии (Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010; S.Stahl, 2013).

При применении сертралина в дозе от 50 до 200 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней C_{max} достигается через 4,5–8,5 ч после каждого приема (А.Б.Данилов, 2007). Поскольку $T_{1/2}$ сертралина в плазме крови составляет в среднем около 26 ч (т.е. чуть более суток), то обычно достаточно принимать его 1 раз в сутки (А.Б.Данилов, 2007).

Однако согласно одному из исследований при приеме низких доз сертралина (50 мг/сут) у подростков, у которых метаболизм ускорен по сравнению с взрослыми, $T_{1/2}$ сертралина укорачивается со временем, по мере достижения стабильной равновесной концентрации в крови. При этом концентрация сертралина в плазме крови в течение части суток может оказаться ниже терапевтической, что приводит к снижению эффективности терапии. Поэтому подросткам, особенно получающим низкие дозы сертралина (50 мг/сут), может потребоваться прием препарата 2 раза в сутки. Стабильный $T_{1/2}$ сертралина в плазме крови увеличивается с возрастанием суточной дозы, так как сертралин немного ингибирует свой собственный метаболизм в печени (D.A.Axelsson и соавт., 2002).

Важно также, что регуляция серотонинергической системы у подростков отличается от таковой у взрослых: подростки имеют более высокую степень экспрессии белка SERT, что отчасти связывают с влиянием высоких уровней половых стероидов, характерных для пубертатного возраста (S.Stahl, 2013). В силу этого эффекта для достижения того же уровня блокады SERT, что и у взрослых, и получения адекватного антидепрессивного эффекта, многим подросткам требуются даже более высокие дозы сертралина, чем взрослым (в противоположность традиционно для многих клиницистов убеждению в том, что подросткам нужны дозы меньше, чем взрослым) [S.Stahl, 2013].

Действительно, измерения показывают, что степень блокады ОЗ серотонина в тромбоцитах подростков, достаточно точно отражающая степень блокады ОЗ серотонина в центральной нервной системе, при дозе сертралина 50 мг/сут недостаточная (ниже, чем у взрослых при той же дозе). Это показывает, что большинству подростков может потребоваться доза сертралина более 50 мг/сут для достижения адекватного терапевтического ответа (D.A.Axelsson и соавт., 2002).

Переносимость и побочные эффекты

Сертралин относится к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных АД. Он переносится лучше большинства других СИОЗС (пароксетина, флувоксамина, флуоксетина, циталопрама), и сопоставим по переносимости и профилю ПЭ с эсциталопрамом (А.МсRae, К.Brady, 2001; S.Stahl, 2013). В частности, сертралин, в отличие от пароксетина, не обладает выраженными М-холинолитическими свойствами, поэтому не дает запоров, сухости во рту, сонливости и седации. Не обладая, в отличие от пароксетина, блокирующим влиянием на синтазу оксида азота (II) и имея дополнительные продофаминергические свойства, сертралин гораздо реже пароксетина вызывает сексуальные дисфункции (нарушения эрекции, эякуляции у мужчин, снижение либидо и яркости оргазма у обоих полов). В отличие от циталопрама, в высоких дозах он не влияет на интервал QT. Не обладая, в отличие от R-изомера цита-

СЕРЕНАТА®



СЕРТРАЛИН 50, 100 мг №30

Антидепрессант первого выбора для лечения широкого спектра депрессивных и тревожно-фобических расстройств

- Депрессии различной этиологии и степени тяжести
- Паническое расстройство
- Обсессивно-компульсивное расстройство с 6 лет
- Посттравматическое стрессовое расстройство
- Социальная фобия

WWW.SERENATA.SU



“Позволь душе и счастье, и полет!”

Б. ПАСТЕРНАК

Реклама

Торрент Фармасьютикалс ЛТД., Индия

Представительство в России: Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел.: (495) 258 59 90, Факс: (495) 258 59 89, www.torrentpharma.ru

лопрама, Н₁-гистаминоблокирующими свойствами, сертралин не склонен повышать аппетит и давать прибавку массы тела. В отличие от флуоксетина, сертралин не связывается с 5-HT_{2C}-рецепторами, не оказывает сильного начального стимулирующего, активирующего действия и не вызывает свойственной флуоксетину выраженной анорексии, гораздо реже флуоксетина вызывает начальное обострение тревоги, бессонницы, возбуждение или акатизию (S.Stahl, 2013).

Об удобном T_{1/2} сертралина, который, с одной стороны, достаточно большой, чтобы снизить вероятность возникновения выраженного СО, по сравнению с пароксетином и флувоксамином, а, с другой стороны, не такой большой, как у флуоксетина, что уменьшает вероятность проявления поздних и отсроченных ПЭ по мере накопления препарата в крови или вероятность развития тяжелой протрагированной мании или гипомании, мы уже упоминали выше (S.Stahl, 2013).

Кроме того, сертралин, так же, как и другие СИОЗС, обладает преимуществами в переносимости, безопасности и профиле ПЭ перед препаратами из групп ТЦАД, СИОЗСиН и необратимых ИМАО. Высокая селективность сертралина в отношении влияния на ОЗ серотонина и его весьма низкая, клинически незначимая аффинность к адренергическим, холинергическим, ГАМКергическим, дофаминергическим, глутаматергическим, серотонинергическим, бензодиазепиновым или опиоидным рецепторам обуславливает весьма низкую, по сравнению с ТЦАД, вероятность возникновения сердечно-сосудистых, антихолинергических, антиадренергических и седативных (антигистаминных) ПЭ, таких как сухость во рту, туман перед глазами, парез accommodation глаз, задержка мочеиспускания, мидриаз, повышение аппетита и увеличение массы тела, ортостатическая гипотензия и тахикардия, седация (А.Б.Данилов, 2007; S.Stahl, 2013). Отсутствие у сертралина клинически значимого влияния на ОЗ норадреналина приводит к практическому отсутствию вероятности возникновения при терапии им норадренергических ПЭ, характерных для терапии СИОЗСиН и ТЦАД, в частности, таких как тремор, потливость, тахикардия, колебания давления с наклоном к гипертензии, спастические запоры, задержка мочеиспускания (S.Stahl, 2013). Отсутствие у сертралина влияния на активность моноаминоксидазы делает ненужным соблюдение при терапии им специальной ИМАО-диеты (S.Stahl, 2013).

Вместе с тем сертралин, как и любой другой препарат, разумеется, не полностью лишен ПЭ. Как и у других СИОЗС, прием сертралина ассоциируется прежде всего с ПЭ со стороны ЖКТ (тошнота, иногда рвота, снижение аппетита, понос), а также с возникновением сексуальных дисфункций (прежде всего замедлением эякуляции у мужчин, но также возможно снижение либидо и яркости оргазма у обоих полов, нарушение эректильной функции у мужчин). Однако эти ПЭ возникают достаточно редко (реже, чем при терапии большинством других СИОЗС, и сопоставимо с частотой их возникновения при терапии эсциталопрамом). Кроме того, эти ПЭ при терапии сертралином обычно достаточно мягки, ограничены по времени, наблюдаются только в начале терапии и проходят по мере адаптации к препарату, и их частота и выраженность обычно снижаются по мере продолжения лечения (D.Murdoch, D.McTavish, 1992; S.Stahl, 2013).

Иногда при терапии сертралином, как и любым другим АД, встречается начальное обострение тревоги, бессонницы, возбуждение или беспокойство. Особенно часто это бывает при терапии сертралином ПР, реже – других ТР или депрессий с исходно высоким уровнем тревожности и бессонницей. В связи с этим у подобных больных рекомендуется начинать терапию сертралином с меньших начальных доз, наращивать дозу медленнее обычного и при-

крывать начало терапии бензодиазепиновыми транквилизаторами или другими анксиолитиками (S.Stahl, 2013).

Сертралин малотоксичен и очень безопасен при передозировке, и его передозировка, даже грубая, редко приводит к летальному исходу (G.MacQueen и соавт., 2001). Это имеет особенно важное значение именно в детской и подростковой психиатрии, в связи с нередкой суицидальностью и импульсивностью именно при детских и подростковых депрессиях (S.Stahl, 2013).

Проблема суицидальности при терапии антидепрессантами у детей и подростков

Особого внимания и отдельного обсуждения в контексте применения сертралина, как и любых других АД, именно в детской и подростковой психиатрии, заслуживает проблема возможной провокации сертралином (как и любым другим АД) суицидальных мыслей и тенденций, особенно выраженная именно у детей и подростков, а также у молодых людей до 24 лет с депрессиями (S.Stahl, 2013).

Исследования показывают, что, хотя этот эффект действительно имеет место быть (по поводу чего FDA даже настояла на включении в официальные инструкции сертралина и других АД предупреждения, выделенного черной рамкой), он возникает достаточно редко, и что положительный антисуицидальный эффект сертралина, как и других АД, при успешном лечении ими депрессий значительно перевешивает по частоте редко возникающее обострение суицидальных намерений и тенденций при терапии им у детей, подростков и молодых людей. Поэтому опасения по поводу возможной провокации сертралином или другим АД суицидальных намерений и тенденций не должны служить причиной для отказа от его назначения детям, подросткам и молодым людям до 24 лет, в тех случаях, когда он явно показан (S.Stahl, 2013).

Исследования также показывают, что большая часть случаев провокации сертралином или другим АД суицидальных или саморазрушительных намерений и тенденций у детей, подростков и молодых людей связана с их повышенной импульсивностью или с невыявленным (латентным) расстройством биполярного спектра (РБС), которое особенно трудно выявить у детей, подростков и молодых людей до 24 лет в связи с атипичностью проявлений РБС у них и нередким началом болезни именно с депрессивной фазы, при которой бывает трудно решить, относится ли она к биполярным или униполярным депрессиям. В подобных случаях рекомендуется назначение одновременно с АД того или иного НТ, предпочтительно лития, имеющего особенно выраженные антисуицидальные свойства. В связи с этим рекомендуется перед назначением любого АД, в том числе сертралина, детям, подросткам и молодым людям особенно тщательно собирать именно в их случае личный и семейный анамнез, обращая особое внимание на так называемые малые признаки биполярности, такие как наличие в анамнезе коротких гипоманиакальноподобных или смешанных, дисфорических состояний, наличие в семье родственников с РБС, выраженная импульсивность, агрессивность или раздражительность в картине депрессии, атипичные (инвертированные) вегетативные знаки (повышение аппетита, прибавка массы тела вместо их снижения, сонливость и гиперсомния вместо бессонницы и т.п.), значительная тяжесть и выраженность депрессии, ее психотический или меланхолический характер, наличие выраженной психомоторной заторможенности, и при малейших сомнениях в униполярном характере депрессии у ребенка, подростка или молодого человека – обязательно назначать НТ вместе с АД. В подобных случаях рекомендуется считать, что лучше перебудеть (увидеть РБС и назначить НТ в дополнение к АД там, где на самом деле депрессия носит униполярный характер и НТ не был на самом деле необходим), чем недобдеть и допустить

суицид при невыявленном РБС и неназначении НТ в пару к АД (S.Stahl, 2013).

Нередкой причиной обострения суицидальных тенденций у детей, подростков и молодых людей в начале терапии АД является также возможное при этом начальное обострение тревоги, бессонницы или возбуждения, беспокойства или развитие акатизии, а также то, что психомоторная заторможенность, вялость и апатия при лечении депрессивных состояний АД чаще всего исчезают раньше, чем нормализуется настроение, уходят тоска, подавленность и суицидальные мысли. В связи с этим очень важно обеспечение адекватной седации, подавление тревоги, беспокойства, возбуждения и бессонницы с первых дней терапии АД (с помощью адьювантного применения бензодиазепинов или других подходящих препаратов). Важно также обеспечение социальной и психологической поддержки ребенка или подростка в процессе лечения, прежде всего со стороны родителей, опекунов или других близких и значимых для него людей, а также тщательный надзор и контроль за его состоянием и за тем эффектом, который оказывает на него АД, особенно в первые недели терапии. В частности, большое значение имеет регулярный контроль за суицидальными тенденциями, импульсивностью, за проявлениями тревоги, возбуждения, беспокойства или бессонницы («реакции активации»), за возможным возникновением акатизии или начальными признаками переключения в манию, гипоманию либо в смешанное состояние (S.Stahl, 2013).

В некоторых более редких случаях причиной обострения суицидальности у детей, подростков или молодых людей при лечении депрессивных состояний АД является невыявленный (например, из-за скрытности и диссимуляции) психотический или субпсихотический характер депрессии, или же то, что наблюдаемый у данного ребенка, подростка или молодого человека депрессивный синдром оказывается на самом деле продромом шизофрении (который также нередко бывает трудно своевременно «уловить» именно в этом возрасте ввиду нередкой «стертости» и неспецифичности продромальной симптоматики шизофрении). В подобных случаях монотерапия АД без добавления антипсихотика (АП) бывает не только неэффективной, но и может привести к обострению психотической симптоматики и в конечном итоге – к суициду (S.Stahl, 2013).

В связи с этим именно в детской и подростковой практике имеют особое значение тщательный сбор личного и семейного анамнеза (в частности, на предмет наличия родственников с заболеваниями шизофренического спектра), тщательное исключение возможной диссимуляции наличия психотической симптоматики (бреда, галлюцинаций, формальных нарушений мышления и логики и т.п.), своевременное выявление в этой возрастной группе пациентов, находящихся по особенностям своего преморбидного функционирования в группе высокого риска развития шизофрении (ultra-high risk for psychosis or schizophrenia) и т.п. При серьезных сомнениях в непсихотическом характере депрессии у ребенка или подростка дополнительное назначение атипичного антипсихотика (ААП) в пару к АД, как правило, несет с собой меньший риск в том случае, если это на самом деле не было необходимо, чем риск допущения суицида в случае невыявленного депрессивного психоза или невыявленного продрома шизофрении и последующего обострения психоза при монотерапии АД (S.Stahl, 2013).

Доказательная база для применения сертралина в детской и подростковой психиатрии **Депрессивные расстройства разного генеза**

Как и для любого другого АД, наибольшая по объему и качеству доказательная база для применения сертралина в детской и подростковой психиатрии, так же как и для его

применения у взрослых, имеется для его «первичного», основного показания, а именно для лечения депрессивных расстройств разного генеза и для устранения депрессивного синдрома, возникающего в рамках других психических расстройств (S.Stahl, 2013).

В связи с тем, что и всасывание, метаболизм и выведение лекарств, и регуляция эндокринной системы, а также серотонинергической и других нейромедиаторных систем мозга, и распространенность разных форм депрессий в детской и подростковой популяции значительно отличаются от таковых у взрослых пациентов, из эффективности и безопасности того или иного АД для лечения депрессий у взрослых вовсе не вытекает автоматически эффективность и безопасность его для лечения депрессий у детей и подростков – факт наличия таковой эффективности и безопасности именно в этой возрастной категории для каждого АД необходимо доказывать отдельно (S.Stahl, 2013).

Между тем сертралин является одним из первых СИОЗС, для которых такие данные появились (до сих пор FDA утверждены для применения у детей и подростков с депрессиями не все из них) [S.Stahl, 2013]. Рассмотрим доказательную базу, имеющуюся для его применения при депрессиях у данной возрастной категории, в хронологическом порядке.

Так, еще в 1996 г. было проведено небольшое пилотное открытое исследование эффективности и безопасности применения сертралина в лечении большого депрессивного расстройства (БДР) у подростков. В этом исследовании приняли участие 13 подростков в возрасте от 12 до 18 лет. Средняя доза сертралина, использованная в этом исследовании, составила 110 мг/сут. Авторы сумели показать, что сертралин в данной возрастной категории эффективен и приводит к быстрому и значительному уменьшению депрессивной симптоматики. Что немаловажно в контексте уже обсуждавшегося нами повышенного риска обострения суицидальной активности при лечении АД именно у подростков, авторами данного исследования было зафиксировано также выраженное снижение суицидальной активности у подвергшихся лечению подростков. Сертралин в этой возрастной категории был безопасен, хорошо переносился и вызывал мало ПЭ (В.J. McConville и соавт., 1996).

В открытом ретроспективном многоцентровом амбулаторном исследовании, проведенном в 1999 г., также изучали эффективность и безопасность применения сертралина в терапии БДР у детей и подростков (P.Ambrosini и соавт., 1999). В это исследование ретроспективно вошли 53 ребенка и подростка обоего пола в возрасте от 8 до 18 лет с БДР, которые получали сертралин в дозах от 25 до 200 мг/сут на протяжении не менее чем 10 нед. Авторы сумели показать, что сертралин у детей и подростков в целом хорошо переносится, безопасен и, по-видимому, редко вызывает развитие маниакальных, гипоманиакальных или смешанных состояний (в ходе исследования не было зафиксировано ни одного такого случая). Авторы также показали, что терапевтический эффект сертралина, достигающий плато в течение первых 6–8 нед терапии, в дальнейшем сохраняется в течение еще как минимум 22 нед наблюдения и поддерживающего лечения. Из пациентов, подвергшихся лечению, 21 человек достигли значительного клинического улучшения – снижение суммарного балла по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale – CGI) с 5,8 до 3,4. Те или иные ПЭ были отмечены у 16 пациентов, но только 8 пациентов прекратили терапию из-за них. Авторы сделали вывод, что сертралин эффективен и безопасен в терапии БДР у детей и подростков, но при терапии им в данной возрастной группе следует учитывать вероятность развития ПЭ и предпринимать усилия для их упреждения или минимизации (P.J.Ambrosini и соавт., 1999).

Очень важным аспектом терапии депрессивных состояний как заболеваний, имеющих по определению нередко длительное, многомесячное, а порой и многолетнее течение, и нуждающихся в силу этого в длительной поддерживающей терапии АД после завершения острого периода лечения (достижения ремиссии или клинического улучшения) является долгосрочное сохранение эффективности АД при такой терапии. Другим важным аспектом здесь является долгосрочное сохранение безопасности АД при длительной терапии им, в частности, отсутствие или малая выраженность у исследуемого АД неприемлемых поздних, отсроченных или кумулятивных ПЭ, проявляющихся именно при длительной терапии им (например, таких как прибавка массы тела или органная токсичность). Это также необходимо для каждого АД доказывать отдельно после того, как доказана его краткосрочная эффективность и безопасность в той или иной возрастной категории (S.Stahl, 2013).

Так, одно 6-месячное открытое исследование было посвящено изучению эффективности, безопасности и переносимости сертралина при длительной поддерживающей терапии у детей и подростков с диагнозами БДР или дистимическое расстройство (ДТР). В этом исследовании принял участие 21 подросток в возрасте от 12 до 18 лет с диагнозами БДР (n=13) и ДТР (n=8). В обеих группах при терапии сертралином на протяжении 6 мес были достигнуты клинически значимые улучшения как в отношении симптоматики депрессии, измеренной по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D), так и в отношении симптоматики сопутствующей тревоги, измеренной по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A), и в отношении глобального (социального, академического, бытового) функционирования по шкале GAF (Global Assessment of Functioning) и общего клинического впечатления по шкале CGI-s. Особое внимание авторы обращают на хорошую эффективность сертралина в лечении не только БДР, но и ДТР, состояния, как известно, более хронического и хуже поддающегося терапии, несмотря на формально меньшую выраженность депрессивной симптоматики. Полученные ими результаты демонстрируют, что сертралин эффективен, безопасен и хорошо переносится подростками не только при острой (купирующей), но и при длительной поддерживающей терапии БДР и ДТР в течение как минимум 6 мес (M.Nixon и соавт., 2001).

Как известно, наиболее высоким уровнем доказательности обладают крупные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ, проведенные на больших выборках пациентов и использующие строгие критерии отбора пациентов в исследование, корректно определенные конечные точки исследования (primary and secondary endpoints) и методологически корректную статистическую обработку полученных результатов. Имеются данные такого уровня доказательности и для применения сертралина в терапии депрессивных состояний у детей и подростков. Так, в период с декабря 1999 по май 2001 г. в 53 больницах общей практики и академических научных центрах (университетских клиниках) США, Индии, Канады, Коста-Рики и Мексики было проведено два крупных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности краткосрочного (10 нед) амбулаторного применения сертралина в лечении БДР у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет. В эти два РКИ вошли в общей сложности 376 детей и подростков обоего пола (177 детей в возрасте 6–11 и 199 подростков в возрасте 12–17 лет) с БДР, диагностированным согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), и текущим депрессивным эпизодом, как минимум, средней тяжести (K.Wagner и соавт., 2003; C.Donnelly и соавт., 2006).

В упомянутых двух исследованиях все пациенты были рандомизированы к получению либо сертралина, начиная с 25 мг/сут и до индивидуально подобранной дозы в диапазоне от 50 до 200 мг/сут (189 человек), либо плацебо (187 человек). Результаты объединенного анализа данных обоих РКИ убедительно свидетельствуют, что сертралин статистически достоверно эффективнее плацебо в лечении БДР у детей и подростков. Сертралин начинал достоверно ($p<0,05$) отличаться от плацебо по показателям шкалы CDRS-R (Children's Depression Scale-Revised), начиная уже с 3-й недели терапии. Авторы сделали вывод, что сертралин является эффективным, безопасным и хорошо переносимым АД при краткосрочном лечении БДР у детей и подростков. Авторы также показали, что у детей при лечении сертралином терапевтический эффект наступает быстрее, чем у подростков, но к концу 4-й недели лечения результаты в обеих группах достоверно не различаются (K.Wagner и соавт., 2003; C.Donnelly и соавт., 2006). Зарегистрированные в этом исследовании ПЭ сертралина были не частыми и не тяжелыми. Среди них наиболее часто отмечались понос, снижение аппетита и тошнота, беспокойство или возбуждение (ажитация), головная боль (K.Wagner и соавт., 2003; C.Donnelly и соавт., 2006).

В другом, более позднем (опубликованном в 2006 г.) открытом исследовании изучали эффективность и безопасность применения сертралина в дозах от 50 до 200 мг/сут в долгосрочной (24 нед) поддерживающей терапии БДР у детей 6–11 и у подростков 12–18 лет, принявших участие в любом из двух упомянутых 10-недельных двойных слепых РКИ «острой фазы лечения БДР». В исследовании принял участие 221 пациент – 107 детей и 114 подростков обоего пола (M.Rynn и соавт., 2006). Большинство участников (62,4%) дошли до конца 24-недельного исследования. Средняя доза сертралина к концу исследования составляла 109,9 мг/сут. Среднее уменьшение показателей шкалы CDRS-R к концу исследования составило 34,8 балла – «значительный эффект» ($p<0,001$), причем терапевтический эффект сертралина продолжал разворачиваться, а средний балл по CDRS-R – снижаться в течение всех 24 нед поддерживающей терапии, независимо от того, в какую группу был рандомизирован данный ребенок или подросток в течение 10-недельной двойной слепой фазы исследования – в группу сертралина или в группу плацебо, и был ли он респондером по отношению к сертралину в острой фазе терапии. Это ассоциировалось с улучшением общего клинического впечатления по шкале CGI и с восстановлением социального и академического функционирования детей и подростков. К концу 24-недельного исследования 86% участников достигли показателя, оцениваемого как «положительный ответ на лечение» по шкале CDRS-R, и 58% достигли ремиссии по этой шкале. Авторы сделали вывод, что сертралин эффективен, безопасен и хорошо переносится при длительной поддерживающей терапии БДР у детей и подростков и что его эффект продолжает разворачиваться и в этот период, что приводит в конечном итоге к восстановлению социального и академического функционирования больных – а именно это и является главной целью терапии депрессий (M.Rynn и соавт., 2006).

В еще одном открытом исследовании изучали эффективность и безопасность применения сертралина у детей и подростков (в общей сложности 36 человек) с БДР, коморбидным с эпилепсией (M.ThomO-Souza и соавт., 2007). Важно отметить, что подавляющее большинство АД в той или иной степени снижают судорожный порог при эпилепсии и повышают риск возникновения судорог при ней. Наиболее печально известны в этом отношении бупропион и ТЦАД. Более безопасны, но не полностью лишены судорожного риска СИОЗСиН, и еще более безопасными в этом контексте считаются СИОЗС (S.Stahl, 2013).

В контексте упомянутого исследования также важно, что больные с эпилепсией и коморбидной депрессией часто имеют особый паттерн ответа на АД, а именно – нередкую резистентность ко многим из них, или возникновение при терапии ими эпилептической дисфории и тревоги, возбуждения вместо ожидаемого антидепрессивного эффекта. Показано, что повышение судорожной готовности под влиянием многих АД, регистрируемое на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), не является безобидным феноменом даже в том случае, если оно не приводит к повышению частоты судорожных припадков в случае данного конкретного больного – потому что именно оно ассоциируется с возникновением резистентности депрессии к данному АД у больного с коморбидной эпилепсией или с развитием эпилептической дисфории, возбуждения и тревоги при терапии им (S.Stahl, 2013).

Лишь немногие АД, такие как тианептин, ныне недоступный в Российской Федерации, обладают не просудорожным, а, наоборот, противосудорожным действием. Это делает их особенно пригодными для лечения депрессий, коморбидных с эпилепсией (S.Stahl, 2013). Поэтому особенно интересно то, что авторы упомянутого исследования сумели показать: сертралин, в отличие от многих других СИОЗС, не только эффективно и безопасно купирует депрессивную симптоматику у детей и подростков с эпилепсией и коморбидной депрессией и не ассоциируется при этом с возникновением эпилептической дисфории, возбуждения или тревоги, но и снижает частоту судорожных припадков и способствует улучшению картины ЭЭГ (M.Thomé-Souza и соавт., 2007). Возможно, что это связано с сигма-рецепторными свойствами сертралина. Эти свойства ассоциируются, среди прочего, с нейропротекцией и противосудорожным эффектом (M.Thomé-Souza и соавт., 2007). Эти данные позволили авторам упомянутого исследования рекомендовать предпочтительное назначение среди всех СИОЗС именно сертралина при депрессиях, коморбидных с эпилепсией, у детей и подростков (M.Thomé-Souza и соавт., 2007).

Разумеется, не могли пройти мимо изучения эффективности и безопасности применения сертралина при лечении депрессий у детей и подростков и российские авторы. Так, в одном краткосрочном (4 нед) небольшом открытом российском исследовании, проведенном в 2005 г., изучали эффективность и безопасность применения сертралина при лечении непсихотических депрессивных состояний, возникших на фоне разных заболеваний, у подростков 15–18 лет. В этом исследовании приняли участие в общей сложности 23 подростка обоего пола указанной возрастной категории, из них 19 юношей и 4 девушки. К концу 4-й недели исследования у большинства участников было зафиксировано статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение выраженности депрессивной симптоматики, измеренной по шкале депрессии Монтгомери–Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS). Сертралин хорошо переносился подростками, уровень ПЭ при лечении им был низким (Н.Е.Кравченко, 2005).

В другом, более позднем (от 2010 г.) краткосрочном (также 4 нед) открытом российском исследовании изучали эффективность и безопасность применения сертралина в лечении детей в возрасте от 7 до 12 лет с коморбидностью БДР и ОКР. В этом исследовании приняли участие 37 детей указанной возрастной категории. Сертралин назначался в дозе 25–50 мг 1 раз в сутки на протяжении всех 4 нед исследования. К концу этого срока, по данным авторов, полное исчезновение как депрессивной симптоматики, так и симптоматики ОКР наблюдалось у 37,5% детей, значительное клиническое улучшение – у 51,9%. Сертралин хорошо переносился и был безопасен в данной возрастной группе. Нежелательных реакций и ПЭ при его

применении отмечено не было. В связи с высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью авторы рекомендуют данный АД для применения в терапии БДР, в том числе коморбидного с ОКР, у детей (Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010).

Тревожные расстройства

Во множестве двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ показано, что сертралин статистически достоверно эффективнее плацебо в устранении как субъективных психических, так и объективных соматовегетативных симптомов тревожности у детей и подростков с разными формами ТР (M.Rynn и соавт., 2001; J.Walkup и соавт., 2008; A.Robb и соавт., 2010; F.Stoddard и соавт., 2011). Сертралин также оказался статистически достоверно эффективнее плацебо в улучшении когнитивного функционирования и общего качества жизни детей и подростков с разными формами ТР (T.Günther и соавт., 2005; N.Bakin Memik и соавт., 2014).

Так, в одном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2001 г. изучали эффективность и безопасность краткосрочного (9 нед) применения сертралина в фиксированной дозе 50 мг/сут в лечении ГТР у детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет (M.Rynn и соавт., 2001). В это РКИ вошли 22 ребенка и подростка указанной возрастной категории, обоего пола. Все они были рандомизированы к получению либо сертралина, либо плацебо. Авторы сделали вывод, что сертралин является эффективным и безопасным средством лечения ГТР у детей и подростков (M.Rynn и соавт., 2001).

Одно небольшое открытое исследование, также от 2001 г., в которое вошли 14 детей и подростков, было посвящено изучению эффективности и безопасности применения сертралина в краткосрочном (8 нед) лечении СТР у данной возрастной категории (S.Compton и соавт., 2001). Средняя доза сертралина в этом исследовании составила $123,21 \pm 37,29$ мг/сут. Авторы показали, что назначение сертралина у детей и подростков с СТР эффективно и безопасно и приводит к значительному уменьшению выраженности симптоматики СТР (S.Compton и соавт., 2001).

В РКИ от 2005 г. изучали влияние сертралина в дозах от 25 до 100 мг/сут на детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет с разными ТР (СТР и ГТР) при краткосрочной (6 нед) терапии им на нередко сопутствующие этим ТР когнитивные нарушения (такие, как нарушения концентрации внимания, рассеянность, отвлекаемость, нарушения памяти из-за повышенной тревожности). Оценивалась также вероятность возникновения когнитивных ПЭ при терапии сертралином (вероятность ухудшения когнитивного функционирования ниже исходного уровня до лечения). Авторы показали, что терапия ТР сертралином у детей и подростков не только не ассоциируется с возникновением когнитивных ПЭ или ухудшением концентрации внимания, но, напротив, приводит к улучшению когнитивного функционирования ($p < 0,05$). Данный результат оставался стабильным и по завершении 6-недельного периода исследования, в течение еще по крайней мере 12 нед (T.Günther и соавт., 2005). Учитывая уже неоднократно упоминавшиеся нами продофаминергические и прокогнитивные свойства сертралина, зафиксированное упомянутыми авторами положительное влияние его на когнитивное функционирование детей и подростков с ТР не вызывает удивления (S.Stahl, 2013).

В одном большом (488 детей и подростков обоего пола в возрасте от 7 до 17 лет) двойном слепом сравнительном РКИ от 2008 г. изучали сравнительную эффективность и безопасность монотерапии сертралином в дозах от 50 до 200 мг/сут в сочетании с неспецифической «плацебо-психотерапией» (психологически поддерживающие беседы),

изолированного применения специфической для конкретного ТР когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ) в сочетании с плацебо и комбинированного применения обоих методов лечения при разных ТР (ПР, ГТР и СТР). Авторы сумели убедительно показать, что как сертралин, так и специфическая КПТ статистически достоверно эффективнее плацебо в устранении симптоматики ТР у детей и подростков и имеют сопоставимую эффективность, а комбинация обоих активных методов лечения (т.е. комбинация сертралина и КПТ) дает достоверно лучший результат, чем монотерапия любым одним из этих методов (J.Walkup и соавт., 2008).

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2010 г. изучали эффективность и безопасность применения сертралина в дозах от 50 до 200 мг/сут у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с уже развившимся ПТСР (A.Robb и соавт., 2010). Авторы этого исследования показали, что сертралин при лечении ПТСР в этой возрастной группе безопасен и хорошо переносится. Однако они не смогли показать статистически достоверное отличие сертралина от плацебо по эффективности в лечении ПТСР (хотя был зарегистрирован числовой тренд в пользу большей эффективности сертралина по сравнению с плацебо). Возможно, это связано с недостаточной статистической мощностью данного РКИ (малым размером выборки) [A.Robb и соавт., 2010].

В еще одном, более позднем двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2011 г. изучали эффективность сертралина в отношении профилактики развития ПТСР у детей, подростков и молодых людей, перенесших ожоговую травму (E.Stoddard и соавт., 2011). В это исследование вошли 26 детей, подростков и молодых людей обоего пола, в возрасте от 6 до 20 лет. Сертралин назначался в дозе от 25 до 150 мг/сут. Контрольная группа получала плацебо. Авторы сделали вывод, что сертралин является эффективным и безопасным средством профилактики развития ПТСР у детей, подростков и молодых людей, перенесших ожоговую травму, и что он статистически достоверно эффективнее плацебо в отношении профилактики развития ПТСР в этой категории больных (E.Stoddard и соавт., 2011).

И наконец, в самом свежем РКИ от 2014 г., посвященном изучению влияния длительной терапии сертралином на общее качество жизни детей и подростков с разными ТР, приняли участие 30 детей и подростков с разными формами ТР. Авторы сумели показать, что длительная (6-месячная) терапия сертралином статистически достоверно улучшает качество жизни детей и подростков с ТР по сравнению с применением плацебо (N.Bakin Memik и соавт., 2014).

Изучали эффективность и безопасность применения сертралина при разных ТР также и российские авторы. Так, в одном открытом проспективном российском исследовании от 2001 г. принимала участие смешанная группа детей и подростков обоего пола с разными психическими расстройствами, являющимися мишенью терапевтического действия сертралина, а именно с депрессиями, разными ТР и с ОКР, в том числе с коморбидностью нескольких диагнозов. Общая выборка составила 72 ребенка и подростка в возрасте от 6 до 18 лет (59 мальчиков и 13 девочек). Терапия сертралином проводилась в течение 8 нед с постепенным повышением (титрованием) дозы сертралина и индивидуальным подбором целевой дозы в диапазоне от 12,5 до 100 мг/сут сообразно возрасту и массе тела пациента, индивидуальной переносимости препарата и исходной тяжести расстройства. Авторы сделали вывод, что данный АД у детей и подростков обладает высокой эффективностью и безопасностью в лечении как депрессивных расстройств, так и ТР, а также ОКР. Особый акцент авторы исследования сделали на том, что сертралин положительно влияет на когнитивные функции больных с этими рас-

стройствами (что весьма важно именно в этом возрасте ввиду важности восстановления когнитивных функций и академической успеваемости в период наибольшей пластичности мозга для дальнейшего жизненного и профессионального успеха детей). Также авторы обращают особое внимание на то, что сертралин, в отличие от бензодиазепинов, не обладает поведенческой токсичностью, миорелаксирующим и седативным действием (В.М.Волошин и соавт., 2001). В данном исследовании также показано, что сертралин отличается быстротой наступления как тимоаналептического (антидепрессивного), так и анксиолитического действия (В.М.Волошин и соавт., 2001).

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра

В свое время сертралин одним из первых среди СИОЗС получил официальное одобрение FDA для лечения ОКР у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет (П.В.Морозов, 2003). Эффективность, безопасность и хорошая переносимость сертралина при лечении ОКР у детей и подростков и его статистически достоверное превосходство над плацебо при лечении этой патологии именно в данной возрастной группе строго доказаны целым рядом методологически корректных РКИ (J.March и соавт., 1998; P.Rodríguez-Ramos, M.Mardomingo Sanz, 1998; E.Cook и соавт., 2001; K.Wagner и соавт., 2003). В связи с этим данный препарат входит в официальные рекомендации APA (American Psychological Association) от 2004 г. по лечению ОКР у детей и подростков (Pediatric OCD Treatment Study, 2004).

Так, в одном 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, проведенном в 1998 г., изучали эффективность и безопасность сертралина в «остром» (купирующем) лечении ОКР у детей и подростков. В это исследование вошли в общей сложности 187 пациентов, в том числе 107 детей в возрасте от 6 до 12 и 80 подростков в возрасте от 13 до 18 лет (J.March и соавт., 1998). Все пациенты были случайным образом распределены в две группы: одна (группа активного лечения) получала сертралин, другая (контрольная) – плацебо. В течение первых 4 нед лечения сертралин в группе активного лечения постепенно титровали до индивидуальной максимально переносимой дозы либо до 200 мг/сут (максимально разрешенной по инструкции дозы). После этого пациенты продолжали получать подобранную дозу в течение еще 8 нед терапии. Авторы данного исследования сделали вывод, что сертралин является эффективным и безопасным препаратом при краткосрочном купирующем лечении ОКР у детей и подростков (J.March и соавт., 1998).

В другом исследовании, также от 1998 г., принимали участие только подростки с ОКР в возрасте от 12 до 18 лет. Все они получали в острой фазе лечения сертралин в дозах от 50 до 200 мг/сут. Затем в течение еще 6 мес лечения они получали поддерживающие дозы сертралина (от 50 до 150 мг/сут). По завершении 6-месячного исследования клиническое улучшение по шкалам OC-NIMH и Leyton-20 было достигнуто примерно у 50% испытуемых (P.Rodríguez-Ramos, M.Mardomingo Sanz, 1998).

В еще одном открытом исследовании от 2001 г. изучали эффективность и безопасность длительного применения сертралина в дозах от 50 до 200 мг/сут и качество ремиссии при лечении им детей и подростков с ОКР на протяжении 12 мес (E.Cook и соавт., 2001; K.Wagner и соавт., 2003). В этом исследовании приняли участие 72 ребенка в возрасте от 6 до 12 и 65 подростков в возрасте от 13 до 18 лет, имеющих диагноз ОКР согласно критериям DSM-III-R и завершивших 12-недельную фазу двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, посвященного изучению эффективности сертралина в «остром» лечении ОКР. Всем им независимо от того, получали ли они в фазе РКИ сертралин или плацебо и были ли они в острой фазе

исследования респондерами по отношению к сертралину или нет, был назначен в открытом режиме сертралин в дозе от 50 до 200 мг/сут на протяжении еще 52 нед. Полная ремиссия определялась как достижение показателя по детской версии шкалы ОКР Йеля-Брауна (Yale-Braun obsessive-compulsive scale – CY-BOCS) менее 8 баллов, а частичная ремиссия – как достижение показателя CY-BOCS менее 15 баллов (E.Cook и соавт., 2001; K.Wagner и соавт., 2003).

В упомянутом исследовании было показано, что в результате длительного лечения ОКР сертралином 47% принявших участие в исследовании детей и подростков достигли полной ремиссии по линии симптоматики ОКР, а еще у 25% была достигнута частичная ремиссия. Из числа дошедших до конца 52-недельного исследования (т.е. не прекративших лечение по любой причине) достигли полной ремиссии 55% пациентов, а частичной ремиссии – 31%. Важно отметить, что сертралин был высокоэффективен при тяжелых формах ОКР – 2/3 (66,6%) пациентов с исходным баллом по CY-BOCS выше 26 достигли полной или частичной ремиссии. Не менее важно то, что, по данным авторов, клиническая ремиссия ОКР на фоне длительного приема сертралина постепенно конвертировалась в улучшение функционального статуса детей и подростков, улучшение их социализации, нормализацию академической успеваемости или восстановление трудоспособности (E.H.Cook и соавт., 2001; K.Wagner и соавт., 2003). Сертралин хорошо переносился в этой возрастной группе, уровень отказов от лечения по любой причине был низким. Авторы сделали вывод, что сертралин высокоэффективен и безопасен при длительном лечении ОКР у детей и подростков и что продолжительное лечение им ассоциируется не только с редукцией симптоматики ОКР, но и с постепенным восстановлением социального, академического или трудового функционирования больных, пропорциональным продолжительности пребывания в ремиссии (E.Cook и соавт., 2001; K.Wagner и соавт., 2003).

Менее изучена и менее строго доказана эффективность сертралина при других РОКС у детей и подростков. Однако здесь ситуация с доказательной базой такая же, как и с изучением эффективности любых СИОЗС, не только сертралина, при других РОКС и у детей и подростков, и у взрослых. Таким образом, сертралин здесь вовсе не является каким-то исключением из правила или «слабо доказанным препаратом». Это всего лишь следствие того, что изучению РОКС, отличных от «классического ОКР», традиционно уделяется меньше внимания. В основном имеющиеся по этому поводу данные сводятся к описанию клинических случаев, открытым исследованиям или небольшим РКИ. Тем не менее, рассуждая по аналогии, можно предположить, что сертралин должен быть эффективен и при других РОКС у детей и подростков.

Так, в 2007 г. описан случай 10-летнего мальчика с тяжелой трихотилломанией, коморбидной депрессией и СДВГ, у которого именно применение сертралина привело к ремиссии по линии трихотилломании и депрессии (L.Kotcher и соавт., 2007). А в небольшом РКИ, проведенном в 2006 г., было показано, что комбинация сертралина и КПТ (n=13) при трихотилломании у детей и подростков статистически достоверно эффективнее только сертралина (n=11) или только КПТ (n=11) [D.Dougherty и соавт., 2006].

Эффективность сертралина при разных РОКС у подростков распространяется и на такие РОКС, как клептомания и пиромания (в том числе у подростков, привлекавшихся к административной или уголовной ответственности на почве клептомании и пиромании, что считается признаком тяжести расстройства) [D.Feeney, W.Klyukyo, 1997], игровая зависимость (патологический гэмблинг) [M.Meroni и соавт., 2004], навязчивое расцарапывание кожи (экскориативное расстройство – skin picking disorder) [S.Ko, 1999].

Сертралин также эффективен при дисморфофобии (body dysmorphic disorder), которая тоже относится к РОКС. Так, в 1995 г. опубликовано небольшое РКИ, показавшее эффективность сертралина (n=24) по сравнению с плацебо (n=21) при дисморфофобии у детей и подростков [H.El-Khatib, T.Dickey, 1995]. А в 2001 г. опубликован интересный случай полирезистентной дисморфофобии с выраженностью дисморфофобических переживаний и убеждений, достигавшей практически бредового уровня, у 14-летней девочки-подростка. Эта пациентка безуспешно лечилась флуоксетином, эсциталопрамом, клонипрамом в сочетании с разными ААП (рисперидоном, оланзапином), но вышла в ремиссию на комбинации сертралина с буспироном. Авторы приписывают этот эффект известному свойству сертралина оказывать особенно положительное действие на психотические формы депрессий, что, возможно, распространяется и на бредовые формы дисморфофобии (H.Duggal и соавт., 2001).

Синдром деперсонализации-дереализации

Как известно, синдром ДП/ДР, несмотря на то что и в МКБ-10, и в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5 он отнесен к группе диссоциативных расстройств, проявляет значительное феноменологическое сходство с ОКР. В частности, для синдрома ДП/ДР весьма характерна своеобразная «зацикленность» на своем состоянии, на наличии или отсутствии симптомов этого синдрома, постоянная «перепроверка» больным реальности своих ощущений и т.п. (M.Sierra, 2012).

Другим важным сходством, сближающим синдром ДП/ДР с ОКР, является специфичность ответа обоих этих заболеваний на психофармакологическое лечение, а именно – и при том, и при другом расстройстве из всех классов АД эффективны лишь те, которые наиболее сильно влияют на серотонинергическую нейротрансдукцию, т.е. АД классов СИОЗС, СИОЗСиН либо клонипрамин (M.Sierra, 2012).

Манифест синдрома ДП/ДР обычно наблюдается в подростковом возрасте (пики заболеваемости в разных странах очень близки и сходятся около возраста 15–16 лет). Описаны случаи возникновения этого синдрома в школьном и даже старшем дошкольном возрасте (M.Sierra, 2012). Поэтому умение правильно лечить эту психическую патологию очень важно именно в контексте детской и подростковой психиатрии, особенно учитывая то, что пациенты с этим синдромом нередко проявляют суицидальную активность (M.Sierra, 2012).

Интересно, что, в отличие от ситуации с ОКР, монотерапия любым серотонинергическим АД (будь то СИОЗС, СИОЗСиН или клонипрамин) при синдроме ДП/ДР дает положительный эффект лишь в 30% случаев. В то же время комбинация серотонинергического АД с ламотриджином приводит к повышению процента положительного ответа на лечение (response rate) при синдроме ДП/ДР до примерно 70% (M.Sierra, 2012). Именно такая комбинация является основой фармакологического лечения синдрома ДП/ДР непсихотического генеза в странах Запада (M.Sierra, 2012).

Однако часть больных с синдромом ДП/ДР не отвечает на терапию 1-й линии («любой» СИОЗС или СИОЗСиН с ламотриджином). Показано, что в подобных случаях имеется заинтересованность, наряду с серотонинергической, также дофаминергической системы, и что в таких случаях преодолению резистентности синдрома ДП/ДР к лечению может способствовать добавление дофаминергических агентов – психостимуляторов (ПС), таких, как метилфенидат (Q.Foguet и соавт., 2011), амфетамин (T.Scarella, J.Franzen, 2017), или, напротив, некоторых ААП, косвенным механизмом повышающих дофаминергическую активность в префронтальной коре, таких как арипипразол (F.Uguz, M.Sahingoz, 2014), кветиапин (A.Mancini-Marfe и соавт., 2006).

Аналогичным образом показано, что в подобных случаях больному может помочь замена исходного серотонинергического АД на такой, который, наряду с серотонинергическими свойствами, обладает также и дофаминергической активностью. Так, описан случай терапевтически резистентного синдрома ДП/ДР, при котором долгожданный успех принесла именно замена АД, применявшегося «в паре» с ламотриджином, на сертралин (H.Belli и соавт., 2014). Аналогичные случаи описаны и для также обладающего клинически значимой дофаминергической активностью СИОЗСиН венлафаксина (M.Preve и соавт., 2011). Однако венлафаксин переносится хуже СИОЗС и имеет больше ПЭ.

Учитывая дофаминергические свойства сертралина, выделяющие его из других СИОЗС и могущие потенциально обеспечить его более высокую по сравнению с другими СИОЗС эффективность при синдроме ДП/ДР, а также его лучшую по сравнению с большинством других СИОЗС, и тем более по сравнению с СИОЗСиН и кломипрамином, переносимость и малое количество ПЭ, такой видный эксперт по синдрому ДП/ДР, как М.Сиерра, рекомендует в качестве препарата 1-й линии для сочетания с ламотриджином при лечении ДП/ДР рассматривать именно сертралин (M.Sierra, 2012).

Расстройства пищевого поведения

Сертралин эффективен также при разных РПП у детей и подростков. Так, в 2001 г. проведено открытое контролируемое исследование эффективности сертралина при нервной анорексии у амбулаторных подростков. В этом исследовании приняли участие 11 подростков с диагнозом «нервная анорексия», получавшие сертралин и КПТ, и контрольная группа из 11 подростков с таким же диагнозом и сходными демографическими характеристиками, которая получала КПТ в сочетании с плацебо (P.Santonastaso и соавт., 2011).

К сроку 14 нед лечения в 1-й группе значительно ($p < 0,001$) уменьшились не только депрессивная и тревожная симптоматика, но и озабоченность своим телом и весом, навязчивый контроль и подсчет количества съеденных калорий, перфекционизм в отношении своего внешнего вида, чувство неуверенности в себе, убежденность в наличии лишней массы тела по сравнению с аналогичным прогрессом у 2-й группы, получавшей только КПТ (P.Santonastaso и соавт., 2011). К сроку 64 нед лечения только 1 подросток (девочка) из группы активного лечения (сертралин + КПТ) продолжал соответствовать полным синдромальным критериям диагноза «нервная анорексия» по сравнению с 5 подростками обоих полов из группы, получавшей только КПТ, которые продолжали соответствовать этому диагнозу к данному сроку (P.Santonastaso и соавт., 2011). Средняя прибавка массы тела за время лечения также была больше в группе активного лечения, получавшей наряду с КПТ сертралин (P.Santonastaso и соавт., 2011).

Сертралин также эффективен и безопасен в лечении булимии, компульсивного переедания и синдрома ночного обжорства в разных возрастных категориях, включая подростков (D.Sloan и соавт., 2004).

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без

Как известно, в основе патогенеза синдрома дефицита внимания с гиперактивностью или без, согласно современным воззрениям, лежит дефицит дофаминергической и норадренергической иннервации префронтальной коры. Это приводит к дефицитарности коркового контроля моторики, развитию гиперактивности и непоседливости, нарушениям концентрации внимания и рабочей памяти. В соответствии с этим для лечения СДВГ традиционно

применяют препараты, усиливающие дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансдукцию в этой области мозга, такие как ПС – амфетамин, лиздексамфетамин, метилфенидат, а также ингибиторы ОЗ норадреналина и/или дофамина, такие, как атомоксетин, некоторые ТЦАД с преимущественно норадренергическими свойствами (имипрамин, дезипрамин, нортриптилин), и бупропион (S.Stahl, 2013).

Однако часть детей и подростков с СДВГ не реагируют или в недостаточной степени реагируют на применение препаратов 1-й линии терапии. Кроме того, ПС доступны для лечения СДВГ не во всех странах (в частности, они недоступны в РФ). Применение ТЦАД ассоциируется с выраженными антихолинергическими, седативными, сердечно-сосудистыми ПЭ, чрезмерной прибавкой массы тела, а также со специфическим для применения этой группы препаратов именно при СДВГ феноменом быстрой потери эффективности у некоторых больных, при котором дальнейшее увеличение дозы ТЦАД помочь не может. Применение бупропиона ассоциируется с риском возникновения судорог (S.Stahl, 2013). Атомоксетин чрезмерно дорог и не всем семьям доступен из-за ценового фактора (S.Stahl, 2013).

Все это вынуждает врачей-практиков, занимающихся лечением СДВГ у детей и подростков, искать другие, альтернативные методы лечения этого состояния. Одним из таких методов является off-label применение АД, отличных от бупропиона и ТЦАД, но также обладающих выраженной норадренергической и/или дофаминергической активностью, а именно – СИОЗСиН. Наибольшую известность и наибольшую доказательную базу в отношении лечения СДВГ у детей и подростков среди всех СИОЗСиН получил венлафаксин, так как именно он обладает наибольшим среди всех СИОЗСиН влиянием на ОЗ дофамина (белок DAT) [P.Park и соавт., 2014].

Однако применение СИОЗСиН, и в особенности венлафаксина, при лечении СДВГ у детей и подростков часто ассоциируется с возникновением нежелательных норадренергических ПЭ, таких, как потливость, тремор, тахикардия, колебания артериального давления с наклонностью к гипертензии, обострение тревоги, бессонница, спастические запоры, дизурические явления (задержка мочи) [P.Park и соавт., 2014].

В свете этого внимание врачей-практиков, занимающихся лечением СДВГ у детей и подростков, давно привлек сертралин как препарат, тоже обладающий выраженными дофаминергическими свойствами (сродством к белку DAT), но при этом переносящийся в этой возрастной группе гораздо лучше венлафаксина и других СИОЗСиН и не имеющий норадренергических ПЭ. Так, в частности, еще в 1994 г. описан интересный клинический случай резистентного к применению ПС СДВГ, коморбидного с синдромом Туретта, у 10-летнего мальчика, при котором терапевтический успех принесло именно назначение сертралина (F.Frankenburg, J.Kando, 1994).

Неспецифическое купирование агрессивности, импульсивности и раздражительности

Известно, что серотонинергическая система, среди прочего, принимает участие также в регуляции степени агрессивности, импульсивности и раздражительности. Также известно, что сопутствующая неспецифическая агрессивность, раздражительность и импульсивность представляют собой частую проблему при самых разных психических патологиях и что применение препаратов, эффективных в отношении основного заболевания (например, применение АП при лечении шизофрении, НТ при лечении РБС или ПС при лечении СДВГ) часто не полностью решает проблему наличия сопутствующей агрессивности,

раздражительности и импульсивности, даже если дает нужный эффект по основному заболеванию. В связи с этим врачи нередко вынуждены прибегать, в дополнение к лечению основного заболевания, к off-label применению с целью неспецифической редукции агрессивности, раздражительности и импульсивности препаратов, официально для этого не утвержденных FDA (в диапазоне от СИОЗС до АП, НТ и даже иногда эстрогенов). В частности, показано, что применение СИОЗС способствует неспецифической редукции агрессивности и импульсивности при самых разных психических патологиях, например, при пограничном расстройстве личности, расстройствах аутистического спектра, умственной отсталости, СДВГ и других, в том числе у детей и подростков (S.Stahl, 2013).

Применяется в таком качестве, наряду с прочими СИОЗС, также и сертралин. Так, в одном открытом проспективном российском исследовании изучалась эффективность сертралина в неспецифическом устранении агрессивности, импульсивности и раздражительности разного генеза у подростков. В исследование вошли 28 подростков в возрасте от 12 до 18 лет (22 юноши и 6 девушек). Всем им был назначен сертралин. Средний возраст вошедших в исследование подростков составлял 16,7 года. Длительность проявлений агрессивного, раздражительного или импульсивного поведения у подростков, принявших участие в исследовании, составляла от нескольких недель до 4 лет (в среднем – 11,5 мес). По данным авторов, уже на 1-й неделе лечения сертралином, наряду с отчетливым уменьшением психических и соматовегетативных проявлений депрессии и тревоги, улучшением общего фона настроения, уменьшением частоты и интенсивности депрессивных мыслей, у всех принявших участие в исследовании подростков наблюдалась выраженная редукция проявлений агрессивности, раздражительности и импульсивности, независимо от их генеза (Ю.Можгинский, 2005).

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, сертралин обладает широким спектром эффективности в детской и подростковой практике. Его эффективность в этой возрастной категории распространяется как на депрессивные, так и на разные ТР (ПР, ГТР, СТР, ПТСР), на ОКР и разные РОКС (трихотилломания, клептомания, пиромания, патологический гэмблинг и др.), РПП (нервная анорексия, нервная булимия, компульсивное переедание, синдром ночного обжорства), синдром ДП/ДР, неспецифическую агрессивность, раздражительность и импульсивность. Описан также случай эффективности сертралина при СДВГ. Интересно также отметить, что сертралин, благодаря своим нейротропным и сигма-рецепторным свойствам, особенно показан при депрессиях, коморбидных с эпилепсией, у детей и подростков.

Сертралин безопасен для применения в детской и подростковой практике. Он хорошо переносится детьми и подростками, имеет мало ПЭ (вообще среди всех СИОЗС он является одним из лучших по переносимости и профилю ПЭ). Он обладает низким риском межлекарственных взаимодействий. Его метаболизм не зависит от возраста и пола. Кроме того, сертралин весьма малотоксичен и обычно не летален при передозировке, даже весьма грубой, что немаловажно в контексте повышенной суицидальности именно при детских и подростковых депрессиях.

Важным преимуществом применения сертралина перед многими другими АД именно в детской и подростковой практике является также его специфическое положительное действие на когнитивные функции больных, особенно больных депрессиями, обусловленное как его продофаминергическими свойствами, так и воздействием на сигма-рецепторы. Между тем именно в детском и подростко-

вом возрасте, в период наибольшей пластичности мозга, максимальная сохранность когнитивных функций очень важна для академической успеваемости и последующего профессионального и жизненного успеха.

Мы также хотели бы отдельно отметить высокое качество и полную биоэквивалентность оригиналу препарата Серената фирмы «Торрент Фармасьютикалс Лтд», являющегося единственным генериком сертралина класса А из присутствующих на российском рынке.

Литература/References

1. Вельтищев Д.Ю. Некоторые психотропные и соматотропные эффекты сертралина (Золофта) при лечении депрессий у больных общей медицинской практики. Психические расстройства в общей медицине. 2013; 3: 53–7. /Vel'tishchev D.Yu. Nekotorye psixotropnyye i somatotropnyye efekty sertralina (Zolofsta) pri lechenii depressii u bol'nykh obshchei meditsinskoj praktiki. *Mental Disorders in General Medicine*. 2013; 3: 53–7. [in Russian]
2. Волошин В.М. и др. Применение сертралина в детско-подростковой психиатрической практике. Конгресс по детской психиатрии. 2001; с. 240–1. /Volosbin V.M. i dr. Primenenie sertralina v detsko-podrostkovoj psixiatricheskoj praktike. *Kongress po detskoj psixiatrii*. 2001; s. 240–1. [in Russian]
3. Данилов А.Б. Золофт. Возможности клинического применения. Рус. мед. журн. 2007; 24: 1828–33. /Danilov A.B. Zolofst. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. *Rus. med. zhurn.* 2007; 24: 1828–33. [in Russian]
4. Корнетов Н.А. Сертралин (золофт): новый в России селективный антидепрессант и его значение в терапии типичных депрессивных расстройств. Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 1998; 3: 65–79. /Kornetov N.A. Sertralin (zoloft): novyi v Rossii selektivnyi anti-depressant i ego znachenie v terapii tipichnykh depressivnykh rasstroistv. *Sib. vestn. psixiatrii i narkologii*. 1998; 3: 65–79. [in Russian]
5. Кравченко Н.Е. Клиническая эффективность стимулотона при лечении непсихотических депрессивных расстройств у подростков. Психиатрия. 2005; 1 (13): 50–4. /Kravchenko N.E. Klinicheskaiia effektivnost' stimulotona pri lechenii nepsihoticheskikh depressivnykh rasstroistv u podrostkov. *Psixiatriia*. 2005; 1 (13): 50–4. [in Russian]
6. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. СПб.: Беареста, 2012. /Mazo G.E., Neznanov N.G. *Terapevticheski rezistentnyye depressii*. SPB: Beresta, 2012. [in Russian]
7. Малинина Е.В., Забозлаева И.В. Применение торина (сертралина) в лечении депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройств в детском возрасте. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; 110 (8): 22–4. /Mal'nina E.V., Zabolzlaeva I.V. Primenenie torina (sertralina) v lechenii depressivnykh i obsessivno-kompul'sivnykh rasstroistv v detskom vozraste. *Zhurn. neurologii i psixiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 110 (8): 22–4. [in Russian]
8. Можгинский Ю. Золофт в терапии патологической агрессивности в детском возрасте. Врач. 2005; 2: 58–61. /Mozhginskii Yu. Zolofst v terapii patologicheskoi agressivnosti v detskom vozraste. *Vrach*. 2005; 2: 58–61. [in Russian]
9. Морозов П.В. Золофт (сертралин) в психиатрии и общей медицинской практике: данные последних лет. Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; 5 (3): 1304. /Morozov P.V. Zolofst (sertralin) v psixiatrii i obshchei meditsinskoj praktike: dannye poslednikh let. *Psixiatriy and Psichopharmacotherapy*. 2003; 5 (3): 1304. [in Russian]
10. Поздеева Е.А., Морозов П.В. Золофт (сертралин) в клинической практике (обзор). Психиатрия и психофармакотерапия. 2008; 10 (5): 34–9. /Pozdeeva E.A., Morozov P.V. Zolofst (sertralin) v klinicheskoi praktike (obzor). *Psixiatriy and Psichopharmacotherapy*. 2008; 10 (5): 34–9. [in Russian]
11. Чахава К.О. Депрефолт (Сертралин) – обзор терапевтического профиля. Психиатрия и психофармакотерапия. 2007; 9 (3): 37–43. /Chakhava K.O. Deprefolt (Sertralin) – obzor terapevticheskogo profil'ia. *Psixiatriy and Psichopharmacotherapy*. 2007; 9 (3): 37–43. [in Russian]
12. Ambrosini P.J, Wagner K.D, Biederman J et al. Multicenter open-label sertraline study in adolescent outpatients with major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (5): 566–72.
13. Axelson DA, Perel JM, Birmaher B et al. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (9): 1037–44.
14. Belli H, Akbudak M, Ural C, Aslamer D. A Case of Depersonalization with Treatment-resistant Depression Successfully Treated with Sertraline-lamotrigine Combination. *West Indian Med J* 2014; 63 (1): 115.
15. Bakin Memik N, Karakaya I, Yildiz Ö et al. The Effect of Sertraline on the Quality of Life for Children and Adolescents with Anxiety Disorder. *Noro Psikiyatr Ars* 2014; 51 (1): 30–9.

16. Compton SN, Grant PJ, Cbrisman AK et al. Sertraline in children and adolescents with social anxiety disorder: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (5): 564–71.
17. Cook EH, Wagner KD, March JS et al. Long-term sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (10): 1175–181.
18. Demolis JL, Angebaud P, Grange JD et al. Influence of liver cirrhosis on sertraline pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 394–7.
19. DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1247–66.
20. Donnelly CL, Wincker A, Woblerberg CJ. Efficacy and safety of sertraline in the treatment of pediatric major depressive disorder (poster). Presented at American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) Annual Meeting; December 9–13, 2001; Waikoloa, Hawaii.
21. Donnelly CL, Wagner KD, Rynn M et al. Sertraline in children and adolescents with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45 (10): 1162–70.
22. Doogan DP, Caillard V. Sertraline: a new antidepressant. *J Clin Psychiatr* 1988; 49 (Suppl): 46–51.
23. Doogan DP. Tolerability and safety of sertraline: experience worldwide. *Int Clin Psychopharm* 1991; 6 (Suppl): 2: 47–56.
24. Dougherty DD, Lob R, Jenike MA, Keuthen NJ. Single modality versus dual modality treatment for trichotillomania: sertraline, behavioral therapy, or both? *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (7): 1086–92.
25. Duggal HS, Basu S, Dutta S, Sinha VK. Sertraline and buspirone in adolescent delusional body dysmorphic disorder. *Indian J Psychiatry* 2001; 43 (4): 370–1.
26. El-Khatib HE, Dickey TO 3rd. Sertraline for body dysmorphic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34 (11): 1404–5.
27. FDA Generic Equivalency Requirements, 2018. Available online at FDA.
28. FDA Orange Book, 2018. Available online at FDA.
29. Feeney DJ, Khykylo WM. Treatment for kleptomania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (6): 723–4.
30. Foguet Q, Álvarez MJ, Castells E, Arrufat F. Methylphenidate in depersonalization disorder: a case report. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39 (1): 75–8.
31. Frankenburg FR, Kando JC. Sertraline treatment of attention deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (5): 359–60.
32. Goodnik PJ, Goldstein BJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders. *J Basic Pharmacol* 1998; 12: 5–20.
33. Günther T, Holtkamp K, Jolles J et al. The influence of sertraline on attention and verbal memory in children and adolescents with anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15 (4): 608–18.
34. Heym J, Koe BK. Pharmacology of sertraline: A review. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Suppl): 40–5.
35. Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 11–28.
36. Johnston HF. The efficacy of sertraline and behavior therapy in adolescents with treatment resistant OCD (abstract). Presented at the 14th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 23–26, 1993; San Francisco, CA.
37. Khouzam HR, Emes R, Gill T, Ravoque R. The antidepressant sertraline: a review of its uses in a range of psychiatric and medical conditions. *Compr Ther* 2003; 29 (1): 47–53.
38. Ko SM. Under-diagnosed psychiatric syndrome. II: Pathologic skin picking. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28 (4): 557–9.
39. Koe BK, Koch SW, Lebel LA et al. Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, induces subsensitivity of beta-adrenoceptor system of rat brain. *Eur J Pharmacol* 1987; 141: 187–94.
40. Koe BK, Weissman A, Welch WM, Broune RG. Sertraline, a new uptake inhibitor with selectivity for serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226: 686–700.
41. Kotcher L, Wieland N, Coffey B. Trichotillomania and co-morbid psychiatric disorders in a 10-year-old boy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17 (1): 137–41.
42. MacQueen G, Born L, Steiner M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders. *CNS Drug Rev* 2001; 7 (1): 1–24.
43. Mancini-Maríe A, Fabim C, Polvin S et al. Quetiapine: focus on emotional numbing in depersonalization disorder: an fMRI case report. *Eur Psychiatry* 2006; 21 (8): 574–7.
44. March JS, Biederman J, Wolkow R et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1752–6.
45. McConville BJ, Minnery KL, Sorter MT et al. An open study of the effects of sertraline on adolescent major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6 (1): 41–51.
46. McRae AL, Brady KT. Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2 (5): 883–92.
47. Meroni MC, Lo Giudice A, Kotzalidis GD, Biondi M. Improvement of pathological gambling symptoms after administration of sertraline: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (3): 350–1.
48. Murdoch D, McTavish D. Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs* 1992; 44 (4): 604–24.
49. Nixon MK, Milin R, Simeon JG et al. Sertraline effects in adolescent major depression and dysthymia: a six-month open trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11 (2): 131–42.
50. Nutt D, Lawson C. Panic attacks: A neurochemical overview of models and mechanisms. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 165–78.
51. Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug Metab Dispos* 2005; 33 (2): 262–70.
52. Park P, Caballero J, Omidian H. Use of serotonin norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in pediatrics. *Ann Pharmacother* 2014; 48 (1): 86–92.
53. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 1969–76.
54. Preve M, Mula M, Cassano GB, Pini S. Venlafaxine in somatopsychic and autopsychic depersonalization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (8): 1808–9.
55. Pujol JF, Keane P, McCrae A et al. Biochemical evidence for serotonergic control of the locus coeruleus. In: Garatini S, Pujol JF, Samanin R, eds. Interactions between putative neurotransmitters in the brain. New York: Raven Press; 1978: p. 401–10.
56. Robb AS, Cuevas JE, Sporn J et al. Sertraline treatment of children and adolescents with posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20 (6): 463–71.
57. Rodríguez-Ramos P, Mardomingo Sanz MJ. Response to sertraline in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1998; 26 (1): 17–21.
58. Rynn M, Wagner KD, Donnelly C et al. Long-term sertraline treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16 (1–2): 103–16.
59. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2008–14.
60. Santonastaso P, Friederici S, Favaro A. Sertraline in the treatment of restricting anorexia nervosa: an open controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11 (2): 143–50.
61. Scarella TM, Franzen JR. Case report: Improvement in dissociative symptoms with mixed amphetamine salts. *J Trauma Dissociation* 2017; 18 (5): 649–62.
62. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. Cambridge University Press. 1st Ed. 2012. 186 p. ISBN 978-0521874984.
63. Sloan DM, Mizes JS, Helbok C, Muck R. Efficacy of sertraline for bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2004; 36 (1): 48–54.
64. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press. 4th Ed. 2013. ISBN 978-1107686465.
65. Stoddard FJ Jr, Lutbra R, Sorrentino EA et al. A randomized controlled trial of sertraline to prevent posttraumatic stress disorder in burned children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21 (5): 469–77.
66. Thomé-Souza MS, Kuczyński E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav* 2007; 10 (3): 417–25.
67. Tierney E, Joshi PT, Llinas JF et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995; 5: 13–27.
68. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 290 (8): 1033–41.
69. Wagner KD, Cook EH, Chung H, Messig M. Remission status after long-term sertraline treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13 (Suppl. 1): S53–60.
70. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008; 359 (26): 2753–66.
71. Warrington SJ. Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6 (Suppl. 2): 11–21.

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

Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики

Ю.В.Быков¹, Р.А.Беккер², П.В.Морозов³

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;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ yubykov@gmail.com

Карипразин – это новейший антипсихотик III поколения (или атипичный антипсихотик II поколения), производное пиперазина. Он близок по химическому строению к ранее одобренным арипипразолу и брекспипразолу и, подобно им, является парциальным агонистом D₂- и D₃-дофаминовых рецепторов. Однако препарат отличается от них обоим улучшенным рецепторным профилем, предпочтительным связыванием с D₃, а не с D₂-рецепторами (что дает ему ряд преимуществ в лечении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики шизофрении), еще меньшим по сравнению с ними обоими потенциалом вызывания метаболических побочных эффектов, улучшенной переносимостью и безопасностью. Кроме того, карипразин также имеет меньшую по сравнению с арипипразолом внутреннюю агонистическую активность по отношению к D₂-рецептору. Вследствие этого он гораздо реже арипипразола вызывает обострение продуктивной психопатологической симптоматики (бреда, галлюцинаций), возбуждение, тревогу или бессонницу в начале терапии. Еще одним уникальным преимуществом карипразина перед всеми другими присутствующими на рынке антипсихотиками является то, что у него самый большой среди всех пероральных антипсихотиков период полувыведения, что дает ему особые преимущества при применении у больных с пониженным уровнем комплаентности, недостаточной критикой к своему состоянию, забывчивостью в приеме лекарств.

Доказательная база эффективности и безопасности применения карипразина имеется как для острой купирующей, так и для поддерживающей терапии шизофрении. Препарат также является единственным из новых атипичных антипсихотиков, для которого строго методологически корректно доказано превосходство над рисперидоном в устранении негативной и когнитивной симптоматики шизофрении.

Ключевые слова: карипразин, производные пиперазина, арипипразол, брекспипразол, парциальный агонист D₂-рецепторов, предпочтительный лиганд D₃-рецепторов, антипсихотик III поколения, шизофрения, негативная симптоматика.

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А., Морозов П.В. Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 5: 27–37.

The efficacy of cariprazine in the treatment of schizophrenia, especially with prominent or predominant negative symptoms

Yu.V.Bykov¹, R.A.Bekker², P.V.Morozov³

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;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉ yubykov@gmail.com

Cariprazine is the newest antipsychotic of the third generation (or, in other words, an atypical antipsychotic of the second generation). Chemically it is a derivative of piperazine. Its chemical structure resembles two other previously approved atypical antipsychotics – aripiprazole and brexpiprazole. Like those two drugs, cariprazine is a partial agonist of D₂ and D₃ dopamine receptors. However, it differs from both of them by its improved receptor profile, with preferential binding more to D₃ than to D₂ receptors. This gives cariprazine a number of advantages in treating the negative, cognitive and depressive symptoms of schizophrenia, and also lies in roots of its significant antidepressant activity. Cariprazine also has even lower potential to cause weight gain and metabolic side effects than both aripiprazole and brexpiprazole, which already were associated with lower risk of this undesirable side effect than any other antipsychotic that existed before them. This means that cariprazine has improved tolerability and long-term cardiovascular safety than either aripiprazole or brexpiprazole, let alone other, more weight gain-prone antipsychotics. In addition, cariprazine also has lower intrinsic agonist activity at D₂ receptors compared to aripiprazole. As a result, cariprazine is much less prone to cause agitation, anxiety or insomnia or exacerbation of psychosis at the start of therapy, compared to aripiprazole. Another unique advantage of cariprazine over all other antipsychotics present on the market is that it has the greatest half-life among all oral antipsychotics. This gives cariprazine a special advantage when it is used in patients with a low level of compliance, poor insight or forgetfulness to take medications.

The evidence base for the efficacy and safety of the use of cariprazine is available both for the acute and maintenance therapy of schizophrenia. Cariprazine is also the only of new atypical antipsychotics that has scientifically proven better performance over risperidone in the treatment of schizophrenia with prominent or predominant negative and cognitive symptoms.

Key words: cariprazine, piperazine derivatives, aripiprazole, brexpiprazole, D₂ receptor partial agonist, D₃ receptor preferential ligand, third generation antipsychotic, schizophrenia.

For citation: Bykov Yu.V., Bekker R.A., Morozov P.V. The efficacy of cariprazine in the treatment of schizophrenia, especially with prominent or predominant negative symptoms. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 5: 27–37.

Введение (общие исторические сведения)

С момента открытия хлорпромазина в 1952 г. антипсихотики (АП) I поколения, или типичные АП (ТАП), произвели революцию в психиатрии. Это открытие привело к зарождению новой отрасли науки – психофармакологии и широкому применению ее достижений – психофармакотерапии в психиатрии. В свою очередь, достижения психофармакологии привели к значительному сокращению продолжительности пребывания психически больных в стационаре, уменьшению частоты рецидивов и госпитализаций и как следствие – к предоставлению возможности большому числу ранее на длительные сроки или пожизненно институционализированных пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями жить вне стен специализированных учреждений, заново адаптироваться в обществе и во многих случаях даже вернуться к работе или иной общественно полезной деятельности (M.Solmi и соавт., 2017).

Однако вскоре после начала широкого применения ТАП в психиатрии выяснилось, что их эффективность в купировании психопатологической симптоматики шизофрении весьма ограничена и наблюдается только в отношении позитивной (продуктивной) симптоматики, такой как бред, галлюцинации, агрессивное поведение, при нулевом или даже отрицательном влиянии на проявления негативной симптоматики, например апато-абулию (так называемый нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром – НИДС), когнитивные нарушения (КН), аффективную симптоматику (нейролептические депрессии) [S.Stahl, 2013].

Кроме того, обнаружилось также, что кроме положительного влияния на продуктивную психопатологическую симптоматику ТАП также обладают многочисленными побочными эффектами (ПЭ), такими как выраженный экстрапирамидный синдром (ЭПС) и акатизия, ассоциированный с их применением риск возникновения поздних дискинезий (ПД), ортостатическая гипотензия (ОГ) и другие нежелательные сердечно-сосудистые эффекты, а также гиперпролактинемия (ГП), повышение аппетита, прибавка массы тела вплоть до ожирения, развитие сахарного диабета (СД) 2-го типа, метаболического синдрома – МС (P.Weiden, 2007; S.Stahl, 2013; J.Frankel, T.Schwartz, 2017).

Это связывают с недостаточной селективностью ТАП, т.е. с тем, что они блокируют дофаминовые D_2 -рецепторы не только в тех областях мозга, где это необходимо для развития антипсихотического эффекта (в мезолимбической системе), но и, например, в мезокортикальной (что приводит к развитию НИДС и КН), нигростриарной (что приводит к развитию ЭПС и акатизии и возникновению риска ПД), тубероинфундибулярной системе (что ведет к развитию ГП), рвотном центре, центрах регуляции аппетита и насыщения (вызывает не только противорвотный эффект, но и повышение аппетита и прибавку массы тела, а затем и развитие метаболических нарушений) [S.Stahl, 2013].

Сопутствующая блокада других типов рецепторов, таких как α_1 -адренергические, М-холинергические и H_1 -гистаминовые, добавляя свои ПЭ (соответственно, ОГ, сонливость и седация, запоры и другие М-холинолитические эффекты) и часто ограничивала дозу АП сверху. В ряде случаев это вообще не давало возможности достичь у конкретного больного терапевтически эффективной дозировки (S.Stahl, 2013).

От I поколения АП ко II поколению

Чтобы преодолеть упомянутые принципиальные ограничения эффективности ТАП в отношении негативной, когнитивной и аффективной симптоматики шизофрении, а также улучшить переносимость АП и уменьшить их ПЭ, были синтезированы новые более селективные так называемые атипичные АП (ААП), или АП II поколения.

Первым настоящим «неклозапиновым» (т.е. не случайно открытым, а целенаправленно синтезированным) ААП стал синтезированный в начале 1990-х годов рисперидон. Он вызывал меньше ЭПС и акатизии, НИДС, нейролептических депрессий и КН, в основном благодаря своему сильному антагонизму к серотониновым $5-HT_{2A}$ -рецепторам (более сильному, чем его же антагонизм к дофаминовым D_2 -рецепторам) [S.Stahl, 2013; J.Frankel, T.Schwartz, 2017]. Было показано, что в основе «атипичности» клинического профиля рисперидона и многих других ААП лежит именно их сильная способность к блокаде $5-HT_{2A}$ -рецепторов, которая способствует косвенному повышению уровня дофамина в таких областях мозга, как нигростриарная (что потенциально способно уменьшить ЭПС и акатизию и риск возникновения ПД), тубероинфундибулярная система (потенциально снижает степень вызываемой ААП ГП), префронтальная кора (сокращает риск возникновения НИДС, нейролептик-индуцированных КН и нейролептических депрессий при применении ААП) [S.Stahl, 2013; J.Frankel, T.Schwartz, 2017].

Широкое применение в психиатрии ААП, начавшееся с внедрения в психиатрическую практику рисперидона, способствовало переориентации мышления как самих психиатров, так и пациентов и их родственников, изменению целей, которые ставились раньше перед терапией АП, от цели «подавления продуктивной симптоматики любой ценой, в том числе ценой ЭПС, ГП и других осложнений» к более гуманному и индивидуализированному, комплексному подходу, в котором ставилась цель подавления не только и даже не столько продуктивной, сколько негативной, когнитивной и аффективной симптоматики шизофрении, в большей мере определяющей долгосрочные функциональные исходы, социализацию и трудоспособность больных (S.Stahl, 2013).

Это также привело к тому, что главной целью стало не само по себе подавление той или иной симптоматики, а восстановление психосоциального, семейно-бытового и профессионального функционирования, улучшение общего качества жизни пациентов при одновременной минимизации ПЭ (S.Stahl, 2013; M.Solmi и соавт., 2017).

За истекшие десятилетия строго доказано, что ААП демонстрируют гораздо лучший профиль безопасности и переносимости по сравнению с ТАП при сопоставимой с последними эффективности в отношении продуктивной психопатологической симптоматики, но лучшей эффективности в отношении когнитивной, негативной и аффективной симптоматики (S.Stahl, 2013; M.Solmi и соавт., 2017).

ААП реже и меньше, по сравнению с ТАП, вызывают ЭПС и акатизию, ГП, реже и меньше вызывают НИДС, КН, нейролептические депрессии и могут даже сами обладать антидепрессивной, антинегативной и прокогнитивной активностью (S.Stahl, 2013; M.Solmi и соавт., 2017).

Таким образом, важнейшим преимуществом ААП перед ТАП является то, что при сопоставимой с ТАП эффективности в отношении продуктивной симптоматики они дают меньше таких ПЭ, как ЭПС и акатизия, ГП, НИДС, и имеют более широкий спектр активности в отношении других доменов симптоматики шизофрении – негативной, когнитивной и аффективной. Это транслируется в улучшение общего качества жизни больных шизофренией, их социализации, семейно-бытового и профессионального функционирования, а также в более высокую комплаентность по отношению к лечению ААП, чем к терапии ТАП (S.Stahl, 2013).

Все это привело к тому, что ААП постепенно вытеснили ТАП в качестве препаратов 1-й линии для лечения шизофрении и других психозов во многих алгоритмах, отодвинув использование ТАП во 2-ю и даже 3-ю линию терапии или оставив применение ТАП в 1-й линии только для ситуаций острого психомоторного возбуждения и агрессивности (S.Stahl, 2013).

Однако создание и широкое применение ААП I поколения, таких как рисперидон, оланзапин, кветиапин, обозначило новую проблему. Прежде всего оказалось, что добиться высокой селективности блокады тем или иным новым препаратом 5-HT_{2A}-рецепторов, не затрагивая сходные по строению 5-HT_{2C}-рецепторы, крайне сложно. Между тем неизбежная блокада 5-HT_{2C}-рецепторов, несмотря на то что она имеет полезное антидепрессивное и прокогнитивное действие за счет вызываемого ею реципрокного повышения уровней норадреналина и дофамина в префронтальной коре, также вызывает резкое повышение аппетита (в связи с блокадой «серотонинергического тормоза» в центрах регуляции аппетита и насыщения), особенно в сочетании с блокадой H₁-гистаминовых и/или M₃-холинергических рецепторов, которой такие первые ААП также не были лишены (S.Stahl, 2013).

Это привело к тому, что первые ААП (особенно оланзапин) вызывают еще большую прибавку массы тела и еще более выраженные метаболические нарушения (СД 2-го типа, МС), чем ТАП (S.Stahl, 2013). Это вызвало необходимость в разработке новых ААП с улучшенными рецепторными свойствами и пониженной вероятностью развития метаболических ПЭ (S.Stahl, 2013).

Кроме того, обнаружилось также, что даже такой более низкий по сравнению с ТАП уровень полной блокады D₂-рецепторов, который свойственен первым ААП рисперидону и оланзапину, хотя и снижает, но неполностью исключает риск развития ЭПС, КН, нейролептических депрессий и/или НИДС и возникновения в дальнейшем ПД при лечении ими. Кветиапин же, имеющий самый низкий среди ААП (кроме клозапина) уровень оккупации D₂-рецепторов в терапевтических дозах и потому обычно не ассоциирующийся с развитием компенсаторной гиперчувствительности D₂-рецепторов и феномена ПД при длительной терапии им, оказался достаточно слабым АП, не всегда надежно устраняющим продуктивную симптоматику (S.Stahl, 2013).

Стало понятно, что сам принцип полной функциональной D₂-блокады при любом ее уровне и при любой степени ее компенсации другими рецепторными свойствами, такими как 5-HT_{2A}-блокада, имеет принципиальные ограничения по эффективности и что в некоторых областях мозга, например в префронтальной коре, где дофаминергическая нейротрансмиссия при шизофрении ослаблена (с чем связывают негативную и когнитивную симптоматику), D₂-рецепторы желательнее стимулировать, а в некоторых других, таких как мезолимбическая система, где дофаминергическая нейротрансмиссия при психозах избыточно усилена, D₂-рецепторы желательнее блокировать, по возможности также соблюдая относительную «нейтральность» в отношении регулирования дофаминергической нейротрансмиссии в тех зонах мозга, где она интактна – в нигростриарной и тубероинфундибулярной системе (S.Stahl, 2013).

Это понимание привело к зарождению концепции парциального D₂-агонизма как основы антипсихотического действия нового, III поколения АП (или II поколения ААП), вместо полной D₂-блокады, свойственной как I, так и II поколению АП (т.е. свойственной как ТАП, так и ААП I поколения, но у последних D₂-блокада уравнивается другими рецепторными свойствами) [S.Stahl, 2013; J.Frankel, T.Schwartz, 2017].

Парциальный D₂-агонизм как раз и предоставляет возможность создавать функциональную D₂-блокаду в тех зонах мозга, где дофаминергическая активность избыточно усилена, и одновременно обеспечивать мягкую, умеренную, тоническую D₂-стимуляцию в тех зонах мозга, где дофаминергическая активность патологически снижена (S.Stahl, 2013; J.Frankel, T.Schwartz, 2017).

От II поколения АП к III поколению

Именно на основе упомянутого принципа парциального D₂-агонизма 10 лет спустя после появления первого ААП рисперидона был синтезирован первый АП III поколения, или ААП II поколения – арипипразол. Он получил разрешение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) и поступил в продажу в 2002 г. (S.Stahl, 2013; J.Frankel, T.Schwartz, 2017).

Задачи, которые ставились при синтезе арипипразола, – добиться создания ААП с очень низким потенциалом вызывания повышения аппетита, прибавки массы тела и метаболических нарушений (СД 2-го типа, МС), а также с нормализующим, а не повышающим влиянием на пролактин, низким риском вызывания ЭПС и НИДС, ПД и выраженным антинегативным и антидепрессивным действием – были во многом решены (S.Stahl, 2013; J.Frankel, T.Schwartz, 2017).

От III поколения АП к карипразину и индивидуализированной терапии

До 2015 г. арипипразол оставался не только первым, но и единственным в классе АП препаратом III поколения с упомянутым уникальным механизмом парциального D₂-агонистического действия (S.Stahl, 2013; J.Frankel, T.Schwartz, 2017). Однако с его применением тоже ассоциировался ряд новых проблем, не свойственных предыдущим поколениям АП.

Прежде всего оказалось, что для многих больных шизофренией арипипразол – «слишком D₂-агонистичен» и из-за этого довольно часто вызывает, особенно в начале терапии, обострение продуктивной психотической симптоматики (брета и галлюцинаций), психомоторное возбуждение, тревогу, бессонницу, вегетативную неустойчивость, тошноту и даже рвоту. Для других же пациентов арипипразол – по-прежнему «недостаточно D₂-агонистичен» и вызывает ЭПС, акатизию или недостаточно хорошо устраняет негативную, когнитивную и депрессивную симптоматику шизофрении (S.Stahl, 2013, 2015, 2017).

Это привело к необходимости синтезировать новые парциальные D₂-агонисты, находящиеся на разных концах агонист-антагонистического спектра и удовлетворяющие потребности этих столь разных подгрупп больных шизофренией: либо «более D₂-антагонистические», чем арипипразол, «более классические в этом отношении, более близкие к I и II поколению АП» (таковы появившийся в 2015 г. в США брекспипразол и новейший, получивший разрешение FDA также в 2015 г., карипразин, который является темой данной статьи), либо, напротив, «более D₂-агонистические», чем арипипразол, «более близкие к прамипексолу», такие как не получивший одобрения FDA в 2007 г. бифепрунокс и некоторые другие новые, разрабатываемые сейчас, молекулы АП (S.Stahl, 2013, 2015, 2017).

Кроме того, важно также и то, что все имеющиеся на сегодняшний день на рынке ТАП и ААП, включая как уже упомянутые арипипразол и брекспипразол, так и новейший карипразин, помимо своего средства к D₂-рецепторам, которым, как полагают, в основном и обусловлена их антипсихотическая активность (M.Nord, L.Farde, 2011), имеют также различные – и у разных препаратов значительно различающиеся – степени сродства к дополнительным рецепторам, имеющимся в центральной нервной системе и периферических тканях (S.Leucht и соавт., 2013; S.Stahl, 2013).

Это, а также различия в особенностях печеночного метаболизма разных препаратов, объясняет индивидуальные различия данных препаратов в отношении их эффективности, переносимости и профилей ПЭ у разных пациентов (S.Leucht и соавт., 2013; S.Stahl, 2013).

Поэтому создание новых ААП с улучшенными и отличающимися друг от друга рецепторными профилями, улучшенной переносимостью и устойчивой эффективностью в отношении широкого спектра симптомов шизофрении, а не только продуктивной симптоматики – весьма важно и предоставляет возможность более тонкого подбора и индивидуализации терапии, минимизации ПЭ, улучшения качества жизни и долгосрочных функциональных исходов пациентов (S.Leucht и соавт., 2013; S.Stahl, 2013).

Именно в свете этого карипразин – это не просто «еще один новый АП III поколения», а весьма важное расширение терапевтического арсенала психиатров (J.Frankel, T.Schwartz, 2017).

Карипразин был одобрен FDA в 2015 г. и затем European Medicines Agency (EMA) в 2017 г. для лечения шизофрении в дозировке 1,5–6 мг/сут (L.Citrome, 2016; S.Durgam и соавт., 2017).

Краткое введение в патофизиологию шизофрении

Для лучшего понимания того, почему для АП III поколения (парциальных дофаминергических агонистов) и, в частности, карипразина, с теоретической точки зрения была предсказана более высокая эффективность в устранении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики шизофрении по сравнению с АП II поколения («обычными» ААП – «смешанными D₂/5-НТ₂-антагонистами», такими как рисперидон, оланзапин, кветиапин), а у АП II поколения эффективность в отношении этих доменов симптоматики шизофрении была предсказана более высокой, чем у ТАП (и эти предсказания впоследствии подтвердились клинически), необходим краткий экскурс в патофизиологию шизофрении.

Ведущей на сегодняшний день гипотезой относительно патофизиологии шизофрении является гипотеза генетически обусловленной дисфункции NMDA-рецепторов парвальбуминсодержащих ГАМКергических интернейронов коры (прежде всего ее префронтальных областей), получающих входящую глутаматергическую нейротрансмиссию от пирамидных нейронов вышележащих слоев коры. Эта дисфункция NMDA-рецепторов ГАМК-интернейронов приводит к нарушению нормальных процессов синаптогенеза и синаптической пластичности (укрепления «нужных» синаптических связей) и синаптического прунинга (удаления, элиминации «ненужных» синаптических связей) [S.Stahl, 2013; P.Ruiz, 2017].

Это, в свою очередь, приводит к тому, что у пациентов с шизофренией после завершения периода полового созревания, в течение которого под влиянием половых стероидов в норме происходит наиболее активный синаптический прунинг, сохраняется большое количество «слабых», неэффективных глутаматергических синапсов, которые в норме должны были бы быть элиминированы в процессе прунинга.

Дисфункция NMDA-рецепторов ГАМКергических интернейронов коры также приводит к патологическому усилению активности глутаматергических нейронов вышележащих слоев коры (так как они не получают достаточного тормозного ГАМК-сигнала) и к постепенной их гибели вследствие NMDA-опосредованной эксайтотоксичности, что, видимо, и является причиной «кумулятивной токсичности» перенесенных шизофренических психозов, нарастания с течением времени проявлений шизофренического дефекта (негативной симптоматики) и КН (S.Stahl, 2013; P.Ruiz, 2017).

Кроме того, дисфункция NMDA-рецепторов парвальбуминсодержащих ГАМКергических интернейронов коры ведет к развитию вторичной дисфункции самих этих нейронов, в частности, к снижению в них активности ГАМК-трансаминазы и содержания ГАМК. А это, в свою очередь, оказывает неблагоприятное влияние на модуляцию актив-

ности множества нейронных цепей, в которых участвуют эти интернейроны – и в особенности дофаминергических и серотонинергических нейронных цепей (S.Stahl, 2013).

Таким образом, «глутаматергическая» теория вовсе не отменяет прежние теории шизофрении – «дофаминовую» и «дофамин-серотонинового дисбаланса», а объясняет нарушения, наблюдаемые при шизофрении в дофаминергических и серотонинергических нейронных цепях, как вторичные по отношению к глутаматергической и ГАМКергической дисфункциям (S.Stahl, 2013; P.Ruiz, 2017).

Разберем механизм возникновения этих вторичных дофаминергических нарушений при шизофрении чуть подробнее. Дофаминергические проводящие пути в мезолимбической системе (от вентральной области покрышки – *Ventral Tegmental Area, VTA* – к прилежащему ядру – *Nucleus Accumbens, NAcc*) регулируются нисходящими глутаматергическими влияниями от пирамидных нейронов коры непосредственно – без участия вставочных ГАМКергических нейронов. Поэтому упомянутая нами гиперактивность глутаматергических пирамидных нейронов коры приводит к стимуляции дофаминергических нейронов *NAcc* и *VTA*, развитию дофаминергической гиперактивности в мезолимбической системе, и в конечном счете – к развитию продуктивной симптоматики шизофрении (бреда, галлюцинаций, специфических нарушений мышления) [S.Stahl, 2013; P.Ruiz, 2017].

В то же время дофаминергические проводящие пути в мезокортикальной системе (иннервирующей, в частности, префронтальную кору) регулируются нисходящими глутаматергическими влияниями пирамидных нейронов коры через посредство тех самых ослабленных и дисфункциональных вставочных ГАМК-нейронов. Поэтому гиперактивность глутаматергических пирамидных нейронов коры ведет к угнетению дофаминергической нейротрансмиссии в мезокортикальной системе, снижению выделения дофамина в префронтальной коре, и в конечном счете – к развитию негативной, депрессивной и когнитивной симптоматики шизофрении (S.Stahl, 2013; P.Ruiz, 2017).

Таким образом, получается, что для эффективного устранения **всей** симптоматики шизофрении (не только продуктивной, но и негативной, когнитивной и аффективной) необходим такой препарат, который был бы способен в одних областях мозга (в мезолимбической системе, где дофамина изначально слишком много) дофаминергическую активность **снижать**, а в других (в мезокортикальной системе, где дофамина изначально слишком мало), наоборот, **повышать** (S.Stahl, 2013; P.Ruiz, 2017).

Теоретически существует два способа обеспечить повышение дофаминергической активности в мезокортикальной системе (т.е. устранение негативной, когнитивной и аффективной симптоматики) без снижения степени дофаминергической блокады в мезолимбической системе (и без соответствующего снижения эффективности в отношении продуктивной симптоматики).

Один способ заключается в использовании косвенного механизма повышения дофаминергической активности в префронтальной коре при помощи блокады серотонинергических 5-НТ_{2A}-рецепторов или парциального агонизма к 5-НТ_{1A}-рецепторам. Этот способ используют все «обычные» ААП (АП II поколения), такие как рисперидон, оланзапин, кветиапин.

Другой же способ заключается в применении для лечения шизофрении парциальных дофаминергических агонистов, которые сами собой, встроенным в сам принцип их действия образом, т.е. напрямую (а не косвенным механизмом) проявляют дофамин-подобные свойства в тех областях мозга, в которых дофамина изначально мало, и одновременно конкурируют с последним и снижают его активность в тех областях мозга, в которых дофамина изначально слишком много (S.Stahl, 2013; Ruiz P, 2017).

Однако общим принципом фармакологии, и в частности психофармакологии, является то, что, чем ближе механизм действия лекарства к самому ядру патогенеза заболевания, тем потенциально выше его эффективность в устранении всей симптоматики заболевания и что прямые механизмы воздействия на ключевые звенья патогенеза болезни всегда эффективнее косвенных. Поэтому было заранее предсказано, что парциальные дофаминергические агонисты (АП III поколения) должны быть эффективнее «смешанных 5-HT_{2A}/D₂-антагонистов» (АП II поколения) в устранении негативной, когнитивной и аффективной симптоматики шизофрении. Это в целом подтвердилось клинически (S.Stahl, 2013; P.Ruiz, 2017).

В перспективе возможен синтез АП, работающих на совершенно новых принципах, лежащих еще ближе к ядру патогенеза шизофрении, в частности, влияющих на лежащие в основе всего болезненного процесса глутаматергическую и ГАМКергическую дисфункции. Потенциально они могут быть еще эффективнее в отношении негативной симптоматики шизофрении. Пока такие попытки (в частности, попытки разработки агонистов метаботропных глутаматных рецепторов 2 и 3-го подтипов – mGluR_{2/3}) не увенчались успехом. Однако с использованием современных методов компьютеризированного поиска и моделирования подходящих соединений это положение может измениться, и такие лекарства, несомненно, будут найдены и внедрены.

Пока же в ожидании этого самыми эффективными средствами устранения негативной и когнитивной симптоматики шизофрении остаются именно парциальные дофаминергические агонисты (S.Stahl, 2013; P.Ruiz, 2017).

Завершив описание современной теории патофизиологии шизофрении (по необходимости краткое, в силу ограничений объема журнальной статьи), перейдем к рассмотрению свойств карипразина – новейшего члена семейства парциальных дофаминергических агонистов – и доказательной базы для его применения при лечении шизофрении.

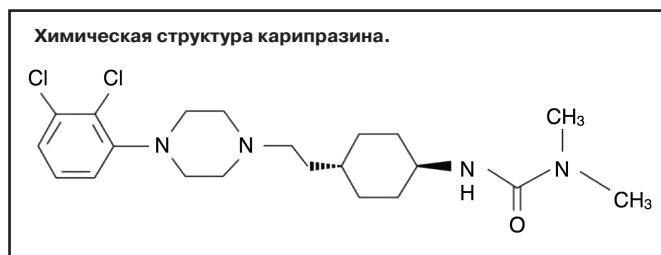
Химическое строение карипразина

Карипразин является производным пиперазина, который был разработан «Gedeon Richter» в Венгрии (R.Roberts и соавт., 2016). Первоначально ученые разрабатывали в качестве потенциального нового ААП несколько другое вещество, а то, которое мы сегодня знаем как карипразин – транс-N-(4-(2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)-N',N'-диметиламид, было получено попутно в процессе его синтеза (см. рисунок) [É.Ágai-Csongor и соавт., 2012].

Однако последующие эксперименты показали, что именно это «попутное» вещество, которое теперь известно как карипразин, – клинически более перспективное, чем то вещество, над которым изначально работали ученые (É.Ágai-Csongor и соавт., 2012). Этот препарат первоначально был синтезирован в лабораториях компании «Gedeon Richter Ltd.» и затем разрабатывался и испытывался в кооперации с компаниями «Forest Laboratories Inc.» и «Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.».

Химически он относится к производным пиперазина (как и уже упоминаемые арипипразол и брекспипразол, к которым он близок по строению) [S.Stahl, 2013, 2015, 2017; А.Б.Шмуклер, 2014].

На ранних этапах разработки препарат имел кодовое название RGH-188, а затем был переименован в карипразин и клинически исследован для применения при шизофрении и других психозах. В США он имеет торговое название Vraylar®, а в Европе – Reagila® (R.Roberts и соавт., 2016).



Фармакокинетика

Карипразин быстро и практически полностью (общая абсорбция 95–98%) всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распределяется в организме после перорального приема (F.Werner, R.Coveñas, 2015). Пиковая концентрация в плазме крови (C_{max}) карипразина достигается через 3–4 ч после перорального приема. Время достижения C_{max} карипразина не зависит от одновременного приема пищи или приема препарата натощак (G.Moszáros и соавт., 2007; M.Karás и соавт., 2008). Карипразин обладает высокой липофильностью и хорошо проходит гематоэнцефалический барьер (G.Pásztor Mészáros и соавт., 2008; F.Werner, R.Coveñas, 2015).

Карипразин обладает самым длительным среди всех представленных сегодня на рынке пероральных АП периодом полувыведения ($T_{1/2}$) – он составляет от 2 до 6 сут (G.Mészáros и соавт., 2007; M.Karás и соавт., 2008). Это дает препарату уникальные терапевтические преимущества при его применении у больных с пониженной комплаентностью терапии АП и отказом от пролонгированных инъекционных форм АП либо с их непереносимостью, а также у пациентов с пониженным уровнем критичности к своему состоянию или с выраженными КН, обуславливающими забывчивость в приеме лекарств (S.Stahl, 2015, 2017).

Стабильная концентрация карипразина в плазме крови (C_{ss}) при его постоянном приеме (T_{ss}) достигается через 5 $T_{1/2}$, т.е. в сроки от 1 нед до 1 мес (F.Werner, R.Coveñas, 2015).

Длительный период до стабилизации концентрации карипразина в крови означает, что при применении карипразина в еще большей мере, чем при использовании также обладающих довольно большими (но меньшими, чем у карипразина) $T_{1/2}$ и T_{ss} арипипразола и брекспипразола, необходимо терпение и что при применении нельзя преждевременно делать выводы о его неэффективности у конкретного больного в первые недели терапии (F.Werner, R.Coveñas, 2015; S.Stahl, 2015, 2017).

Как и большинство других липофильных АП, карипразин выводится из организма в основном за счет метаболизма в печени и последующего выведения метаболитов с мочой и в меньшей мере – с калом. У препарата имеются два активных деметилированных метаболита – N-деметилкарипразин (норкарипразин) и N-дидеметилкарипразин (диноркарипразин). Оба активных метаболита имеют еще более длительный $T_{1/2}$, чем родительское соединение (карипразин), что продлевает время до прекращения функциональной блокады D₂-рецепторов до 1 мес и более.

Это дает карипразину уникальные преимущества при лечении больных с пониженной комплаентностью терапии АП, низким уровнем критичности к своему состоянию, выраженными КН или забывчивостью в приеме лекарств (G.Pásztor Mészáros и соавт., 2008; F.Werner, R.Coveñas, 2015).

Метаболизм карипразина в печени происходит при участии ферментов системы микросомальных смешанных оксидаз – изоферментов цитохрома P450 (CYP450), в основном изофермента CYP450 3A4 и в меньшей степени также изофермента CYP450 2D6 (N.Kirschner и соавт., 2008). Образовавшиеся метаболиты затем подвергаются глюкуронизации и выводятся в основном с мочой. После отмены карипразина при длительном приеме снижение

уровня его в плазме на 50% наблюдается через 1 нед (N.Kirschner и соавт., 2008).

Фармакодинамика

Карипразин, подобно арипипразолу и брекспипразолу, является парциальным агонистом D_2 -дофаминовых рецепторов. Кроме того, подобно указанным препаратам, карипразин также активно связывается с дофаминовыми D_3 -рецепторами. Однако если арипипразол и брекспипразол являются по отношению к D_3 -рецептору скорее антагонистами, то карипразин, в отличие от них, – парциальным агонистом также и по отношению к D_3 -рецепторам. Кроме того, карипразин, в отличие от арипипразола и брекспипразола, обладает значительно более высокой аффинностью к D_3 -, чем к D_2 -дофаминовым рецепторам. Поэтому он предпочтительно связывается с D_3 -рецепторами (В.Кисс и соавт., 2010; П.В.Морозов, В.Э.Медведев, 2014; А.Б.Шмуклер, 2014; S.Durgam и соавт., 2017).

Среди всех представленных на рынке ААП (исключая клозапин) именно карипразин имеет наиболее высокое соотношение аффинности к D_3 -рецепторам и его же аффинности к D_2 -рецепторам. Его аффинность к D_3 -рецепторам, измеренная на клонированных рецепторах человека *in vitro*, превышает его же аффинность к клонированным человеческим D_2 -рецепторам *in vitro*, по данным разных исследователей, в 6–10 раз (В.Кисс и соавт., 2010; P.McCormick и соавт., 2010; L.Citrome, 2013; F.Werner, R.Coveñas, 2015).

Это предпочтительное воздействие карипразина именно на D_3 -, а не на D_2 -рецепторы в сочетании с его парциальным агонизмом, а не полным антагонизмом по отношению к D_3 -рецептору может обуславливать уникальное сильное положительное влияние карипразина на негативную, когнитивную и аффективную (депрессивную) симптоматику шизофрении (J.Joyce, M.Millan, 2005; В.Кисс и соавт., 2008; R.Zimnisky и соавт., 2013).

Дело в том, что именно D_3 -, а не D_2 -рецепторы играют особенно важную роль в регуляции настроения, чувства удовольствия, а также когнитивных функций. Дисфункция этих рецепторов сопряжена с депрессией, ангедонией, развитием КН, а также влечения к психоактивным веществам (G.Gross, K.Drescher, 2012).

Карипразин специально разрабатывался именно исходя из предположения о том, что соединение, проявляющее более высокую аффинность связывания с D_3 -, чем с D_2 -дофаминовыми рецепторами, и являющееся парциальным агонистом по отношению к обоим подтипам дофаминовых рецепторов (а не только к D_2 подтипу, одновременно антагонизируя D_3 подтип), может оказаться особенно полезным в лечении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики шизофрении, а также в уменьшении нередко сопутствующего этому тяжелому психическому заболеванию влечения к психоактивным веществам. Это предположение нашло свое подтверждение в клинической практике при применении карипразина (J.Joyce, M.Millan, 2005; В.Кисс и соавт., 2008; R.Zimnisky и соавт., 2013; S.Stahl, 2013, 2015, 2017).

Такая особенность рецепторного профиля карипразина приводит к тому, что препарат более сбалансированно связывается с D_2 - и D_3 -дофаминовыми рецепторами *in vivo* как в экспериментальных моделях на животных (I.Guertýán и соавт., 2011; É.Ágai-Csongog и соавт., 2012), так и у пациентов с шизофренией, а также у здоровых добровольцев (R.Girgis и соавт., 2016).

Это отличает карипразин от всех других ААП, кроме клозапина, которые *in vivo* преимущественно связываются с D_2 -, а не с D_3 -дофаминовыми рецепторами, и сближает его с клозапином в этом отношении (A.Graff-Guerrero и соавт., 2009; P.McCormick и соавт., 2010).

Кроме того, было также показано, что карипразин уникален среди всех других неклозапиновых ААП (и, в частности, отличается в этом от своего ближайшего родственника арипипразола) в том, что он при длительном приеме способен повышать экспрессию (вызывать апрегуляцию) D_3 -рецепторов в ряде областей мозга. Между тем экспрессия D_3 -рецепторов в противоположность экспрессии D_2 -рецепторов у нелеченых больных шизофренией обычно исходно снижена, а не повышена, и ее апрегуляция является полезным эффектом (Y.Choi и соавт., 2014).

Применение карипразина также косвенным механизмом приводит к апрегуляции (повышению количества и плотности) и увеличению фосфорилирования (а значит, и функциональной активности) NMDA-рецепторов, чего не наблюдается при применении других неклозапиновых ААП (Y.Choi и соавт., 2014).

Между тем именно гипофункция NMDA-рецепторов, как принято считать сегодня, лежит в основе патогенеза шизофрении и вторично обуславливает наблюдаемые при ней нарушения в работе дофаминергической и серотонинергической системы мозга (S.Stahl, 2013).

Как мы уже упоминали, парциальные агонисты D_2 -рецепторов, к которым относится и карипразин, имеют более низкий риск развития ЭПС, акатизии, НИДС, нейролептических депрессий и нейролептикассоциированных КН, ПД, а также ГП и ассоциированных с нею метаболических и сексуальных нарушений, чем полные антагонисты D_2 -рецепторов (S.Stahl, 2013, 2015, 2017; J.Scarff, 2016).

Тот факт, что карипразин является слабым парциальным агонистом, а не полным антагонистом D_2 - и D_3 -дофаминовых рецепторов, обеспечивает возможность достижения при лечении его терапевтическими дозами очень высокого процента занятости D_2 - и D_3 -дофаминовых рецепторов (приближающегося к 90–100%) без развития выраженных ЭПС – процента, который при лечении полными антагонистами D_2 -рецепторов, будь то ТАП или ААП I поколения, был бы недостижим без развития полной акинезии (N.Seneca и соавт., 2011; S.Stahl, 2013). Это обеспечивает карипразину возможность добиться терапевтического успеха в ряде случаев резистентной шизофрении, при которой обеспечиваемая ТАП и ААП I поколения 60–80% степень занятости D_2 -рецепторов оказывается недостаточной для получения терапевтического эффекта (N.Seneca и соавт., 2011; S.Stahl, 2013).

Так, уже при дозах, эквивалентных 2–3 мг/сут карипразина для человека, процент оккупации D_2 - и D_3 -рецепторов у экспериментальных приматов достигает 85% (N.Seneca и соавт., 2011). У пациентов с шизофренией уже при дозе 1,5 мг/сут процент оккупации D_2 - и D_3 -рецепторов превышает 69–75% (S.Potkin и соавт., 2009). У здоровых добровольцев уже при дозировке всего 1 мг/сут достигается 65% занятость D_2 - и D_3 -рецепторов (I.Laszlovsky и соавт., 2007).

Процент же занятости 5-НТ_{1А} серотониновых рецепторов в терапевтических дозах *in vivo*, несмотря на высокое сродство карипразина к этим рецепторам, не превышает 20–30%, что сопоставимо с аналогичными показателями у арипипразола и буспирона, но меньше, чем у новейших мультимодальных антидепрессантов вилазодона и вортиоксетина, у которых он приближается к 50% (N.Seneca и соавт., 2011; S.Stahl, 2013, 2015, 2017).

Карипразин преимущественно подавляет чрезмерную спонтанную активность мезолимбических дофаминергических нейронов (с чем и связывают его антипсихотический, антибредовый, антигаллюциногенный эффект), практически не оказывая влияния на дофаминергические нейроны nigrostriарной (с чем ассоциируют низкий риск возникновения при лечении им ЭПС, акатизии, ПД) и тубероинфундибулярной системы (с чем связывают низ-

кий риск возникновения при терапии им ГП и связанных с ней метаболических и сексуальных нарушений) [S.Cassia и соавт., 2013; S.Stahl, 2013, 2015, 2017].

Парциальный агонизм карипразина к D_2 - и D_3 -дофаминовым рецепторам в основном реализуется в стриатуме (антипсихотический эффект) и префронтальной коре (антиингибиторный и прокогнитивный эффекты) [F.Wetner, R.Coveñas, 2015].

Кроме своего высокого сродства к D_3 - и D_2 -дофаминовым рецепторам карипразин, подобно арипипразолу, также имеет *in vitro* и *in vivo* достаточно высокое сродство к 5-HT_{1A} -серотониновым рецепторам, для которых он также является парциальным агонистом ($K_i=0,085, 0,5$ и $3,0$ nM соответственно) [N.Seneca и соавт., 2011; L.Citrome, 2013; A.Б.Шмуклер, 2014].

Парциальный агонизм карипразина к 5-HT_{1A} -серотониновым рецепторам приводит к реципрокному повышению уровней дофамина и норадреналина в префронтальной коре, увеличению уровня дофамина в нигростриарной и тубероинфундибулярной системе (по аналогии с бупропионом, арипипразолом). Это дополнительно снижает вероятность возникновения при лечении карипразинем ЭПС, НИДС, КН, ГП, нейролептических депрессий, сексуальных нарушений, а также способствует его антидепрессивной, анксиолитической и прокогнитивной активности (S.Stahl, 2013, 2015, 2017).

Карипразин по своему рецепторному профилю больше похож не на брекспипразол, а на арипипразол, который тоже сочетает парциальный агонизм к D_2 - и антагонизм к D_3 -дофаминовым рецепторам с сильным парциальным агонизмом к 5-HT_{1A} -серотониновым рецепторам (B.Kiss и соавт., 2010; É.Ágai-Csongor и соавт., 2012).

Карипразин также является сильным антагонистом 5-HT_{2B} , умеренным антагонистом 5-HT_{2A} и слабым антагонистом 5-HT_{2C} -серотониновых рецепторов ($K_i=0,58, 19$ и 134 nM соответственно) [B.Kiss и соавт., 2010; L.Citrome, 2013; P.De Deurwaerdère, 2016]. Эти его рецепторные свойства также способствуют повышению уровней дофамина и норадреналина в префронтальной коре, уровня дофамина в нигростриарном и тубероинфундибулярном трактах и дополнительно уменьшают вероятность ЭПС, НИДС, ГП, нейролептических депрессий и сексуальных нарушений при терапии им, вносят вклад в его общую антидепрессивную, анксиолитическую и прокогнитивную активность (L.Citrome, 2013; S.Stahl, 2013, 2015, 2017).

В то же время то, что карипразин имеет достаточно слабый антагонизм к 5-HT_{2C} -подтипу серотониновых рецепторов (всего 134 nM), уменьшает вероятность возникновения при терапии им метаболических нарушений (повышения аппетита, прибавки массы тела, развития СД 2-го типа и МС) [L.Citrome, 2013; S.Stahl, 2013, 2015, 2017].

Карипразин также считается слабым антагонистом 5-HT_7 -серотониновых рецепторов с $K_i=111$ nM и слабым антагонистом σ_1 -рецепторов (B.Kiss и соавт., 2010; L.Citrome, 2013). Эти рецепторные свойства потенциально могут придавать ему способность положительно влиять на циркадные ритмы сна и бодрствования, а также привносить вклад в его общую антидепрессивную и анксиолитическую, прокогнитивную, просоциальную активность (L.Citrome, 2013; S.Stahl, 2013, 2015, 2017).

Карипразин является умеренным антагонистом H_1 -гистаминовых рецепторов с $K_i=23$ nM. Это наряду с меньшей, по сравнению с арипипразолом, внутренней агонистической активностью карипразина по отношению к дофаминовым D_2 -рецепторам частично объясняет то, что в клинической практике карипразин реже, чем арипипразол, вызывает в начале терапии обострение тревоги, бессонницы или возбуждения (B.Kiss и соавт., 2010; L.Citrome, 2013; S.Stahl, 2013, 2015, 2017).

В то же время умеренность сродства карипразина к H_1 -гистаминовым рецепторам, по сравнению с такими ААП, как оланзапин, кветиапин или zipрасидон, наряду с его низким сродством к 5-HT_{2C} -серотониновым рецепторам приводит к тому, что при длительной терапии карипразин не оказывает нежелательного седативного действия, не ассоциируется с повышением аппетита, прибавкой массы тела, развитием метаболических нарушений (СД 2-го типа, МС) [B.Kiss и соавт., 2010; L.Citrome, 2013; S.Stahl, 2013, 2015, 2017].

Карипразин также не связывается с М-холинэргическими, α -адренэргическими, ГАМКергическими, бензодиазепиновыми, опиоидными или какими-либо другими рецепторами, кроме упомянутых выше, и не имеет ассоциированных с этим ПЭ, таких как ОГ, тахикардия, чрезмерная седация, запоры, задержка мочи и др. (W.Kroezе и соавт., 2003; E.Richelson и соавт., 2010; B.Kiss и соавт., 2010; J.Leung и соавт., 2010; G.Reynolds, 2012; L.Citrome, 2013; S.Stahl, 2013, 2015, 2017).

Результаты клинического изучения Влияние на симптоматику и течение шизофрении Купирующая терапия/эффекты на позитивную симптоматику/эффекты на галлюцинаторные и бредовые проявления

Как и любой новый АП, в первую очередь карипразин изучался при купирующей терапии продуктивной симптоматики шизофрении. Его терапевтическая эффективность в этом отношении была убедительно доказана в нескольких крупных 6-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [S.Durgam и соавт., 2014; S.Durgam и соавт., 2015 (b); J.Kane и соавт., 2015].

Так, в одном двойном слепом 6-недельном плацебо-контролируемом сравнительном РКИ 2013 г., посвященном изучению эффективности и безопасности карипразина в сравнении с арипипразолом и плацебо при острой купирующей терапии шизофрении, приняли участие 617 пациентов с острыми шизофреническими психозами. Все они были рандомизированы к получению либо низкой дозировки карипразина (3 мг/сут), либо высокой дозы карипразина (6 мг/сут), либо арипипразола 10 мг/сут, либо плацебо в течение всех 6 нед исследования (L.Citrome, 2013). При этом оценка по шкале PANSS по подшкалам как продуктивной (позитивной), так и негативной симптоматики шизофрении к сроку 4 и 6 нед терапии статистически достоверно значительно улучшилась в обеих группах карипразина (L.Citrome, 2013).

В данном исследовании эффективность низкой дозы карипразина (3 мг/сут) оказалась статистически достоверно значительно превышающей эффективность плацебо и сопоставимой с эффективностью арипипразола 10 мг/сут при более низком, чем у арипипразола, уровне ПЭ. Более высокая дозировка карипразина (6 мг/сут) также статистически достоверно улучшала состояние пациентов, уменьшая выраженность симптомов по шкале PANSS, по сравнению с плацебо. Уровень ПЭ был низким в обеих группах карипразина (L.Citrome, 2013).

В другом двойном слепом 6-недельном плацебо-контролируемом сравнительном РКИ 2015 г., в котором также изучали эффективность и безопасность применения карипразина в краткосрочной купирующей терапии шизофрении, участвовали 732 пациента с острым шизофреническим психозом. Все они были рандомизированы в одну из 5 подгрупп: карипразин $1,5, 3, 4,5$ мг/сут, плацебо или ААП сравнения – рисперидон – в дозе 4 мг/сут – в течение всех 6 нед исследования. Пациенты из всех подгрупп активного лечения показали статистически достоверное значительное улучшение по сравнению с плацебо. При этом карипразин оказался сопоставим с рисперидоном по общей

эффективности, но ассоциировался с меньшим уровнем ПЭ (в частности, ЭПС, ГП, акатизии) и более низким уровнем отказов от продолжения лечения по сравнению с рисперидоном (S.Durgam и соавт., 2015).

В еще одном двойном слепом 6-недельном плацебо-контролируемом РКИ 2015 г. по эффективности и безопасности карипразина при краткосрочной купирующей терапии шизофрении приняли участие 446 пациентов с острыми шизофреническими психозами. Все они были рандомизированы в 3 подгруппы: карипразин 3–6 мг/сут (151 человек), карипразин 6–9 мг/сут (148 участников) либо плацебо (147 человек) [J.Kane и соавт., 2015].

В обеих группах активного лечения, в которых больные получали карипразин, было достигнуто статистически достоверное значительное улучшение по сравнению с плацебо по подшкалам продуктивной и негативной симптоматики PANSS (J.Kane и соавт., 2015).

В 2016 г. был опубликован метаанализ, посвященный изучению эффективности и безопасности карипразина в терапии агрессивного поведения у больных шизофренией. В этот метаанализ вошли 3 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ по применению карипразина в краткосрочной купирующей терапии шизофрении (L.Citrome и соавт., 2016).

Авторы данного метаанализа пришли к выводу, что лечение карипразином ассоциируется со статистически достоверным значительным уменьшением агрессивности у больных шизофренией по сравнению с плацебо. Согласно их заключению препарат эффективен и безопасен и хорошо переносится при лечении агрессивного поведения у больных шизофренией (L.Citrome и соавт., 2016).

В более свежий метаанализ 2017 г., посвященный изучению эффективности и безопасности карипразина при купирующей терапии шизофрении, вошли 4 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ (W.Earley и соавт., 2017). Авторы этого метаанализа пришли к выводу, что частота ПЭ, наблюдавшихся при применении карипразина, пропорциональна его дозе в диапазоне используемых в данных РКИ дозировок (от 1,5 до 12 мг/сут). Они также заключили, что в пределах того диапазона дозировок карипразина, который одобрен FDA (от 1,5 до 6 мг/сут), препарат эффективен и безопасен и хорошо переносится при краткосрочной купирующей терапии у больных шизофренией (W.Earley и соавт., 2017).

Совсем недавно, в 2018 г., был опубликован метаанализ, в который вошли 4 двойных слепых плацебо-контролируемых сравнительных РКИ по применению карипразина в купирующей терапии шизофрении с общим числом участников 1843. Авторы этого метаанализа сделали вывод о том, что меньшее число пациентов, получавших карипразин, прекращали лечение по любой причине (например, из-за неэффективности терапии или ПЭ) по сравнению с плацебо. Кроме того, было показано, что статистически достоверно значительно меньшее число пациентов, получавших карипразин, испытывали серьезные ПЭ в отличие от АП сравнения, а также по сравнению с историческими данными об уровне ПЭ из РКИ по другим АП (M.Zhao и соавт., 2018).

Таким образом, авторы этого метаанализа пришли к заключению о том, что карипразин является эффективным и безопасным препаратом для купирующей терапии шизофрении, ассоциируется с более низким уровнем ПЭ, чем другие АП, и что его дальнейшее исследование при этой патологии является перспективным (M.Zhao и соавт., 2018).

Долгосрочная терапия/противорецидивное действие, в том числе на негативную и когнитивную симптоматику, ресоциализацию и «социальную когницию»

Результаты одного из первых многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, посвященных из-

учению эффективности, безопасности и переносимости карипразина при долгосрочной поддерживающей (противорецидивной) терапии шизофрении у взрослых, были опубликованы в 2016 г. В предварительной открытой фазе исследования все участники исследования были стабилизированы на карипразине в течение 20 нед с подбором гибкой дозы в первые 8 нед и последующей стабилизацией в течение 12 нед. Затем все достигшие стабилизации пациенты (200 человек) были рандомизированы к дальнейшему получению либо карипразина в ранее подобранной дозе (от 3 до 9 мг/сут – 101 человек), либо плацебо (99 человек) на срок до 72 нед (S.Durgam и соавт., 2016).

В данном РКИ была показана высокая противорецидивная эффективность карипразина: время до наступления рецидива оказалось значительно дольше в подгруппе карипразина, чем в подгруппе плацебо ($p=0,001$). Рецидив за время наблюдения (72 нед) случился у 24,8% пациентов, получавших карипразин, и у 47,5% получавших плацебо. Таким образом, лечение карипразином более чем вдвое снижало вероятность рецидива за время наблюдения. Уровень ПЭ был низким. Во время предварительной открытой фазы исследования наиболее частыми из наблюдавшихся ПЭ карипразина были акатизия (у 19,2% пациентов), бессонница (14,4%) и головная боль (12%). Во время фазы поддерживающей терапии не было зарегистрировано каких-либо ПЭ с частотой, превышающей 10%. Авторы сделали вывод, что карипразин эффективен и безопасен при долгосрочной поддерживающей терапии шизофрении на протяжении по крайней мере 72 нед и очень хорошо переносится. Профиль долгосрочной безопасности карипразина в данном РКИ оказался сходным с тем, который был обнаружен в предыдущих, более краткосрочных, клинических исследованиях данного препарата (S.Durgam и соавт., 2016).

В другом долгосрочном РКИ от 2017 г. изучались как эффективность и безопасность карипразина при длительной противорецидивной терапии шизофрении, так и отдельно его эффективность в устранении негативной, когнитивной и аффективной симптоматики, а также влияние на общее качество жизни больных хронической шизофренией с преобладанием негативной симптоматики в сопоставлении с рисперидоном. Описанию результатов данного РКИ посвящена одна публикация, а изучению и сравнению изменений общего качества жизни больных шизофренией (QoL) при терапии карипразином и рисперидоном – другая (B.Németh и соавт., 2017 a, b).

В данном РКИ было выявлено статистически достоверное преимущество карипразина по сравнению с рисперидоном как в отношении эффективности влияния на негативную, когнитивную и аффективную симптоматику шизофрении, так и в отношении переносимости, уровня ПЭ и общего качества жизни больных (B.Németh и соавт., 2017 a, b).

В еще одном клиническом исследовании от 2017 г., имевшем открытый дизайн, изучали в первую очередь долгосрочную безопасность и переносимость карипразина при поддерживающем противорецидивном лечении шизофрении у взрослых. Однако кроме вопросов переносимости и безопасности карипразина при длительной терапии в данном исследовании оценке подвергалось также его влияние на общий балл по шкале PANSS (S.Durgam и соавт., 2017).

В этом исследовании приняли участие 93 человека. Около 1/2 пациентов (46 из 93) завершили это исследование. Наиболее частыми зарегистрированными в данном исследовании ПЭ карипразина были акатизия (у 14% пациентов), бессонница (14%), незначительное увеличение массы тела (12%). Авторы работы сделали вывод, что длительное поддерживающее лечение карипразином шизофрении в

дозах от 1,5 до 4,5 мг/сут является безопасным по крайней мере в течение 48 нед, эффективно и хорошо переносится и не ассоциируется с возникновением каких-либо новых ПЭ или проблем безопасности при длительной терапии по сравнению с теми ПЭ, которые уже известны из краткосрочных исследований карипразина в острой фазе шизофрении (S.Durgam и соавт., 2017).

В еще одном более позднем (опубликованном в 2018 г.) исследовании, также с открытым дизайном и тоже посвященном изучению долгосрочной безопасности и эффективности карипразина при длительной поддерживающей терапии шизофрении у взрослых, приняли участие 586 человек. Карипразин назначался в гибких дозах от 3 до 9 мг/сут. Подбор дозировки и оценка безопасности и уровня ПЭ проводились в первые 4 нед. Затем больные получали подобранную дозу карипразина в течение еще 48 нед. Наиболее частыми зарегистрированными в этом исследовании ПЭ карипразина были акатизия (16%), головная боль (13%), бессонница (13%) и незначительное повышение массы тела (10%). При этом уровень отказов от лечения из-за выраженных ПЭ был низким – по этой причине прекратили терапию карипразином лишь 73 (12,5% от общего числа) пациента. Объективно расценены как серьезные ПЭ лишь у 59 (10,1%) человек. Авторы данного исследования сделали вывод, что долгосрочная поддерживающая терапия шизофрении карипразином в дозировках до 9 мг/сут эффективна, безопасна и хорошо переносится больными (A.Cutler и соавт., 2018).

В одном метаанализе, опубликованном в 2017 г., изучали долгосрочную эффективность и безопасность применения карипразина в поддерживающей противорецидивной терапии шизофрении. В него вошли результаты 2 двойных слепых 48-недельных РКИ с общим числом участников 679. Согласно данным этого метаанализа такие ПЭ, как акатизия, тремор, беспокойство, внутреннее напряжение, ЭПС, отмечались при длительной терапии менее чем в 5% случаев. Авторы данного метаанализа сделали вывод, что длительное поддерживающее противорецидивное лечение карипразином при шизофрении в рекомендованном FDA диапазоне терапевтических доз (1,5–6 мг/сут) эффективно, безопасно и хорошо переносится (H.Nasrallah и соавт., 2017).

В 2018 г. также опубликован интересный метаанализ, в котором сравнивалась эффективность разных ААП в лечении шизофрении с выраженной негативной симптоматикой либо с преимущественно негативной симптоматикой и выраженными КН.

Авторы этого метаанализа, обобщив данные 21 РКИ, сделали вывод, что из всех неклозапиновых ААП на сегодняшний день только для карипразина убедительно, методологически корректно доказано преимущество перед каким-либо другим ААП (а именно – рисперидоном) в устранении негативной и когнитивной симптоматики шизофрении. Для всех остальных неклозапиновых ААП, например для оланзапина, продемонстрировано лишь преимущество их в этом отношении над ТАП (галоперидолом), что на сегодняшний день является общим местом, не вызывающим особых сомнений (M.Krause и соавт., 2018).

Попарные же сравнения других неклозапиновых ААП между собой дают противоречивые результаты, или же использованные в исследованиях выборки пациентов слишком малы для того, чтобы делать какие-либо выводы (M.Krause и соавт., 2018).

Вопросы переносимости карипразина

По данным РКИ, карипразин имеет в среднем менее выраженные по сравнению с другими недавно одобренными FDA ААП II поколения (такими как азенапин, луразидон, илоперидон и даже его ближайший родственник брекспи-

празол), а также по сравнению с более старыми ААП (включая его ближайший родственник арипипразол) метаболические ПЭ. В частности, по сравнению с ними он менее склонен вызывать прибавку массы тела, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или гипергликемию, реже вызывает развитие СД 2-го типа или МС. Уровень метаболических ПЭ при применении карипразина статистически достоверно не отличается от плацебо (L.Citrome, 2013; J.Kane и соавт., 2015; S.Durgam и соавт., 2015).

Низкий уровень метаболических ПЭ при применении препарата связывают с отсутствием у него антагонизма к М₃-холинергическим рецепторам, а также с его низкой аффинностью к гистаминовым Н₁ и серотониновым 5-HT_{2C}-рецепторам (S.Durgam и соавт., 2015).

Кроме того, карипразин не обладает кардиотоксичностью, не влияет на скорость проведения импульсов в сердечной мышце и не вызывает клинически значимых изменений на электрокардиограмме. Уровень пролактина при лечении карипразином обычно снижается, а не повышается, как при лечении другими АП (L.Citrome, 2013).

Наиболее частые ПЭ при применении карипразина бывают либо центральными, либо желудочно-кишечными.

Среди первых, в порядке уменьшения частоты, наиболее часто регистрируются бессонница, легкие ЭПС, акатизия, седация, головная боль, головокружение, тревожность.

Среди желудочно-кишечных ПЭ наиболее часто отмечались, в порядке убывания, тошнота, запоры, рвота (S.Durgam и соавт., 2015).

Из опыта применения арипипразола было известно, что в связи с особенностями своего механизма действия он чаще других ААП вызывает акатизию. Поэтому вопрос о способности карипразина вызывать последнюю подвергся особенно тщательному исследованию. При этом было показано, что повышение вероятности возникновения акатизии при применении карипразина невелико по сравнению с применением плацебо и что оно меньше, чем у арипипразола. Было также отмечено, что вызванная карипразином акатизия по шкале Барни обычно не бывает тяжелой (S.Durgam и соавт., 2015).

Зарегистрированные в большинстве РКИ ПЭ карипразина, по-видимому, чаще всего не зависели от дозировки препарата (L.Citrome, 2013; S.Durgam и соавт., 2015).

Карипразин не обладает гепатотоксичностью, не вызывает повышения печеночных трансаминаз или иных лабораторных изменений функции печени. Он также не блокирует и не индуцирует изоферменты цитохрома P450 печени и имеет низкий риск лекарственных взаимодействий (R.Roberts и соавт., 2016).

Вместе с тем из-за большого T_{1/2} как самого карипразина, так и его активных метаболитов и длительного времени, необходимого для установления его стационарной концентрации в крови, FDA добавила в официальную инструкцию к препарату предупреждение о том, что при лечении карипразином переносимость его можно оценивать только спустя несколько недель и что при терапии им возможны поздние ПЭ, возникающие в эти сроки (R.Roberts и соавт., 2016).

Как и любой другой препарат, карипразин противопоказан пациентам с известной непереносимостью или гиперчувствительностью (аллергией) к нему. Осторожность требуется также при применении препарата у больных, имеющих документированную гиперчувствительность к другим производным пиперазина (это не только арипипразол и брекспипразол, но и некоторые антигистаминные средства и др.) [J.Scarff, 2016].

Как и любой другой АП, карипразин потенциально способен повышать риск преждевременной смерти и сердечно-сосудистых осложнений у пожилых пациентов, осо-

бенно с дементными состояниями и психозами на их фоне. В силу этого поздний возраст, наличие деменции являются относительными (но не абсолютными) противопоказаниями к применению карипразина (J.Scarff, 2016).

Как и любой другой АП, карипразин потенциально способен вызвать злокачественный нейролептический синдром, хотя риск этого низкий. Как и любой другой АП, данный препарат также может снижать судорожный порог, что потенциально может привести к развитию судорог у предрасположенных лиц. Изредка отмечавшиеся острые дистонические реакции потенциально способны распространиться на глотательные мышцы, что может привести к развитию дисфагии и быть опасным для жизни. Иногда также фиксировалось снижение уровня лейкоцитов в крови, но не отмечалось развития опасных агранулоцитозов [Vraylar (cariprazine) package insert. Parsippany, New Jersey: Sep, 2015].

Безопасность применения карипразина у беременных пока не установлена, и категория его безопасности для данного контингента еще не назначена. Однако известно, что новорожденные, подвергшиеся воздействию карипразина в III триместре беременности, имеют риск развития ЭПС и/или синдрома отмены, как и при применении других АП [Vraylar (cariprazine) package insert. Parsippany, New Jersey: Sep, 2015].

Данные о безопасности использования карипразина у кормящих матерей также пока отсутствуют. В связи с этим производитель рекомендует учитывать и сопоставлять, с одной стороны, преимущества продолжения грудного вскармливания, с другой – объективную потребность матери в лечении ее психического заболевания именно карипразином, риск потенциально неблагоприятного воздействия на ребенка попавшего в молоко карипразина и риск такого же воздействия на него нелегального психического заболевания матери [Vraylar (cariprazine) package insert. Parsippany, New Jersey: Sep, 2015].

Режим дозирования карипразина

Карипразин выпускается в капсулах по 1,5, 3, 4,5 и 6 мг. Его следует принимать 1 раз в сутки независимо от приема пищи [Vraylar (cariprazine) package insert. Parsippany, New Jersey: Sep, 2015]. Рекомендованные как FDA, так и EMA дозировки для больных шизофренией составляют от 1,5 до 6 мг/сут (J.Scarff, 2016; EMA Public Assessment Report on Reagila, 2017).

Прием карипразина следует начинать с 1,5 мг в течение 1 дня, а затем титровать дозу с шагом 1,5 или 3 мг до достижения целевой дозы (J.Scarff, 2016). У пациентов, которые уже принимают карипразин и которым начали давать тот или иной ингибитор цитохрома CYP3A4, следует уменьшить дозировку карипразина в 2 раза (при приеме 6 мг/сут – уменьшить до 3 мг/сут; 4,5 мг – сократить до 1,5 или 3 мг/сут; 1,5 мг/сут – принимать 1,5 мг/сут через день) [EMA Public Assessment Report on Reagila, 2017].

У пациентов, которые до начала терапии карипразином уже получают стабильную дозу ингибитора CYP3A4, лечебный препаратом следует начинать с меньших, чем обычно, доз (1,5 мг через день), а максимальная дозировка не должна превышать 3 мг/сут (Scarff JR, 2016; EMA Public Assessment Report on Reagila, 2017).

При легкой или умеренной печеночной или почечной недостаточности коррективировка дозы карипразина не требуется. При тяжелых степенях печеночной или почечной недостаточности безопасность применения препарата не установлена, и использование его в этих обстоятельствах производителем не рекомендуется [Vraylar (cariprazine) package insert. Parsippany, New Jersey: Sep, 2015]. Также не рекомендуется одновременный прием карипразина с индукторами изофермента CYP3A4, поскольку это может

привести к снижению эффективности терапии (EMA Public Assessment Report on Reagila, 2017).

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, карипразин – это не просто «еще один новый ААП», а представитель III поколения АП (поколения, к которому относятся также арипипразол и брекспипразол), но с улучшенным по сравнению как с ними, так и с другими присутствующими сегодня на рынке ААП профилем безопасности и переносимости, низким уровнем ПЭ (в частности, даже более низким уровнем метаболических ПЭ, чем у арипипразола, у которого этот уровень был самым низким в группе ААП до появления карипразина) и одновременно высокой эффективностью в отношении всех доменов симптоматики шизофрении – как продуктивной, так и негативной, когнитивной и аффективной.

Очень важно то, что, как показывают данные опубликованного в 2018 г. метаанализа, карипразин в настоящее время остается единственным неклозапиновым ААП, для которого строго методологически корректно доказано превосходство над рисперидоном в устранении негативной и когнитивной симптоматики шизофрении.

Резюмируя, мы можем сказать, что карипразин является весьма важным расширением терапевтического арсенала психиатра при лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной и/или когнитивной симптоматики.

Литература/References

1. Морозов П.В., Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения эндогенных психических расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2014; 1: 9–14. / Morozov P.V., Medvedev V.E. Cariprazin – new antipsychotic for the treatment of endogenous mental disorders. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. [in Russian]
2. Шмуклер А.В. Карипразин – антипсихотик с новыми уникальными потенциальными возможностями для лечения шизофрении и аффективных расстройств. Соц. и клин. психиатрия. 2014; 24 (2): 72–5. / Shmukler A.V. Cariprazin – antipsikhotik s novymi unikal'nymi potentsial'nymi vozmozhnostiami dlia lecheniia szizofrenii i affektivnykh rasstroistv. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2014; 24 (2): 72–5. [in Russian]
3. Agai-Csongor E, Domány G, Nógrádi K et al. Discovery of cariprazine (RGH-188): a novel antipsychotic acting on dopamine D₃/D₂ receptors. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; 22 (10): 3437–40.
4. Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 319–28.
5. Choi YK, Adham N, Kiss B et al. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr* 2014; 19 (3): 268–77.
6. Citrome L, Durgam S, Lu K et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2016; 77 (1): 109–15.
7. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9 (2): 193–206.
8. Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D₃-Preferring D₃/D₂ Receptor Partial Agonist. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016; 10 (2): 109–19.
9. Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32 (6): 309–18.
10. Cutler AJ, Durgam S, Wang Y et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectr* 2018; 23 (1): 39–50.
11. De Deurwaerdere P. Cariprazine: New dopamine biased agonist for neuropsychiatric disorders. *Drugs Today (Bare)* 2016; 52 (2): 97–110.
12. Durgam S, Cutler AJ, Lu K et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: e1574–e1582.
13. Durgam S, Starace A, Li D et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schiz Res* 2014; 152: 450–7.
14. Durgam S, Earley W, Li R et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, do-

- uble-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2016; 176 (2–3): 264–71.
15. Durgam S, Earley W, Lu K et al. Global improvement with cariprazine in the treatment of bipolar I disorder and schizobrenia: A pooled post hoc analysis. *Int J Clin Pract* 2017; 71 (12).
 16. Durgam S, Greenberg WM, Li D et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizobrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234 (2): 199–209.
 17. Earley W, Durgam S, Lu K et al. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizobrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32 (6): 319–28.
 18. EMA. EMA Public Assessment Report on Reagila. 2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/reagila-epar-public-assessment-report_en.pdf
 19. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017; 7 (1): 29–41.
 20. Gírgis RR, Slijstein M, D'Souza D et al. Preferential binding to dopamine D₃ over D₂ receptors by cariprazine in patients with schizobrenia using PET with the D₃/D₂ receptor ligand [(11)C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233 (19–20): 3503–12.
 21. Graff-Guerrero A, Mizrahi R, Agid O et al. The dopamine D₂ receptors in high-affinity state and D₃ receptors in schizobrenia: a clinical [(11)C]-(+)-PHNO PET study. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34 (4): 1078–86.
 22. Gross G, Drescher K. The role of dopamine D₃ receptors in antipsychotic activity and cognitive functions. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 213: 167–210.
 23. Gyertyán I, Kiss B, Sághy K et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D₃/D₂ dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D₃ receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem Int* 2011; 59 (6): 925–35.
 24. Joyce JN, Millan MJ. Dopamine D₃ receptor antagonists as therapeutic agents. *Drug Discov Today* 2005; 10 (13): 917–25.
 25. Kane JM, Zukin S, Wang Y, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizobrenia: results from an International, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35 (4): 367–73.
 26. Kapás M, Mészáros GP, Yu B et al. (P3.c.051) Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizobrenic patients and healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18 (Suppl. 4): S433.
 27. Kirschner N, Gémesi LI, Vastag M et al. In vitro metabolism of RGH-188; Presented at the 10th European International Society of the Study of Xenobiotics (ISSX), Meeting; May 18–21, 2008.
 28. Kiss B, Horvath A, Nemethy Z et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D₃ receptor-preferring, D₃/D₂ dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333 (1): 328–40.
 29. Kiss B, Laszlovszky I, Horvath A et al. Subnanomolar dopamine D₃ receptor antagonism coupled to moderate D₂ affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: I. neurochemical characterisation of RG-15. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2008; 378 (5): 515–28.
 30. Krause M, Zbu Y, Hubn M et al. Antipsychotic drugs for patients with schizobrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018.
 31. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA et al. H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (3): 519–26.
 32. Laszlovszky I, Németh G, Mészáros P et al. Dopamine D₃/D₂ receptor occupancy of RGH-188, a D₃/D₂ antagonist/partial agonist antipsychotic, in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17 (Suppl. 4): S455.
 33. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizobrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382 (9896): 951–62.
 34. Leung JY, Barr AM, Procyshyn RM et al. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther* 2012; 135 (2): 113–22.
 35. McCormick PN, Kapur S, Graff-Guerrero A et al. The antipsychotics olanzapine, risperidone, clozapine, and haloperidol are D₂-selective ex vivo but not in vitro. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35 (8): 1826–35.
 36. Mészáros GP, Kapás M, Borsos M et al. (P3.c.047) Pharmacokinetics of RGH-188, a new dopamine D₃/D₂ antagonist/partial agonist atypical antipsychotic, in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17 (Suppl. 4): S451–S452.
 37. Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizobrenia: a post hoc pooled analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17 (1): 305.
 38. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizobrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017; 389 (10074): 1103–13.
 39. Németh B, Mohrár A, Akehurst R et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizobrenia treated with cariprazine and risperidone. *J Comp Eff Res* 2017; 6 (8): 639–48.
 40. Nord M, Farde L. Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizobrenia. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17 (2): 97–103.
 41. Pásztor Mészáros G, Agai-Csogor E, Kapaš M. Sensitive LC-MS/MS methods for the quantification of RGH-188 and its active metabolites, desmethyl- and didesmethyl-cariprazine in human plasma and urine. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 48 (2): 388–97.
 42. Potkin S, Keator D, Mukherjee J et al. Dopamine D₃ and D₂ receptor occupancy of cariprazine in schizobrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19 (Suppl. 3): S316.
 43. Reynolds GP. Histamine and antipsychotic drug-induced weight gain. *J Psychopharmacol* 2012; 26 (12): 1608–9.
 44. Richelson E. New antipsychotic drugs: how do their receptor-binding profiles compare? *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (9): 1243–4.
 45. Roberts RJ, Findlay LJ, El-Mallakh PL, El-Mallakh RS. Update on schizobrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 1837–42.
 46. Ruiz P. *Comprehensive textbook of psychiatry* 2017.
 47. Scarff JR. Cariprazine for Schizobrenia and Bipolar Disorder. *Innov Clin Neurosci* 2016; 13 (9–10): 49–52.
 48. Scarff JR. The prospects of cariprazine in the treatment of schizobrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017; 7 (11): 237–9.
 49. Seneca N, Finnema SJ, Laszlovszky I et al. Occupancy of dopamine D₂ and D₃ and serotonin 5-HT_{1A} receptors by the novel antipsychotic drug candidate, cariprazine (RGH-188), in monkey brain measured using positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 218 (3): 579–87.
 50. Sohmi M, Murrú A, Pacchiarotti I et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 757–77.
 51. Stahl SM. *Case Studies: Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press. 1st Ed. 2015.
 52. Stahl SM. *Case Studies: Stahl's Essential Psychopharmacology: Volume 2*. Cambridge University Press. 1st Ed. 2017.
 53. Stahl SM. *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press. 6th Ed. 2016.
 54. Stahl's Essential Psychopharmacology: *Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press. 4rd Ed. 2013.
 55. Vraylar (cariprazine) package insert. Parsippany, New Jersey: Sep, 2015.
 56. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *Psychiatr Pract* 2007; 13 (1): 13–24.
 57. Werner FM, Coveñas R. New developments in the management of schizobrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1657–61.
 58. Zhao MJ, Qin B, Wang JB et al. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizobrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38 (1): 55–9.
 59. Zimnisky R, Chang G, Gyertyán I, Kiss B et al. Cariprazine, a dopamine D₃-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226 (1): 91–100.

Сведения об авторах

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

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

Морозов Петр Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии ФУВ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Терапия депрессивных расстройств, протекающих с цирканнуальными ритмами

В.Э.Медведев^{✉1}, В.И.Фролова¹, А.Ю.Тер-Израелян², Э.А.Коровякова¹, Е.В.Гушанская¹

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

²ГБУЗ «Психиатрическая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109559, Россия, Москва, ул. Ставропольская, д. 27

✉medvedev_ve@pfur.ru

Исследования эффективности агомелатина при лечении депрессий с сезонным ритмом в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) практически отсутствуют.

Проведено исследование эффективности и переносимости монотерапии агомелатином (препарат Вальдоксан) депрессий, протекающих с сезонными цирканнуальными ритмами в рамках сезонного аффективного расстройства – САР (n=35) и БАР (n=35).

В ходе данной работы установлен достоверный выраженный тимолептический эффект агомелатина у 82,9% пациентов с САР и 71,4% больных БАР. Предикторами неэффективности в обеих группах являлись: отсутствие суточного ритма, неэффективность предшествующих курсов терапии; у пациентов с САР – монополярное течение, увеличение от года к году длительности сезонных депрессий и их реализация в рамках шизотипического расстройства; у больных БАР – менее 5 сезонных обострений в анамнезе, отсутствие положительных изменений в состоянии в течение первых 2 нед приема препарата, наличие в структуре депрессии тоскливого или тревожного аффекта.

Препарат обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности.

Ключевые слова: сезонное аффективное расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, агомелатин.

Для цитирования: Медведев В.Э., Фролова В.И., Тер-Израелян А.Ю. и др. Терапия депрессивных расстройств, протекающих с цирканнуальными ритмами. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (5): 38–43.

Treatment of depressive disorders with circannual rhythm

V.E.Medvedev^{✉1}, V.I.Frolova¹, A.Yu.Ter-Israelyan², E.A.Korovyakova¹, E.V.Gushanskaya¹

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

²Psychiatric hospital №13 of the Department of Health of Moscow. 109559, Russian Federation, Moscow, ul. Stavropolskaia, d. 27

✉medvedev_ve@pfur.ru

Studies of efficacy of agomelatine in treatment of depressions with seasonal rhythm in the framework of BAD are almost lacked. This is the study of efficacy and tolerability of agomelatine in treatment of depressions with circannual rhythms in the framework of BAD (n=35) and SAD (n=35).

Agomelatine was effective in 82.9% patients with SAD and in 71.4% patients with BAD. Predictors of inefficacy in both groups were lack of circadian rhythm and inefficacy of previous treatment. Predictors of inefficacy in SAD patients were monopolar progress of disease, elongation of depressive phases, schizotypal disorder; in BAD patients – less of 5 previous seasonal depressive phases, lack of improvement in first two weeks of treatment, sadness and anxiety.

Agomelatine has favorable profile of safety and tolerability.

Key words: seasonal affective disorder, recurrent depressive disorder, bipolar affective disorder, agomelatine.

For citation: Medvedev V.E., Frolova V.I., Ter-Israelyan A.Yu. et al. Treatment of depressive disorders with circannual rhythm. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (5): 38–43.

В последние годы происходит активное изучение различных аспектов формирования и роли циркадных ритмов для клинико-динамических характеристик аффективных расстройств.

Наиболее распространенными, по данным научной литературы, при депрессивных расстройствах являются суточный (циркадианный) и годичный (цирканнуальный) ритмы [1–3]. Последний описан как возможный вариант течения биполярного аффективного расстройства (БАР) и сезонного аффективного расстройства (САР) [4]. При этом нозологическая самостоятельность последнего в настоящее время не доказана.

САР рассматривается некоторыми исследователями как вариант динамики рекуррентного депрессивного расстройства (РДР), а также как аффективный синдром в рамках динамики других психопатологических расстройств (расстройство личности, шизофрения) [4–8]. В то же время САР и РДР имеют ряд существенных клинико-динамических отличий. Сравнение международных диагностических критериев РДР, БАР и исследовательских критериев САР представлено в **табл. 1** [4, 9].

Согласно современным представлениям одним из основных регуляторов циркадных ритмов является изменение концентрации в крови человека гормона эпифиза – мелатонина. Установлено, что под воздействием хронобиологических факторов (социопсихологические, метеоклиматические условия – уровень освещенности, влажность, давление и др.) эпифиз способен интегрировать различные внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные) сигналы, в том числе свет, посредством влияния на нервную и эндокринную системы, что, в свою очередь, приводит к изменению естественных ритмов жизнедеятельности [3, 10].

В некоторых работах проводится анализ влияния наличия различных вариантов циркадианных (утренний, дневной, вечерний, смешанный [2]) и цирканнуальных (преимущественно сезонных) ритмов на выбор антидепрессанта и эффективности психофармакотерапии [1, 3]. Так, для САР в качестве патогенетического метода терапии в качестве препарата выбора предлагается антидепрессант агомелатин с рецепторным мелатонинергическим механизмом действия [3, 11, 12]. В то же время исследования его

	САР	РДР (F33)	БАР (F31)
Связь начала депрессии с определенным временем года	Облигатна	Отсутствует	Возможно
Наличие депрессивных эпизодов в прошлом	Не менее 2	По крайней мере один, отделенный от настоящего эпизода периодом минимум в 2 мес, в течение которых не наблюдалось каких-либо значимых аффективных симптомов	
Тяжесть депрессии	Субсиндромальная или легкой, средней тяжести, или тяжелая	Легкой, средней тяжести либо тяжелая	
Соматические симптомы	Облигатны, первичны и/или преобладают в клинической картине	Возможны	
Гипомания в прошлом	Возможно, в определенное время года, сменяющее сезон развития депрессии	Отсутствие	По крайней мере один эпизод
Соотношение депрессивных/гипоманиакальных эпизодов	Число сезонных депрессивных эпизодов должно превосходить число несезонных депрессий как минимум в 3 раза	Отсутствует	Не установлено

эффективности при лечении депрессий с сезонным ритмом в рамках БАР практически отсутствуют.

Целью открытого психофармакотерапевтического исследования, выполненного на кафедре психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФГАОУ ВО РУДН, являлась оценка эффективности и переносимости монотерапии агомелатином (Вальдоксан) депрессий, протекающих с сезонными цирканнуальными ритмами в рамках САР и БАР.

Материалы и методы

В исследование включались больные обоюбого пола в возрасте от 18 до 60 лет, проходившие амбулаторное или стационарное обследование и лечение в отделениях и филиалах Психиатрической больницы №13 по поводу депрессии, которая верифицирована при клинико-психопатологическом обследовании, и набравшие не менее 14 баллов по шкале для оценки депрессии Гамильтона (Hamilton psychiatric rating scale for depression – HDRS).

Для диагностики САР и дифференциальной диагностики САР и БАР (F31.3, F31.4) использовались критерии DSM-V¹ и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), а также экспериментально установленные в репрезентативных исследованиях (см. табл. 1) [4, 8, 9].

В исследование не включались больные шизофренией (F20), шизоаффективным расстройством (F25), с гипоманией или манией (F31.0–31.3), депрессивным эпизодом с психотическими симптомами (F31.5), смешанным аффективным состоянием (F31.6), органическими психическими расстройствами (F00–F09), зависимостью от психоактивных веществ (F10–F19), расстройствами влечений (F50–F59), а также при наличии в статусе суицидальных намерений, суицидального поведения или суицидальных попыток в анамнезе, беременные и кормящие.

Агомелатин (Вальдоксан) назначался в суточной дозе 25 или 50 мг на ночь (при недостаточной эффективности меньшей дозировки в течение 14 дней). Продолжительность курса лечения составляла 6 нед (42 дня). Плановые визиты проводились каждые 2 нед терапии (Н0 – до назначения терапии, Н2, Н4 и Н6 – через 2, 4 и 6 нед лечения соответственно).

Эффективность терапии агомелатином (препаратом Вальдоксан) изучалась по шкале HDRS-21, а также по шкале общего клинического впечатления (CGI). Оценка качества жизни пациента проводилась при помощи опросника SF-36.

В качестве респондеров рассматривались больные с более чем 50% снижением первоначальной суммы баллов. Критериями ремиссии считалось уменьшение среднего балла менее 7 по шкале HDRS-21.

Для оценки переносимости и безопасности учитывались следующие показатели:

- 1) нежелательные явления, зафиксированные в результате спонтанных жалоб пациентов и целенаправленных вопросов при обследовании на каждом из предусмотренных визитов;
- 2) изменения в стартовых лабораторных и инструментальных показателях соматического статуса на фоне терапии агомелатином.

Методы обследования соответствовали стандартам курации больных в клиническом отделении, на базе которого осуществлялось исследование (масса тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений, ЭКГ, лабораторные показатели – биохимический и общий анализ крови, мочи). Для верификации побочных эффектов использовалась соответствующая шкала UKU.

Полученный материал обрабатывался с помощью программы Statistica (StatSoft, США).

Результаты

В исследовании приняли участие 70 пациентов (по 35 наблюдений в группе). Сравнение социодемографических характеристик представлено в табл. 2. Досрочно выбывших по любой причине участников в обеих группах не оказалось, что косвенно указывает на хорошую эффективность и переносимость назначенной терапии.

Отсутствие достоверных различий по основному социодемографическим показателям (см. табл. 2) позволяет рассчитывать на валидность полученных данных.

Из представленных в табл. 2, 3 данных видно, что САР манифестируют и рассматриваются врачами-психиатрами в рамках гетерогенных психических расстройств. Независимо от диагностической классификации депрессий значительное место в структуре САР занимают соматовегетативные проявления. Как правило, они выступают в виде гомономных, полиморфных соматизированных, алгических и конверсионных симптомов.

При этом, несмотря на сопоставимую длительность аффективных расстройств, меньшее число перенесенных эпизодов депрессии и более частое назначение психофармакотерапии, социальная адаптация больных с БАР достоверно хуже. Это может быть связано как с тяжестью

¹В диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам DSM-IV и DSM-V САР не является уникальным расстройством настроения, но для рекуррентного большого депрессивного расстройства есть спецификатор, озаглавленный «С сезонным паттерном, который происходит в определенное время года и совершенно исчезает в иное время» [9].

Таблица 2. Социодемографические характеристики пациентов

Показатели сравнения	САР (n=35)		БАР (n=35)		p
	абс.	%	абс.	%	
Средний возраст, лет	p<0,05		38,3±3,7		НД
Пол					
Мужской	15	42,9	14	40	НД
Женский	20	57,1	21	60	
Социальный статус					
Работают/учатся	29	82,8	21	60	<0,05
Не работают временно	4	11,4	9	25,7	<0,05
Пенсионеры	1	2,9	2	5,7	НД
Инвалиды	1	2,9	3	8,6	<0,05
Семейный статус					
Проживают в семье	30	85,7	25	71,4	<0,05
Одинокое/разведены	4	11,4	9	25,7	<0,05
Вдовы/вдовцы	1	2,9	1	2,9	НД

Примечание. НД – недостоверно.

Таблица 3. Клинико-динамические характеристики пациентов с САР и БАР

Показатели сравнения	САР (n=35)		БАР (n=35)		p
	абс.	%	абс.	%	
Диагноз по МКБ-10					
БАР	-		35	100	
РДР	26	74,3	-	-	
Циклотимия	3	8,6	-	-	
Расстройство личности	4	11,4	-	-	<0,001
Шизотипическое расстройство	2	5,7	-	-	
Средняя длительность заболевания на момент обращения, годы*	12,4±4,5		11,2±3,7		НД
Среднее количество перенесенных депрессий*	12,4±4,5		9,2±5,1		<0,05
Среднее количество перенесенных маний/гипоманий*	6,6±1,8		7,7±3,3		НД
Предшествующая психофармакотерапия*					
Отсутствует	22	62,9	7	20	
Антидепрессанты	11	31,4	27	77,1	
Антипсихотики	2	5,7	21	60	<0,001
Анксиолитики	5	14,3	14	40	
Нормотимики	3	8,6	7	20	
Ведущий гипотимический синдром актуальной депрессии					
Ангедонический	12	34,3	6	17,6	<0,05
Апатический	8	22,9	7	20	НД
Астенический	4	11,4	7	20	НД
Адинамический	2	5,7	2	5,7	НД
Ипохондрический	6	17,1	5	14,3	НД
Тревожный	3	8,6	7	20	<0,001
Тоскливый	-	-	1	2,9	НД
Тяжесть текущей депрессии					
Легкая	12	34,3	4	11,4	<0,001
Средняя	22	62,8	30	85,7	<0,05
Тяжелая	1	2,9	1	2,9	НД

*По данным анамнеза и медицинской документации

данного психического заболевания, так и выявленными погрешностями в проводимой ранее терапии: 20% больных БАР ранее не получали фармакотерапию, только 77,1% лечились антидепрессантами, 60% – антипсихотиками и лишь 20% принимали нормотимические препараты (см. табл. 3) [13].

Эффективность терапии

В ходе исследования установлен достоверный выраженный тимолептический эффект агомелатина (препарата Вальдоксан) у 29 (82,9%) пациентов с САР и 25 (71,4%) больных БАР. Полученные данные соответствуют приводимым в литературе результатам исследований эффективности агомелатина [14–24].

Рис. 1. Доля пациентов с САР и БАР с разной степенью выраженности улучшения по шкале CGI-I, %.

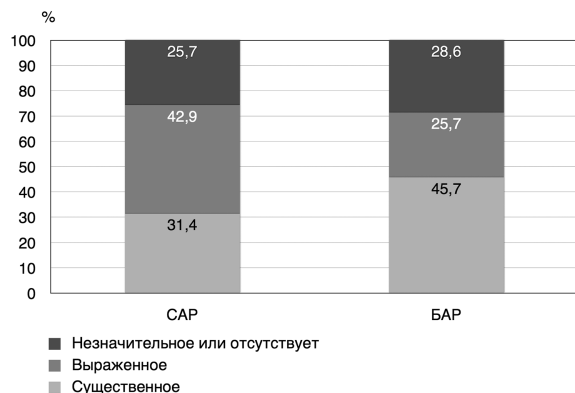
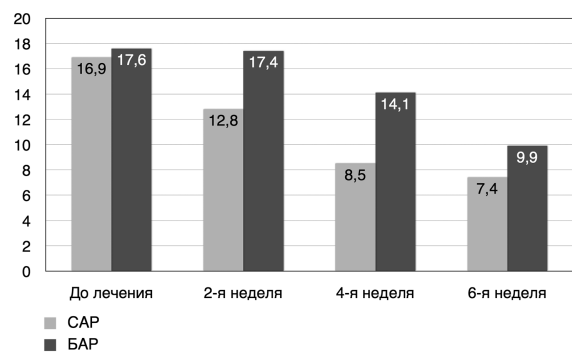


Рис. 2. Динамика среднего балла по шкале HDRS в течение 6 недель терапии агомелатином (препарат Вальдоксан) больных САР и БАР.



Средняя терапевтическая доза препарата составила 25 мг/сут у 19 (54,3%) пациентов, 50 мг/сут начиная с 3-й недели лечения – у 16 (45,7%) участников группы САР и 8 (22,9%) и 27 (71,1%) соответственно в группе БАР.

Согласно шкале CGI-I к моменту завершения исследования «существенное улучшение» отмечено у 11 (31,4%), «выраженное улучшение» – 15 (42,9%) пациентов с САР и 16 (45,7%) и 9 (25,7%) больных БАР соответственно (рис. 1). Из полученных данных очевидно, что число лиц с несущественным улучшением или отсутствием такового при терапии агомелатином не зависело от нозологической квалификации депрессий.

По шкале CGI-S на момент завершающей оценки исходный средний балл CGI-S (4,2) в обеих группах больных снизился до уровня 2 и менее у 25 (71,4%) пациентов с САР и 22 (62,9%) – с БАР.

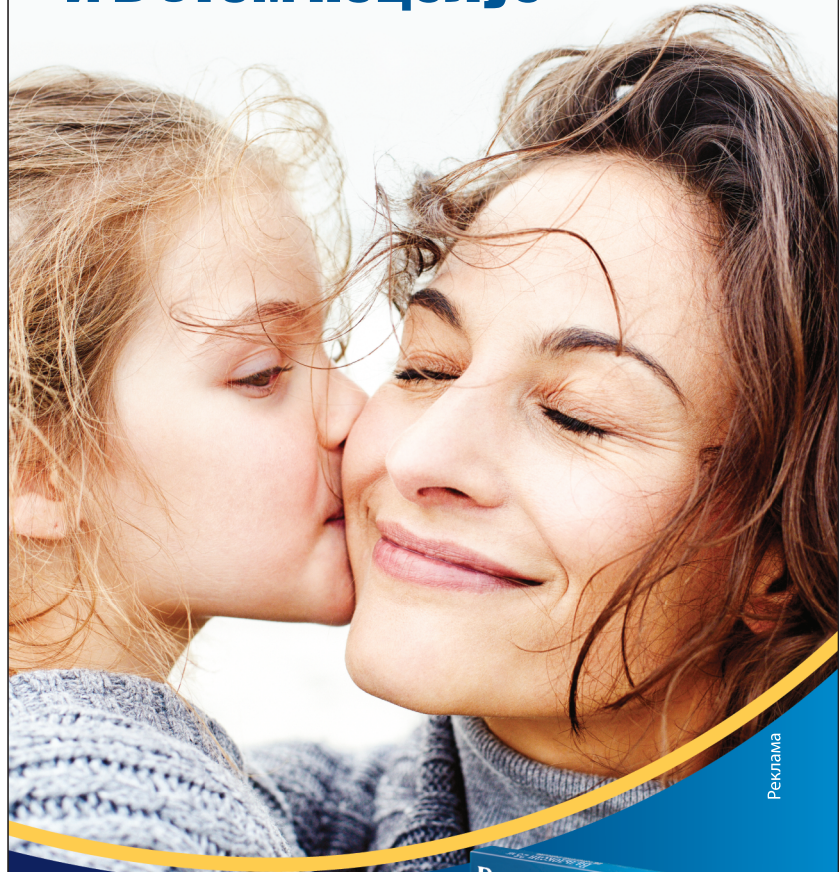
Респондеры

Исходный общий средний показатель по шкале HDRS составил 16,9 и 17,6 балла для больных САР и БАР соответственно. Число респондеров по принятым в исследовании критериям к концу исследования достигло 82,9% при САР и 74,3% при БАР.

Статистически значимое ($p < 0,005$) снижение суммы баллов по шкале HDRS-21 отмечалось у пациентов с САР с конца 2-й недели лечения, у больных БАР – к 4-й неделе и становилось более выраженным на фоне дальнейшей терапии с непрерывным улучшением показателей вплоть до 6-й недели терапии ($p = 0,001$); рис. 2.

Эффективность терапии не коррелировала с предшествующей длительностью аффективных расстройств и актуальной депрессивной симптоматикой: депрессивные симптомы в группе респондеров нивелировались как при

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 двухнедельного 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 купирующего 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*: Сообщалось 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®. Сообщалось только о нескольких случаях с летальным исходом или трансплантацией печени у пациентов с ранее имеющимися факторами риска поражения печени. Контроль функции печени: До начала терапии. Лечение препаратом Вальдоксан® должно быть назначено только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску у пациентов с факторами риска развития нарушений функции печени, такими как ожирение/избыточная масса тела/неалкогольная жировая болезнь печени, диабет, употребление алкоголя в значительных количествах и прием препаратов, способных вызвать нарушение функции печени. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан® пациентам с 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, желтизна кожи/глаз, 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 почечной недостаточностью: следует соблюдать осторожность. Биополные расстройства/mania/гипомания: Следует соблюдать осторожность. При появлении симптомов маниакального поведения следует прекратить прием препарата 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 рекомендуется алкоголь. Беременность*: назначение не рекомендовано. Период 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*: Частое: 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, амблиопия и связанные с ним симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, ночные кошмары, необычные сновидения. Редко: гепатит, повышение активности у-глутамилтрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночная недостаточность, желтуха, эритроцитозная сыпь, отек лица и отек Квинке, мания/гипомания, галлюцинации, увеличение массы тела, снижение массы тела. Неутонченной частоты: суицидальные мысли или суицидальное поведение. Перезодозировка* 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 венозного серотонина. Форма выпуска*: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Полный текст инструкции по медицинскому применению см. в упаковке.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. 1. Мартинович Г. и соавторы. Журнал «Клиническая психофармакология», 2012.

АО «Сервье», 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

длительности депрессии менее 6 мес ($p < 0,001$), так и при депрессиях, длившихся 6 мес и более ($p < 0,001$). Также не установлено отрицательной связи с исходной тяжестью состояния больных.

Нонреспондеры в обеих группах пациентов характеризовались отсутствием какого-либо четкого суточного ритма в состоянии, неэффективностью предшествующих курсов антидепрессивной терапии в анамнезе.

Помимо этого, у больных САР предикторами недостаточной эффективности служили монополярное течение, увеличение от года к году длительности сезонных депрессий и их реализация в рамках шизотипического расстройства, у пациентов с БАР – отсутствие регулярного сезонного типа динамики в анамнезе (менее 5 сезонных обострений, 47,1%) и каких-либо положительных изменений в состоянии в течение первых 2 нед приема препарата, а также наличие в структуре депрессии тоскливого или тревожно-аффектов.

Ремиттеры

Увеличение числа ремиттеров регистрировалось с 4-й недели терапии при САР и к 6-й неделе у больных БАР. Полная редукция депрессивных симптомов зафиксирована на момент завершения исследования у 21 (60%) больного САР и 16 (47,1%) при БАР.

Клинически ремиссия проявлялась редукцией гипотимии и всего депрессивного содержательного комплекса. Больные сообщали о нормализации настроения с одновременным нивелированием вялости, подавленности, эмоциональной напряженности, раздражительности. Дезактуализировались ангедонические, астенические, апатические, тревожные и ипохондрические идеи, неприятные ощущения в теле.

Качество жизни

Самооценка качества жизни пациента (опросник SF-36) достоверно ($p < 0,01$) свидетельствует о положительном влиянии агомелатина (Вальдоксана). Так, психическое самочувствие больных САР улучшается на 72,2%, соматическое – 32,4%, у пациентов с БАР – на 69,4 и 30,8% соответственно.

Переносимость терапии

Установлен благоприятный профиль безопасности терапии агомелатином (препаратом Вальдоксан) в обеих группах больных. Нежелательные явления на фоне приема агомелатина (Вальдоксана): дневная сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту – отмечались у 11 пациентов с САР и 9 больных БАР преимущественно в течение первых 2 нед терапии, носили невыраженный характер и не потребовали отмены терапии. В дальнейшем неблагоприятные эффекты препарата не проявлялись.

Отмена агомелатина (препарата Вальдоксан) после 6 нед терапии у 28 из всех 70 пациентов не сопровождалась развитием признаков синдрома отмены.

Заключение

В ходе проведения исследования получены данные, подтверждающие значимые клинико-динамические и социально-прогностические различия депрессий, протекающих с сезонными ритмами в рамках САР и БАР, что соответствует представлениям некоторых авторов о нозологической самостоятельности САР в ряде случаев.

При этом установлены высокая эффективность и хорошая переносимость агомелатина (Вальдоксана) при монотерапии в лечении сезонных депрессий в рамках гетерогенной психической патологии.

Эффективность препарата при САР традиционно объясняется влиянием на обмен нейроромона мелатонина,

в то время как терапевтический эффект агомелатина при БАР может быть связан с опосредованной регуляцией содержания в организме моноаминовых нейромедиаторов дофамина и норадреналина. Альтернативно, у части пациентов с диагнозом БАР, возможно, необходимо проведение дифференцированной диагностики с САР.

Литература/References

1. Герасимчук М.Ю. Хронобиологический подход к терапии депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 31–5. / Gerasimchuk M.Yu. Hronobiologicheskij podhod k terapii depressii. *Neurologiya, nejropsihiatriya, psibosomatika*. 2017; 9 (3): 31–5. [in Russian]
2. Смуглевич АБ, Иванов С.В. Депрессия и биологические ритмы: анкетное исследование ЦИРКАДИАИ-1. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008; 6: 4–8. / Smulevich AB, Ivanov SV. Depressiya i biologicheskie ritmy: anketnoe issledovanie CIRKADIAN-1. *Psibiatriya i psibofarmakoterapiya*. 2008; 6: 4–8. [in Russian]
3. Хронобиологическая теория аффективных расстройств. Под общ. ред. С.Н.Мосолова. М.: АВАНПОСТ, 2014. / Hronobiologicheskaya teoriya affektivnyh rasstrojstv. Pod obsb. red. S.N.Mosolova. M.: AVANPOST, 2014. [in Russian]
4. Медведев В.Э. Типология сезонных депрессий с учетом особенностей соматовегетативных проявлений. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2005; 5: 17–22. / Medvedev V.E. Tipologiya sezonnyh depressij s uchetom osobennostej somatovegetativnyh proyavlenij. *Zburn. neurologii i psibiatrii im. S.S.Korsakova*. 2005; 5: 17–22. [in Russian]
5. Иванов С.В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий неспецифического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования «ХРОНОС»). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина*. 2009; 6: 14–7. / Ivanov S.V. Valdoksan (agomelatin) pri terapii umerennyh i tyazbelyh depressij nepsiboticheskogo urovnya v ambulatornoj i gospi tal'noj praktike (rezultaty Rossijskogo multitsentrovogo issledovaniya «ХРОНОС»). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2009; 6: 14–7. [in Russian]
6. Медведев В.Э., Гушанская Е.В., Тер-Израелян А.Ю. Терапия депрессий с явлениями ангедонии (опыт применения Вальдоксана). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2014; 3: 45–9. / Medvedev V.E., Gusbanskaya E.V., Ter-Israelyan A.Yu. Terapiya depressij s yavleniyami angedonii (opyt primeneniya Valdoksana). *Psibiatriya i psibofarmakoterapiya*. 2014; 3: 45–9. [in Russian]
7. Медведев В.Э., Тер-Израелян А.Ю., Фролова В.И. и др. Опыт применения вальдоксана при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2018; 2: 77–80. DOI: 10.17116/jnevro20181182177-80 / Medvedev V.E., Ter-Israelyan A.Yu., Frolova V.I. i dr. Opyt primeneniya valdoksana pri depressiyah, protekayushib s kognitivnymi narusheniyami. *Zburn. neurologii i psibiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018; 2: 77–80. DOI: 10.17116/jnevro20181182177-80 [in Russian]
8. Смуглевич АБ, Колоцкая Е.В., Гушанская Е.В., Медведев В.Э. К проблеме субсиндромального сезонного аффективного расстройства. *Психиатрия*. 2003; 1: 24–8. / Smulevich AB, Kolyuckaya E.V., Gusbanskaya E.V., Medvedev V.E. K probleme subsindromalnogo sezonnogo affektivnogo rasstrojstva. *Psibiatriya*. 2003; 1: 24–8. [in Russian]
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013; p. 123–54.
10. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge Medicine, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1108/tr-07-2014-0188>
11. Loo H, Hale A, D'baenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239–47. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004850-200209000-00004>
12. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic

- and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 954–64. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00982.x>
13. Мосолов С.Н., Костокова Е.Г., Ушкалова А.В. и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства. *Совр. терапия психических расстройств*. 2013; 4: 31–9. / Mosolov S.N., Kostukova E.G., Uskhalova A.V. i dr. *Algoritmy biologicheskoy terapii bipolyarnogo affektivnogo rassstrojstva*. *Sovr. terapiya psibicheskib rassstrojstv*. 2013; 4: 31–9. [in Russian]
 14. Антохин Е.Ю. Терапия тяжелой рекуррентной депрессии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010; 6: 16–22. / Antobin E.Yu. *Terapiya tyazhelej rekurrentnoj depressii*. *Psibiatriya i psibofarmakoterapiya*. 2010; 6: 16–22. [in Russian]
 15. Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых мета-анализов и российский опыт. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2018. / Medvedev V.E. *Effektivnost i perenosimost sovremennyh antidepressantov: rezultaty setevykh meta-analizov i rossijskij опыт*. *Zburn. neurologii i psibiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018. [in Russian]
 16. Медведев В.Э., Ретюнский К.Ю., Овчинников А.А. и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 11: 26–34. DOI: 10.17116/jnevro201611611126-34 / Medvedev V.E., Retyunskij K.Yu., Ovchinnikov A.A. i dr. *Razlichiya v ocenke tyazhesti depressii vrachami i pacientami v processe kombinirovannoj terapii agomelatinom (multicentrovое issledovanie «EMOCIYA»)*. *Zburn. neurologii i psibiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 11: 26–34. DOI: 10.17116/jnevro201611611126-34 [in Russian]
 17. Цыганков Б.Д., Ялтонская А.В., Филиппских С.В. Вальдоксан (Агомелатин) в терапии тяжелых и умеренных депрессий непсихотического уровня (результаты обсервационного исследования). *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева*. 2011; 1: 37–40. / Cyganov B.D., Yaltonskaya A.V., Filippshikh S.V. *Valdoksan (Agomelatin) v terapii tyazhbelyh i umerennyh depressij nepsiboticheskogo urovnya (rezultaty obsevacionnogo issledovaniya)*. *Obzrenie psibiatrii i medicinskoj psibologii im. Behтерева*. 2011; 1: 37–40. [in Russian]
 18. Чернова Е.В., Кожечкина О.В., Тер-Израелян А.Ю., Медведев В.Э. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии эндогенных депрессий в условия дневного стационара. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 10: 43–6. DOI: 10.17116/jnevro201611610143-46 / Chernova E.V., Kozbechikina O.V., Ter-Israelyan A.Yu., Medvedev V.E. *Effektivnost i perenosimost agomelatina (valdoksan) pri terapii endogennyh depressij v usloviya dnevnogo stacionara*. *Zburn. neurologii i psibiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 10: 43–6. DOI: 10.17116/jnevro201611610143-46 [in Russian]
 19. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
 20. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Generation Antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29 (8): 695–712. DOI: 10.1007/s40263-015-0267-6. DOI 10.1007/s40263-015-0267-6
 21. Medvedev V.E. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disorders: results of the National Multicenter Observational Study PULSE. *Neuropsych Dis Treatment* 2017; 13: 1141–51. DOI: <https://doi.org/10.2147/ndts129793>
 22. Medvedev V.E. Use of Valdoxan (Agomelatin) in the Combined Treatment of Moderate and Severe Nonpsychotic Depression. *Neurosci Behav Physiol* 2013; 43 (7): 878–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-013-9822-0>
 23. Medvedev V.E., Retyunskii K.Yu., Ovchinnikov A.A. et al. Differences in Assessment of the Severity of Depression by Doctors and Patients during Combined Therapy with Agomelatine (the EMOTION multicenter trial). *Neurosci Behav Physiol* 2018; 48 (3): 367–76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0572-x>
 24. Taylor D, Sparsbatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014; 348: g1888. DOI: 10.1136/bmj.g1888
 25. Медведев В.Э. Применение Вальдоксана (агомелатин) в комбинированной терапии умеренно выраженных и тяжелых депрессий непсихотического уровня. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2012; 5: 37–40. Вып. 1. / Medvedev V.E. *Primenenie Valdoksana (agomelatin) v kombinirovannoj terapii umerenno vyrazbennyh i tyazhbelyh depressij nepsiboticheskogo urovnya*. *Zburn. neurologii i psibiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 5: 37–40. Вып. 1. [in Russian]

Сведения об авторах

Медведев Владимир Эрнстович – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО ФГАОУ ВО РУДН.

E-mail: medvedev_ve@pfr.ru

Фролова Вероника Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: hifrol@mail.ru

Тер-Израелян Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ «Психиатрическая больница №13»

Коровякова Элина Аркадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН

Гушанская Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО ФГАОУ ВО РУДН

Психические расстройства при бронхиальной астме: научное обоснование механизмов возникновения (обзор литературы)

К.Ю.Ретюнский^{✉1}, Т.С.Петренко^{1,2}, А.К.Гурьева²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

²ФГБОУ ВО «Уральский федеральный университет». 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19
✉retiunsk@mail.ru

В публикации представлен обзор литературы, отражающий научное обоснование механизмов возникновения и развития психических нарушений при бронхиальной астме (БА). Изложен краткий исторический экскурс изучения вопроса БА. Приведены данные эпидемиологических исследований БА в мире. Рассмотрены современные теории механизмов развития психических нарушений при БА. Особое внимание уделено роли перинатального поражения центральной нервной системы, обеспечивающего вегетативную дисрегуляцию при БА в детском возрасте. Психологические триггеры совместно с личностными особенностями детей с астмой относятся к дополнительным патогенным факторам. Диатезная модель стресса объясняет вклад тревоги и депрессии в формирование психических нарушений при БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, психические расстройства, перинатальное поражение центральной нервной системы, вегетативная нервная система.

Для цитирования: Ретюнский К.Ю., Петренко Т.С., Гурьева А.К. Психические расстройства при бронхиальной астме: научное обоснование механизмов возникновения (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (5): 44–51.

Mental disorders in bronchial asthma: scientific substantiation of the mechanisms of the initiation (science review)

K.Yu.Retyunsky^{✉1}, T.S.Petrenko^{1,2}, A.K.Guryeva²

¹Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3;

²Ural Federal University. 620002, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Mira, d. 19
✉retiunsk@mail.ru

The publication presents a review of the literature, reflecting the scientific justification of mechanisms and development of mental disorders at bronchial asthma. A brief historical digression of studying asthma is described. Data of epidemiological studies of asthma in the world are presented. Modern theories of mental disorders development in asthma are considered. There has been an emphasis on the role of perinatal lesion of the central nervous system providing autonomic dysregulation in children with asthma. Psychological triggers jointly the personal characteristics of children with asthma are additional pathogenic factors. The stress-diathesis model explains the contribution of anxiety and depression in the formation of mental disorders at asthma.

Key words: bronchial asthma, mental disorders, perinatal lesion of the central nervous system, autonomic nervous system.

For citation: Retyunsky K.Yu., Petrenko T.S., Guryeva A.K. Mental disorders in bronchial asthma: scientific substantiation of the mechanisms of the initiation (science review). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (5): 44–51.

Введение

Бронхиальная астма (БА) относится к хроническим многофакторным заболеваниям, являющимся одним из широко распространенных заболеваний в детской популяции. Актуальность проблемы определяется недостаточным пониманием механизмов возникновения болезни, и, как следствие, невысокой результативностью существующих методов ее лечения.

Одним из перспективных направлений исследования БА является установление психосоматических взаимоотношений, объясняющих, каким образом конституционально-генетическая предрасположенность при обязательном участии психосоциальных факторов способна привести к соматической патологии.

Другим вектором исследования БА является попытка объяснить связь БА с последствиями ранних органических поражений центральной нервной системы (ЦНС), нарушающих вегетативную регуляцию соматических функций. Уточнение указанных механизмов является ключевым в диагностике, профилактике и результативном лечении БА в детском возрасте, у истоков заболевания. Комплексная нейропсихологическая, психофизиологическая и электрофизиологическая диагностика способна внести свой

значительный вклад в понимание вышеуказанных механизмов формирования психосоматической патологии.

Совершенствование методов нейропсихологической диагностики у детей с учетом возрастного фактора, синдромного анализа по А.Р.Лурия [35, 36], разработка методов нейропсихологической коррекции детей (Т.В.Ахутина, Ю.В.Микадзе, Ж.М.Глозман, Л.С.Цветкова, А.В.Семенович, М.Коркман) [3–5, 14, 15, 40, 45, 48–51, 64] вселяют надежду на создание эффективных методов восстановления когнитивного статуса детей с ранними органическими поражениями головного мозга. Подобная эволюция знаний нейропсихологической науки уже в ближайшее время позволит совершить прорыв в возрастной оценке нейрокогнитивных функций у детей с психосоматическими расстройствами, в том числе с БА. Нейропсихологическая коррекция у детей уже в настоящее время является эффективным методом восстановления психического облика, соматического состояния, повышения адаптационных возможностей ребенка. В полной мере данное утверждение относится и к детям, страдающим БА [53].

Важная роль в комплексной оценке когнитивного статуса ребенка с БА принадлежит психофизиологической диагностике. Изменение психофизиологических свойств и

функций ребенка в условиях болезни требует не только выяснения степени нарушения психофизиологических функций, их отклонения от нормы, но и последующих лечебно-реабилитационных мероприятий [18].

Наконец, электрофизиологический метод (метод клинической электроэнцефалографии, позволяет изучить закономерности биоэлектрической активности головного мозга, отражая изменения функционального состояния коры и глубинных мозговых структур при психосоматической патологии [23].

Эпидемиология бронхиальной астмы

Согласно мнению ведущих зарубежных исследователей в области аллергологии и клинической иммунологии, в 2017 г. распространенность БА в общей популяции была представлена в широком диапазоне от 1 до 18% [75]. Возможно, определяющими факторами являлись различия в диагностических критериях в странах мира и/или недостаточный учет фенотипических проявлений.

По утверждению экспертов Всемирной организации здравоохранения (2015 г.) от БА страдают около 235 млн человек. Кроме того, БА относится к самой распространенной хронической болезни среди детей [71].

Последние глобальные исследования по оценке заболеваемости БА проводились Global Burden of Disease Study (GBD) в 2012 г. Так, согласно их оценке, во всем мире БА страдают 334 млн человек [71], что составляет 4,7% от всей популяции [73]. По данным GBD за 2015 г., в России у детей в возрасте 5–14 лет астма вносит 4,28% к общему ожидаемому количеству потерянных лет трудоспособности и 3,2% от общих лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, что на 3,8% меньше, чем в 2010 г. и на 31,6% меньше, чем в мире [70, 71].

Согласно данным агентства по охране окружающей среды, в США на 2015 г. больных астмой среди американского населения насчитывалось всего 24 633 тыс. (7,8%), из них были дети до 18 лет – 6 188 тыс. (8,4%); дети от рождения до 4 лет – 935 тыс. (4,7%), дети 5–11 лет – 2761 тыс. (9,6%), дети 12–14 лет – 1272 тыс. (10,3%), подростки 15–17 лет – 1219 тыс. (9,8%). Популяция молодежи от 11 до 21 года – 4415 тыс. (9,8%), популяция мужского пола от рождения до 18 лет – 3705 тыс. (9,9%), популяция женского пола от рождения до 18 лет – 2483 тыс. (6,9%). Число детей с приступом БА в 2015 г. – 2941 тыс. (46,9%). При этом показатель смертности детей и подростков до 18 лет составил 219 человек (3 случая на 1 млн от всего населения) [54, 71].

Эпидемиологические данные свидетельствуют об исчезновении симптомов астмы у 30% детей в пубертатном периоде, но 2/3 детей продолжают страдать этим заболеванием как в пубертатном периоде, так и во взрослом [54, 66, 76].

Эволюция представлений о бронхиальной астме

Клиническое описание астмы восходит к глубокой древности. За весь длительный период многократно предлагались и пересматривались теории, объясняющие патогенез БА [75]. В основу первой бронхоконстриктивной гипотезы БА, претендующей на научный подход, был положен личный опыт больных астмой людей и многочисленные клинические наблюдения. Так, первое клиническое описание человека с предполагаемой БА регистрируется в китайском учебнике внутренней медицины от около 2600 г. до н.э. Вплоть до середины XVII в. астма рассматривалась как неспецифическое клиническое состояние, связанное с заболеванием легких и проявляющееся одышкой.

В 1684 г., выдающийся английский врач, анатом и физиолог Томас Уиллис (Thomas Willis, 1621–1675) выдвинул предложение о поражении нервных волокон дыхательных путей при БА. Первоначально нейрогенная гипотеза не получила большую популярность. Но уже в 1868 г. его англий-

ский коллега, врач общей практики, Генри Хайд Салтер предположил, что патофизиологическим механизмом БА является извращенная нервная реакция, в результате чего происходит спазм и сужение дыхательных путей. Г.Х.Салтер также отметил связь между БА и сенной лихорадкой, а также обратил внимание на влияние ингаляционных раздражителей, провоцирующих приступ астмы [62]. К началу XX в. был экспериментально подтвержден и задокументирован физиологический процесс бронхиального сужения из-за сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей (Броди и Диксон). Данная патогенетическая модель БА остается популярной до сегодняшнего дня [61].

Резко возросший интерес к нейрогенной теории патогенеза БА возник в связи с открытием влияния нервной системы на состояние дыхательных путей. Аfferентные нервы реагируют на стимуляции разных агентов, из-за чего активируются возбуждающие нейропептиды, способные вызвать бронхоспазм, вазодилатацию и секрецию слизи. Провокация БА возможна в результате дисбаланса возбуждающих и тормозных нейропептидов [55].

Предположение об аллергических механизмах БА обрело научную форму лишь в начале XX в. Аллергическая теория БА объяснялась клиническим и гистологическим сходством между астмой и аллергическими состояниями, например, частыми перекрывающимися друг друга проявлениями БА и аллергического ринита, анафилаксии. Справедливости ради, активная систематизация знаний по описанию реакции на антиген у ранее сенсибилизированных животных началась еще в 1839 г. [68]. Однако официально термин анафилаксии был введен в употребление лишь в 1902 г. [57–59].

IgE-зависимое высвобождение гистамина, лейкотриенов, простаглицлинов и цитокинов из тучных клеток и базофилов стали важным шагом в направлении установления роли клеточных медиаторов в патогенезе БА [57].

В начале 1980-х годов наибольшее развитие и поддержку получила воспалительная патогенетическая модель БА. В основе воспалительной теории БА лежало предположение о чрезмерном воспалении дыхательных путей, запускающим бронхоспазм [62, 71]. В качестве ключевого компонента патогенеза БА рассматривалось воспаление слизистой оболочки бронхов. Различие в моделях воспаления дыхательных путей проявлялось адаптивным иммунным ответом в виде воспалительных паттернов, классифицированных как Th1 и Th2 и отличающихся друг от друга по развитию CD4+ Т-клеток [56].

Одновременно предполагалось, что БА также может возникать под влиянием врожденных аномалий иммунной системы, при которых слизистые эпителиальные клетки способны производить воспалительные медиаторы и цитокины, направляемые в ткани дыхательных путей [72]. Признание роли врожденного иммунитета в развитии БА привело к попытке согласовать некоторые несоответствия с гипотезой о Th2.

Генетическая предрасположенность к БА описывалась на протяжении последних трех столетий. В последние годы активно велось изучение конкретных локусов хромосом, специфических для БА. Так, сегодня идентифицированы, по меньшей мере, 64 человеческих гена, связанных с БА. Однако лишь небольшая часть этих генов продемонстрировала положительные ассоциации в отдельных популяциях с еще меньшими изменениями в экспрессии белка у пациентов с БА [59].

У больных БА на основании биологических маркеров и характера воспаления был выделен ряд фенотипов: с преобладанием эозинофилов, нейтрофилов, смешанный, агранулоцитарный. Кроме того, было предложено выделение эндотипов БА, учитывающих специфичность, прогнозический исход, механизм действия, эффективность

лечения: аспиринчувствительная астма, аллергический бронхолегочный микоз, аллергическая астма взрослых, свистящее дыхание у детей дошкольного возраста с положительным индексом предсказания астмы, тяжелая гиперэозинофилия с ранним дебютом, астма лыжников [67]. Особое значение традиционно придавалось сенсibilизации к пыли, эпидерме и пыльце [28].

Теории патогенеза психических нарушений при бронхиальной астме

С большой степенью вероятности можно предполагать, что понимание механизмов развития психических нарушений при БА может прояснить причины возникновения непосредственно заболевания, позволит разработать принципы профилактики и терапевтической интервенции, реабилитации. В настоящее время к наиболее перспективным направлениям установления патогенеза психических нарушений при БА следует отнести нейрогенное воспаление с участием нейропептидов [10, 30, 33, 44], дисфункцию вегетативной нервной системы (ВНС) [11, 12, 24, 44], нарушения эмоциональной сферы [17, 41] и повреждение надсегментарных структур мозга [1, 37].

Роль перинатального поражения центральной нервной системы как причины вегетативной дисрегуляции при бронхиальной астме

В последние десятилетия отмечается снижение уровня здоровья детей в Российской Федерации. Ведущие специалисты связывают это со стремительным увеличением частоты пре- и перинатальной патологии ЦНС. Наиболее распространенная причина поражения головного мозга у плода и новорожденного – гипоксия, связанная с неблагоприятным течением беременности и родов. В условиях гипоксии происходят гемодинамические и метаболические нарушения, нарушающие энергообеспечение. В результате современная детская популяция отличается сниженной стрессоустойчивостью и компенсаторно-приспособительными возможностями [22, 31].

У 60–80% матерей детей, страдающих БА, наблюдаются осложнения беременности, сопровождающиеся гипоксией плода (гестозы, угроза преждевременных родов, острые инфекционные заболевания), которые относятся к безусловным патогенным факторам, приводящим к органическому поражению головного мозга на ранних этапах онтогенеза. Следствием перинатальных гипоксических поражений ЦНС является функциональная неустойчивость корково-подкорковых и спинальных структур мозга и их связей, регулирующих респираторный комплекс. У таких детей в перинатальном периоде возникает дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, влияющие на плод и мозг новорожденного. При недоношенности отмечается морфофункциональная незрелость мозговых структур, неспособных обеспечить адекватную автономную регуляцию кровообращения и дыхания у новорожденного. Перинатальное поражение ЦНС и недоношенность часто являются факторами слабого и несовершенного иммунного ответа новорожденного, что способствует возникновению инфекционных болезней перинатального периода, нарушающих нейрогенную регуляцию тонуса гладкой мускулатуры бронхов с повреждением мерцательного эпителия. Следствием этого является повышенная проницаемость слизистой оболочки для аллергенов, запуск механизмов сенсibilизации, резкая активация специфической и неспецифической гиперреактивности бронхов с развитием бронхоспазма [24, 25, 37].

Результатом перинатальных повреждений ЦНС являются неврологические нарушения первого года жизни, отсроченная манифестация церебральных нарушений в форме вегетативной дисрегуляции, проявлений гидроце-

фалии и синдрома эмоционально-волевых и поведенческих нарушений на фоне дефицита внимания, задержка речевого и сенсомоторного развития, гиперактивность, повышенная умственная утомляемость, связанные с ней истощаемость активного внимания, непоседливость, разбросанность, расторможенность, отсутствие самоконтроля, затруднение запоминания, отсутствие адаптационных возможностей в условиях внешнего дискомфорта, снижение критичности [27, 39, 46].

По мере взросления проявляются симптомы церебрально-астенического и астеновегетативного синдромов, поведенческие нарушения, трудности обучения, слабость самоконтроля, дошкольная и школьная дезадаптация [22, 31].

Отечественные исследователи считают, что наиболее чувствительными к гипоксии и механической травме являются стволовые структуры мозга, лимбическая система, диэнцефальная область [9, 33]. Формирующиеся микроструктурные изменения в указанных центрах приводят к нарушению вегетативной и гормональной регуляции, дизонтогенезу соматической и психической сфер [44, 52].

Подобные нарушения отмечаются при выраженной экстрагенитальной патологии, курении, употреблении лекарственных средств, тяжелых осложнениях беременности матери [28].

Многие исследователи отмечают значительную роль ВНС в развитии астмы у детей [7, 8, 13, 26, 32, 34, 45]. В норме вегетативные ядра ствола мозга регулируют бронхиальный тонус и его реактивность, в том числе посредством изменения чувствительности рецепторов респираторного тракта [33]. В условиях болезни (БА) характерно преобладание холинергического (парасимпатического) влияния [11, 24, 25]. Кроме того, имеются данные об уменьшении симпатической регуляции у пациентов с БА в покое, при этом в ответ на эмоциональный стресс большие астмой демонстрируют усиление парасимпатического контроля [27, 38, 44]. В условиях проведения дыхательной пробы наблюдается ослабление активности симпатического и/или повышение активности парасимпатического звена. Пробы с помощью провокации метахолином приводят к гиперреактивности дыхательных путей с повышением индекса парасимпатической модуляции [47].

Исследования вегетативной регуляции у подростков с БА в зависимости от состояния ее исходного тонуса продемонстрировала ряд особенностей. Так, при исходной симпатикотонии наблюдалась вегетативная реактивность со значительным усилением вагусного влияния с недостаточным включением симпатoadреналовой системы при нагрузке. При исходной ваготонии доминировала симпатикотоническая и гиперсимпатикотоническая регуляция при раннем возникновении бронхообструктивного синдрома с более тяжелым течением астматического приступа. У подростков с исходной симпатикотонией отмечалось изменение структуры и функции рецепторов мембран, формирование нестабильного метаболизма тучных клеток и нарушение в антиоксидантной системе организма [47].

Очевидно, что в результате гипоксических поражений ЦНС возникают диссоциативные нарушения в звеньях нейроиммуноэндокринного комплекса [2, 10, 11, 30, 33, 44]. В качестве медиаторов формирующихся патологических систем выступают регуляторные нейропептиды, которые являются связующим звеном между нервной и иммунной системами (имеют рецепторы в лимбической системе, гипоталамусе, секреторных клетках надпочечников и лимфоцитах) [13].

Особую роль при этом отводят миндалевидному комплексу (МК). Повреждения базолатеральных и центральных ядер МК приводят к дискоординации важнейших вегетативных центров мозга и нарушению нормаль-

ных реакций дыхательной системы в ответ на значимые изменения в окружающей среде [37]. Лимбическая система участвует в реализации эндокринного, вегетативного и поведенческого ответа на текущую ситуацию с учетом прошлого опыта. Благодаря МК осуществляется координация деятельности важнейших вегетативных центров мозга, обеспечивающих процессы висцеральной регуляции и формируются регулирующие импульсы, определяющие необходимый уровень активности симпатических и парасимпатических преганглионарных нейронов, а также мотонейронов дыхательной системы и сфинктерных областей [37].

У детей с более глубоким поражением ЦНС отмечается дисбаланс функциональной активности Т, В-клеточного звена иммунитета, системы фагоцитоза, уровня основных стресс-лимитирующих гормонов, что способствует более ранней манифестации БА и ее тяжелому течению [10, 27, 38].

У детей, страдающих БА, перенесших гипоксическое поражение ЦНС, уровень субстанции Р в крови, а также значения нейропептидного диагностического коэффициента значительно выше, чем у детей группы сравнения, что свидетельствует о более выраженном нейрогенном воспалении [74]. Самые высокие значения субстанции Р и нейропептидного диагностического коэффициента отмечаются у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [30]. Было высказано предположение, что БА и аллергические заболевания могут выступать факторами риска развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [41]. Дополнительными факторами называются – неполная семья, патологически типы воспитания, повышенный уровень стресса в семье, позднее начало лечения астмы [65].

Таким образом, нейроэндокринные сдвиги вследствие перинатального поражения головного мозга уже в детском возрасте обуславливают срыв вегетативной регуляции, приводя к дезадаптации и ухудшению течения БА [53].

Влияние стрессовых и иных психологических триггерных факторов с учетом личностных особенностей детей с бронхиальной астмой и их матерей

Многих исследователей объединяет позиция, согласно которой развитие и течение БА связано как с влиянием факторов наследственных (отягощенность наследственности БА), так и медико-социальных, социально-гигиенических и социально-психологических факторов (особенности семейных отношений, совладающее поведение детей со склонностью к психосоматическим расстройствам, соматизация психического напряжения и личностно-психологические особенности детей с БА и их матерей) [28].

Психологическое перенапряжение подкорковых вегетативных центров способно вызвать истощение адаптационных процессов, в результате чего повышается чувствительность к стрессовым факторам, астенизация с последующим переходом в предболезнь и непосредственно заболевание [1, 2, 11]. Гипотеза диатез-стрессовой модели формирования БА как психострессорного заболевания предполагает активное влияние неблагоприятных социопсихологических факторов (стресс) в случае имеющейся биологической предрасположенности или уязвимости организма [17, 38, 41]. Воздействие стрессора на фоне определенных физиологических особенностей и наследственной предрасположенности к БА ведет к формированию «витального страха» и развитию психосоматических заболеваний.

Примером психотравмирующих факторов могут являться остро развивающиеся внутрисемейные конфликты [6, 41]. В условиях пребывания ребенка вне родительского окружения, обусловленных конфликтами в семье, значи-

тельное количество симптомов редуцируется [16, 74]. Подтверждением данного положения является психотерапевтический подход на основе выработки толерантности к таким стрессовым ситуациям [41].

В ситуации реальной или виртуальной угрозы автоматически формируются неспецифические реакции с общим адаптационным синдромом. Навыки сознательного контроля над поведением осознанно или неосознанно блокируют эффекторные звенья эмоциональной реакции. Исследователи полагают, что в результате таких прерываний формируется застойное напряжение систем, которое по механизмам обратных связей поддерживает соответствующие процессы в подкорковых центрах регуляции. Замыкание порочных застойных кругов постепенно приводят к перестройке и регуляции внутримозговых систем, что сопровождается изменениями структуры органов и тканей, определяющих новые формы поведения с большей приверженностью социальным нормам, неуверенностью, зависимостью от чужого мнения. Резко снижается спонтанность поведения, появляется осторожность, скованность, бедность чувственных проявлений [17].

Другие теории объясняют наступающий позитивный эффект через опосредованный механизм торможения поведенческих компонентов эмоциональных реакций, эффекторными звеньями которых являются в первую очередь мышечная, дыхательная и вегетативная системы, посредством механизмов психологического контроля. Действительно, переживая неблагоприятную ситуацию внутри себя, не давая ей психологического выхода, человек обречен на застойное напряжение указанных систем с формированием условий для развития заболевания [1, 11, 17].

Особое внимание при оценке психологических факторов, способных оказать влияние на развитие БА, исследователи уделяют взаимоотношениям мать–дита. Так, признается значение стилю отношения матери к своей беременности и избираемому способу родовспоможения. Тревожный стиль матери повышает риск развития психосоциальных расстройств через формирование тревожного эмоционального фона у ребенка [29]. В результате нарушения отношений в диаде мать–дита происходит неправильное становление образа тела ребенка. Результаты исследования показали, что матери подростков, страдающих БА, имели отягощенный акушерский анамнез, тяжелое течение беременности и негативную динамику эмоционального состояния в течение первого года жизни ребенка, связанную с дисгармоничными отношениями с мужем – отцом ребенка [21].

Тревожность матери и в дальнейшем определяла особенности совладающего поведения и внутренней картины болезни (ВКБ). Выявленные особенности копинг-поведения и ВКБ у детей с БА указывают на наличие проблем адаптации в связи со значительной выраженностью личностного реагирования на болезнь с преобладанием интерпсихических вариантов реагирования, сенситивного типа отношения к болезни, повышением риска нарушения приверженности терапии (комплаенса). Психологическая защита характеризуется по сравнению с общей популяцией повышением напряженности механизма «отрицание» (проблемы). Копинг-поведение матерей в значительной степени совпадает со стратегиями совладания со стрессом детей с БА, что отражает роль личностно-психологических факторов риска психосоматических расстройств, в частности, копинг-поведения в развитии болезни [28].

Дети с БА по сравнению со сверстниками и даже детьми с сопутствующей соматической патологией отличались более низким качеством жизни по таким параметрам, как удовлетворенность, способность к физическим нагрузкам, социальное функционирование, психическое здоровье, влияние эмоционального состояния на ролевое функцио-

нирование. Достоверное пагубное влияние на уровень качества жизни оказывали личностные особенности детей-астматиков и психологические характеристики их матерей (ВКБ, копинг-поведение, эмоциональное состояние, уровень тревожности).

Лечебно-реабилитационные мероприятия у детей с БА должны включать формирование адаптивных стереотипов реагирования в условиях стресса, вызванного болезнью с формированием копинг-стратегий в виде проблемного анализа и сотрудничества, коррекцию интрапсихического реагирования на болезнь, профилактику нарушения комплаенса с помощью когнитивной и поведенческой психотерапии, а также снижения уровня тревожности путем личностно-ориентированной психотерапии. Выраженность тревоги обуславливает необходимость использования релаксационных методов.

Взаимосвязь личностно-психологических особенностей и психического состояния матерей и детей обуславливает целесообразность семейного консультирования и семейной психотерапии при ведении пациентов с БА [28].

Таким образом, появляется понятие «патогенного психосоматического фенотипа» как совокупность соматических признаков (внешних и внутренних), психологических, психосоциальных и ценностных (ноэтических) свойств личности, присущих ей механизмов психологической регуляции телесных функций, прямо связанных с такими психосоматическими феноменами как схема и образ тела [29].

Значение тревоги и депрессии при бронхиальной астме

БА традиционно относится к кругу психосоматических заболеваний, в патогенезе которых тревоге принадлежит одна из ведущих ролей [19, 20, 25]. Уже упоминалось значительное доминирующее тревожной симптоматики в сочетании с клинически выраженными проявлениями депрессивного спектра, ипохондрической фиксацией у матерей детей с БА [28].

Многие исследователи отмечают значительное повышение уровня тревоги и депрессии у больных БА. Своевременная диагностика и коррекция тревоги и депрессии с нейровегетативными нарушениями являются необходимыми условиями успешной комплексной терапии, направленной на улучшение качества жизни детей с БА. Несмотря на накопленный опыт в области изучения нейровегетативных изменений при БА психосоматические взаимоотношения остаются недостаточно исследованными. Мало изученной представляется характеристика изменений нейровегетативного статуса подростков с БА на фоне медикаментозной и немедикаментозной терапии [16, 42, 60, 69].

Эмоциональный профиль больных часто характеризуется повышенным уровнем нейротизма, ситуативной и личностной тревожности, депрессии и алекситимии, враждебности, обиды и подозрительности в сочетании с низко адаптивными механизмами психологических защит в виде регрессии и проекции, что в совокупности с вышеперечисленным формирует синдром психоэмоционального напряжения. Психологический статус этих пациентов, вне зависимости от фазы заболевания, близок к психологическому статусу пациентов с психическими расстройствами невротического уровня (тревожное или тревожно-депрессивное расстройства).

О повышении у больных БА когнитивных элементов тревоги свидетельствуют результаты анализа биоэлектрической активности мозга с асимметричным функциональным сдвигом в сторону относительно большей активности передних и задних отделов коры левого полушария по сравнению с правым [47]. Подобный стиль поведения авторы связывают с большей приверженностью социаль-

ным нормам, зависимостью от чужого мнения, неуверенностью в собственном мнении. Феноменологически это выражается меньшей спонтанностью поведения, осторожностью, скованностью, бедным проявлением чувств [17].

Больные БА имеют особенности интрапсихической переработки внутриличностных конфликтов и специфику вербального поведения (дефицит рефлексии). Неспособность личности вербально выразить свое эмоциональное состояние при высоком уровне тревожности формирует алекситимию. Возникновение алекситимии определяется реализацией высокой тревожности не в невротическую, а в психосоматическую симптоматику [43]. Предвосхищение хода событий и особенности поведения во фрустрирующих ситуациях (антиципационная несостоятельность) формирует соответствующий психосоматический профиль [35, 73].

Таким образом, патогенез БА как психосоматического заболевания связан с отсутствием психологической переработки эмоций на уровне коры головного мозга, прежде всего, расстройствами вегетативного компонента эмоционального реагирования вследствие нарушения двойственной функции гипоталамо-диэнцефальных структур, осуществляющих интеграцию вегетативно-гуморального регулирования и эмоционально-мотивационных аспектов поведения. В настоящее время возникновение психосоматической болезни в условиях неправильных межличностных отношений описывается как диатезная стрессовая модель, согласно которой неблагоприятные психологические и социально-психологические факторы (стресс) становятся болезнью при наличии физиологической предрасположенности или физиологической уязвимости организма. Мозговая организация при перинатальном поражении ЦНС у ребенка с БА на любую стрессовую ситуацию всегда определяет ответ в форме тревоги. В результате формируется порочный круг, когда последствия перинатального поражения ЦНС через усиление активности гипоталамо-диэнцефальных структур и коры мозга поддерживают высокий уровень тревожности, а дыхательные расстройства при БА вызывают гемодинамические и метаболические нарушения регуляции систем энергообеспечения мозга. В свою очередь, последнее обстоятельство влияет на поведение ребенка, вызывая формирование алекситимии и прогрессирование БА [58, 61, 73].

В отечественных исследованиях при комплексном лечении пациентов с БА и сопутствующими тревожными расстройствами была доказана эффективность анксиолитиков с вегетостабилизирующими свойствами (Грандаксин) [16].

Формирование сопутствующих пограничных психических расстройств при бронхиальной астме

При БА у детей с органической недостаточностью головного мозга вследствие влияния патогенных факторов на ранних этапах онтогенеза нередко возникают пограничные нервно-психические расстройства. Исследователи отмечают закономерность их эволюции.

Так, экзогенная форма на начальном этапе проявляется преобладанием истерических расстройств. Как правило, на последующем этапе формируются психозадаптационные состояния (психовегетативный вариант). Третий этап соответствует формированию различных вариантов невротического развития личности: истерический, дистимический и тревожно-фобический. При смешанной форме на первом этапе доминируют астенические и висцерально-вегетативные нарушения. На втором этапе – дистимический вариант психозадаптационного синдрома. Третий этап характеризуется становлением структурно завершенных пограничных нервно-психических расстройств, представленных астеническим, дистимическим, истерическим и тревожно-фобическим вариантами.

При эндогенной форме проявляются астено-цефалгические и астено-агриппические расстройства с тревожными и дисфорическими симптомами. На этапе структурирования аномального склада личности формируются астенические варианты психодезадаптации синдрома. Третий этап приводит к становлению астенического и дистимического вариантов развития личности [29, 46].

Заключение

Таким образом, психические нарушения у детей с БА относятся к психоорганическому кругу с явлениями психического дизонтогенеза и вторичными пограничными психическими расстройствами. Авторы объединяет позиция, согласно которой манифестация БА с персистирующим течением обусловлена перинатальным повреждением ЦНС с функциональными расстройствами субкортикальных отделов мозга, дисфункцией лимбических структур, функциональной недостаточностью диэнцефальных отделов мозга, нарушением межполушарного взаимодействия.

Попытка объяснить связь БА с последствиями ранних органических поражений ЦНС, нарушающих вегетативную регуляцию соматических функций с уточнением указанных механизмов, является ключевой в диагностике, профилактике и результативном лечении БА как в детском возрасте, у истоков заболевания, так и у взрослых.

Литература/References

1. Атлас Е.Е. Системный анализ минимальных дисфункций мозга и управляющие возможности кинезотерапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж, 2005. / Atlas E.E. Sistemnyj analiz minimalnyh disfunkcij mozga i upravlyayushie vozmozhnosti kinezoterapii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Voronezh, 2005. [in Russian]
2. Ахметгалева И.Р. Бронхиальная астма у детей г. Читы: распространенность и роль вегетативной дисрегуляции в ее формировании. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2006. / Abmetgaleeva I.R. Bronhialnaya astma u detej g. Chity: rasprostranennost i rol vegetativnoj dizregulyacii v ee formirovani. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Chita, 2006. [in Russian]
3. Ахутина Т.В., Инишаква О.Б. Нейропсихологическая диагностика, обследование письма и чтения младших школьников. М.: В.Секачев, 2008. / Abutina T.V., Inisakova O.B. Neiropsichologicheskaya diagnostika, obsledovanie pisma i chteniya mladshih sbkolnikov. M.: V.Sekachev, 2008. [in Russian]
4. Ахутина Т.В. Нейропсихология индивидуальных различий детей как основа использования нейропсихологических методов в школе. В кн.: I Международная конференция памяти А.Р.Лурия. Сборник докладов под ред. Е.Д.Хомской, Т.В.Ахутиной. М., 1998; с. 201–8. / Abutina T.V. Neiropsichologiya individualnyh razlichij detej kak osnova ispolzovaniya neiropsichologicheskib metodov v sbkole. V kn.: I Mezhduнародnaya konferenciya pamyati A.R.Luriya. Sbornik dokladov pod red. E.D.Homskoj, T.V.Abutinoy. M., 1998; s. 201–8. [in Russian]
5. Ахутина Т.В., Меликян З.А. Нейропсихологическое тестирование: обзор современных тенденций (К 110-летию со дня рождения А.Р.Лурия). Клин. и специальная психология. 2012; 2. URL: <http://psy-journals.ru/psyclin/2012/n2/52599.shtml> / Abutina T.V., Melikyan Z.A. Neiropsichologicheskoe testirovanie: obzor sovremennyh tendencij (K 110-letiyu so dnya rozbdeniya A.R.Luriya). Klin. i specialnaya psibologiya. 2012; 2. URL: <http://psyjournals.ru/psyclin/2012/n2/52599.shtml> [in Russian]
6. Байкова Е.С. Пограничные нервно-психические расстройства у больных бронхиальной астмой (клиника, динамика, превенция). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2005. / Bajkova E.S. Pogranichnye nervno-psibicheskie rasstrojstva u bolnyh bronhialnoj astmoj (klinika, dinamika, prevenciya). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tomsk, 2005. [in Russian]
7. Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей. Под ред. М.Я.Студеникина, И.И.Балаболкина. М.: Медицина, 1998. / Balabolkin I.I. Allergicheskie bolezni u detej. Pod red. M.Ya.Studenikina, I.I.Balabolkina. M.: Medicina, 1998. [in Russian]
8. Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Гончарова Н.В. и др. Клинико-функциональные критерии тяжести бронхиальной астмы у детей и эффективность базисной терапии. Педиатрия. 2001; 5: 4–9. / Balabolkin I.I., Lukina O.F., Goncharova N.V. i dr. Kliniko-funkcionalnye kriterii tyazhesti bronhialnoj astmy u detej i effektivnost bazisnoj terapii. Pediatrics. 2001; 5: 4–9. [in Russian]
9. Бозовин Л.В. Взаимосвязь психологических и клинико-функциональных особенностей холодной гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 2007. / Bogovin L.V. Vzaimosyaz psibologicheskib i kliniko-funkcionalnyh osobennostej bolodovoj giperreaktivnosti dybatehnyh putej u bolnyh bronhialnoj astmoj. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Blagovesbensk, 2007. [in Russian]
10. Васильева И.А. Влияние неблагоприятных ante- и постнатальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. / Vasileva I.A. Vliyanie neblagopriyatnyh ante- i postnatalnyh faktorov na formirovanie i techenie bronhialnoj astmy u detej doskolnolnoy vozrastu. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2005. [in Russian]
11. Гамбердова Р.У. Динамика клинико-инструментальных показателей и прогнозирование терапевтического ответа при комбинированной терапии вегетативной дисфункции у детей и подростков. Саратов, 2007. / Gamberdova R.U. Dinamika kliniko-instrumentalnyh pokazatelej i prognozirovanie terapevicheskogo otveta pri kombinirovannoj terapii vegetativnoj disfunkcii u detej i podrostkov. Saratov, 2007. [in Russian]
12. Гамбердова Р.У. Динамика клинико-инструментальных показателей и прогнозирование терапевтического ответа при комбинированной терапии вегетативной дисфункции у детей и подростков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2007. / Gamberdova R.U. Dinamika kliniko-instrumentalnyh pokazatelej i prognozirovanie terapevicheskogo otveta pri kombinirovannoj terapii vegetativnoj disfunkcii u detej i podrostkov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 2007. [in Russian]
13. Геппе Н.А., Дайрова Р.А., Урбах В.А. Немедикаментозная реабилитация при бронхиальной астме у детей. Педиатрия. 1994; 1: 73–8. / Geppe N.A., Dairova R.A., Urbab V.A. Nemedikamentoznaya reabilitaciya pri bronhialnoj astme u detej. Pediatrics. 1994; 1: 73–8. [in Russian]
14. Глоzman Ж.М. Количественная оценка данных нейропсихологического обследования. М.: Центр лечебной педагогики, 1999. / Glozman Zh.M. Kolichestvennaya ocenka dannyh neiropsichologicheskogo obsledovaniya. M.: Centr lechebnoj pedagogiki, 1999. [in Russian]
15. Глоzman Ж.М. Нейропсихология детского возраста. М.: Академия, 2009. / Glozman Zh.M. Neiropsichologiya detskogo vozrastu. M.: Akademiya, 2009. [in Russian]
16. Гольдин Б.Г., Савицкая И.В. Грандаксин в лечении тревожных расстройств у больных бронхиальной астмой. Журн. невропатологии и психиатрии. 2003; 85 (1): 32–5. / Goldin B.G., Savickaya I.V. Grandaksin v lechenii trevozhnyh rasstrojstv u bolnyh bronhialnoj astmoj. Zhurn. nevropatologii i psibiatrii. 2003; 85 (1): 32–5. [in Russian]
17. Горская Е.А. Психологические особенности детей и подростков, больных бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб., 2005. / Gorskaya E.A. Psibologicheskie osobennosti detej i podrostkov, bolnyh bronhialnoj astmoj. Avtoref. dis. ... kand. psibol. nauk. SPb., 2005. [in Russian]
18. Гуревич К.М. Проблемы современной психологической диагностики. В кн.: Психологическая диагностика. Проблемы и исследования. Под ред. К.М.Гуревича. М.: Педагогика, 1981. / Gurevich K.M. Problemy sovremennoj psibologicheskoy diagnostiki. V kn.: Psibologicheskaya diagnostika. Problemy i issledovaniya. Pod red. K.M.Gurevicha. M.: Pedagogika, 1981. [in Russian]
19. Жбанкова Н.Ю. Психовегетативный синдром у детей с бронхиальной астмой. Н.Ю.Жбанкова. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. / Zbbankova N.Yu. Psibovegetativnyj sindrom u detej s bronhialnoj astmoj. N.Yu.Zbbankova. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1989. [in Russian]
20. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей: руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000. / Isaev D.N. Psibosomaticheskie rasstrojstva u detej: rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: Piter, 2000. [in Russian]

21. Залеская О.В. Особенности образа тела у подростков с психосоматической патологией на примере бронхиальной астмы. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2007. / Zaleskaya O.V. Osobennosti obraza tela u podrostkov s psibosomaticeskoy patologiej na primere bronbialnoj astmy. Avtoref. dis. ... kand. psibol. nauk. M., 2007. [in Russian]
22. Заболотских Т.В. Система активного выявления хронической бронхалегочной патологии у детей и лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом социально-медицинских и психологических факторов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2004. / Zabolotskib T.V. Sistema aktivnogo vyavleniya bronicheskoj bronbole-gocnoj patologii u detej i lecebno-reabilitacionnyh meroprjatyj s ucetom socialno-medjicinskib i psibologiceskib faktorov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Voronezb, 2004. [in Russian]
23. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Таганрог: ТРТУ, 1996. / Zenkov L.R. Kliničeskaja elektroencefalografija (s elementami epileptologii). Taganrog: TRTU, 1996. [in Russian]
24. Егорова И.А. Соматические дисфункции у детей раннего возраста (диагностика и восстановительное лечение). Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2008. / Egorova I.A. Somaticeskije disfunkcii u detej rannego vozrasta (diagnostika i vosstanovitelnoe lechenie). Dis. ... kand. med. nauk. SPb, 2008. [in Russian]
25. Иванова О.Е. Психосоматические и психопатологические аспекты бронхиальной астмы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. / Ivanova O.E. Psibosomaticeskije i psibopatologiceskie aspekty bronbialnoj astmy. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1998. [in Russian]
26. Ильин М.П., Крякунов К.И., Минеев В.Н. Синдромная диагностика внутренних болезней. Ч. 1. Т. 3. Под ред. Г.Б.Федосеева. СПб, 1996. / Ilin M.P., Kryakunov K.I., Mineev V.N. Sindromnaja diagnostika vnutrennih boleznjej. Ch. 1. T. 3. Pod red. G.B.Fedoseeva. SPb, 1996. [in Russian]
27. Израэлян Ю.А. Особенности формирования и клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста с перинатальным повреждением нервной системы. Дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2005. / Israelyan Ju.A. Osobennosti formirovaniya i kliničeskogo tečeniya bronhoobstruktivnogo sindroma u detej rannego vozrasta s perinatalnym povrezhdeniem nervnoj sistemy. Dis. ... kand. med. nauk. Nizbnij Novgorod, 2005. [in Russian]
28. Кохан Е.Д. Бронхиальная астма у детей. Психическое состояние детей и их матерей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2008. / Koban E.D. Bronbialnaja astma u detej. Psibichesкое sostojanie detej i ib materej. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb, 2008. [in Russian]
29. Кравцова Н.А. Психологическое содержание организационных форм и методов оказания помощи детям и подросткам с психосоматическими расстройствами. Дис. ... д-ра психол. наук. Томск, 2009. / Kravcova N.A. Psibologicesкое soderzbanie organizacionnyh form i metodov okazaniya pomosbi detyam i podrostkam s psibosomaticeskimi rasstrojstvami. Dis. ... d-ra psibol. nauk. Tomsk, 2009. [in Russian]
30. Кривоносова Г.М., Легонькова Т.И., Косенкова Т.В. Особенности нейропептидного статуса детей с бронхиальной астмой и последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. Соврем. проблемы науки и образования. 2015; 4: 291–7. / Krivonosova G.M., Legonkova T.I., Kosenkova T.V. Osobennosti nejropeptidnogo statusa detej s bronbialnoj astmoj i posledstvijami perinatalnogo porazheniya centralnoj nervnoj sistemy. Sovrem. problemy nauki i obrazovanija. 2015; 4: 291–7. [in Russian]
31. Кулаков С.А. Основы психосоматики. СПб: Речь, 2005. / Kulakov S.A. Osnovu psibosomatiki. SPb: Rech, 2005. [in Russian]
32. Кутин В.А. Диагностика и лечение неврологических нарушений у детей, страдающих бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1990. / Kutin V.A. Diagnostika i lechenie nevrologiceskib narushenij u detej, stradayusib bronbialnoj astmoj: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo, 1990. [in Russian]
33. Лев Н.С. Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2000; 2: 19–22. / Lev N.S. Nejropeptidy i drugie nejrogumoralnye reguljatory v patogeneze bronbialnoj astmy u detej. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2000; 2: 19–22. [in Russian]
34. Ловицкий С.В., Марченко В.Н., Лотоцкий А.Ю. Роль изменений нервной системы в патогенезе обструкции бронхов у больных бронхиальной астмой. В кн.: Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агентство, 1996; с. 78–83. / Lovickij S.V., Marchenko V.N., Lotockij A.Yu. Rol izmenenij nervnoj sistemy v patogeneze obstrukcii bronbov u bolnyh bronbialnoj astmoj. V kn.: Bronbialnaja astma. SPb: Med. inform. agentstvo, 1996; s. 78–83. [in Russian]
35. Лурья А.Р. К проблеме психологически ориентированной физиологии. В кн.: Проблемы нейропсихологии. М.: Наука, 1977; с. 9–28. / Luriya A.R. K probleme psibologiceski orientirovannoj fiziologii. V kn.: Problemy nejropsibologii. M.: Nauka, 1977; s. 9–28. [in Russian]
36. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Академия, 2003. / Luriya A.R. Osnovu nejropsibologii. M.: Akademiya, 2003. [in Russian]
37. Любашина О.А. Миндалевидный комплекс мозга в системе центральной регуляции висцеральных функций. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб, 2007. / Lyubashina O.A. Mindalevidnyj kompleks mozga v sisteme centralnoj reguljaccii visceralnyh funkcij. Avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. SPb, 2007. [in Russian]
38. Маринич В.В., Елисеева И.Н. Нейропсихологические механизмы формирования бронхиальной астмы у детей с последствиями перинатального повреждения центральной нервной системы. Тихоокеанский мед. журн. 2011; 2: 69–73. / Marinch V.V., Eliseeva I.N. Nejropsibologiceskie mehanizmy formirovaniya bronbialnoj astmy u detej s posledstvijami perinatalnogo povrezhdeniya centralnoj nervnoj sistemy. Tibookeanskij med. zburn. 2011; 2: 69–73. [in Russian]
39. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей раннего возраста. В кн.: Бронхиальная астма у детей. Под ред. С.Ю.Каганова. М.: Медицина, 1999; с. 199–211. / Mizernickij Yu.L. Bronbialnaja astma u detej rannego vozrasta. V kn.: Bronbialnaja astma u detej. Pod red. S.Yu.Kaganova. M.: Medicina, 1999; s. 199–211. [in Russian]
40. Микадзе Ю.В. Нейропсихология детского возраста. СПб: Питер, 2013. / Mikadze Yu.V. Nejropsibologija detskogo vozrasta. SPb: Piter, 2013. [in Russian]
41. Новикова И.А. Психофизиологические аспекты формирования психосоматических заболеваний. Дис. ... д-ра мед. наук. Архангельск, 2005. / Novikova I.A. Psibofiziologiceskie aspekty formirovaniya psibosomaticeskib zabolevanij. Dis. ... d-ra med. nauk. Arhangel'sk, 2005. [in Russian]
42. Палеев Н.Р., Краснов В.Н., Подрезова Л.А. Диагностика и лечение психопатологических расстройств у больных с бронхиальной астмой. Клиническая медицина. 1997; 9: 16–9. / Paleev N.R., Krasnov V.N., Podrezova L.A. Diagnostika i lechenie psibopatologiceskib rasstrojstv u bolnyh s bronbialnoj astmoj. Klin. medicina. 1997; 9: 16–9. [in Russian]
43. Проворотов В.М., Крутько В.Н., Будневский А.В. Особенности психологического статуса больных бронхиальной астмой с алекситимией. Пульмонология. 2000; 3: 30–5. / Provorotov V.M., Krutko V.N., Budnevskij A.V. Osobennosti psibologiceskogo statusa bolnyh bronbialnoj astmoj s aleksitimiej. Pulmonologija. 2000; 3: 30–5. [in Russian]
44. Резник И.Б., Святкина О.Б., Чернова О.И. и др. Механизмы развития бронхиальной астмы у детей. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Под ред. Ю.Л.Мизерницкого. М., 1997. URL: <http://www.komkon.org/napoleon/consensus/4.htm> / Reznik I.B., Svyatkina O.B., Chernova O.I. i dr. Mehanizmy razvitiya bronbialnoj astmy u detej. Nacionalnaya programma "Bronbialnaja astma u detej. Strategija lecheniya i profilaktika". Pod red. Yu.L.Mizernickogo. M., 1997. URL: <http://www.komkon.org/napoleon/consensus/4.htm> [in Russian]
45. Семенович А.В. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте. М.: Академия, 2002. / Semenovich A.V. Nejropsibologiceskaja diagnostika i korrekciya v detskom vozraste. M.: Akademiya, 2002. [in Russian]
46. Смоленов И.В., Мацукова Н.Г. Первичная профилактика бронхиальной астмы. Consilium Medicum. 2001; 3 (9): 17–21. / Smolenov I.V., Masbukova N.G. Pervichnaja profilaktika bronbialnoj astmy. Consilium Medicum. 2001; 3 (9): 17–21. [in Russian]
47. Труфакин С.В., Валева Р.Г., Афтанас Л.И. и др. Особенности механизмов вегетативной регуляции при психосоматических заболеваниях: бронхиальная астма и ревматоидный артрит. Бюллетень СО РАМН. 2005; 4: 53–8. / Trufakin S.V., Valeev R.G., Aftanas L.I. i dr. Osobennosti mehanizmov vegetativnoj reguljaccii pri psibosomaticeskib zabolevanijab: bronbialnaja astma i revmatoidnyj artrit. Byulleten SO RAMN. 2005; 4: 53–8. [in Russian]

48. Хомская ЕД. Нейропсихология. Изд. 4-е. СПб.: Питер, 2005. / *Homskaya E.D. Neiropsibologiya. Izd. 4-e. SPb.: Piter, 2005. [in Russian]*
49. Цветкова Л.С. Введение в нейропсихологию и восстановительное обучение. М.: Московский психолого-социальный институт, 2000. / *Cvetkova L.S. Vvedenie v neiropsibologiyu i vosstanovitelnoe obuchenie. M.: Moskovskij psibologo-socialnyj institut, 2000. [in Russian]*
50. Цветкова Л.С., Цветков А.В. Проблема синдрома в нейропсихологии детского возраста. *Вопр. психологии.* 2009; 2: 164–70. / *Cvetkova L.S., Cvetkov A.V. Problema sindroma v neiropsibologii detskogo vozrasta. Vopr. psibologii.* 2009; 2: 164–70. [in Russian]
51. Цветкова Л.С., Цветков А.В. Проблема фактора в нейропсихологии детского возраста. *Вопр. психологии.* 2008; 6: 57–65. / *Cvetkova L.S., Cvetkov A.V. Problema faktora v neiropsibologii detskogo vozrasta. Vopr. psibologii.* 2008; 6: 57–65. [in Russian]
52. Чупак Э.Л. Вегетативно-психологические особенности подростков с бронхиальной астмой. Дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2004. / *Chupak E.L. Vegetativno-psibologicheskie osobennosti podrostkov s bronhialnoj astmoj. Dis. ... kand. med. nauk. Vladivostok, 2004. [in Russian]*
53. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином, 2000. / *Chuchalin A.G. Hronicheskie obstruktivnye bolezni legkih. M.: Binom, 2000. [in Russian]*
54. Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17 (2): 99–103.
55. Busse W, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344: 350–62.
56. Casale TB, Varaniuk JN. Functional activity of lower airway nerves. In: WW Busse, ST Holgate, ed. *Asthma and rhinitis.* Cambridge, MA: Blackwell Science, 2000; p. 866–90.
57. Castro M, Bloch SR, Jenkerson MV et al. Asthma exacerbations after glucocorticoid withdrawal reflects T cell recruitment to the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 842–9.
58. Emanuel MB. Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries. *Clin Exp Allergy* 1999; 4 (Suppl. 3): 1–11.
59. Grayson MH, Holtzman MJ. *Asthma.* ACP Medicine, NY: WebMD Publishing, 2005.
60. Haida M, Ito K, Miyamoto T. Psychological profiles of patients with bronchial asthma. First report: analysis according to the difference in severity of asthma. *Aerugi* 1995; 44 (1): 16–25.
61. Holtzman MJ, Kim EY, Morton JD, Totowa NJ. Genetic and genomic approaches to complex lung diseases using mouse models. *Computational genetics and genomics: tools for understanding disease.* Ed. G Peltz, Humana Press Inc, 2005.
62. Jartti T. Asthma, asthma medication and autonomic nervous system dysfunction. *Clin Physiol* 2001; 21 (2): 260–9.
63. Katon W, Lozano P, Russo J et al. The Prevalence of DSM-IV Anxiety and Depressive Disorders in Youth with Asthma Compared with Controls. *J Adolescent Health* 2007; 41 (5): 455–63.
64. Korkman M, Lahti-Nuutila P, Laasonen M et al. Neurocognitive development in 5- to 16-year-old North American children: A cross-sectional study. *Child Neuropsychology* 2013; 19 (5): 516–39.
65. Kwon HJ, Lee M, Ha M et al. The associations between ADHD and asthma in Korean children. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 70–7.
66. Lange P. Prognosis of adult asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 350–2.
67. Lötvall J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (2): 355–60.
68. Magendie F. *Lectures on blood and on the changes which it undergoes during disease.* Philadelphia, Harrington, Barrington, and Haswell, 1839.
69. Mary DA, Klimmert MD, McQuaid EL et al. Multimethod Assessment of Behavioral and Emotional Adjustment in Children With Asthma. *J Pediatr Psychol* 2000; 25 (1): 35–46.
70. Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ et al. Global, regional and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; 386 (1009): 2145–91.
71. Network GA. Global asthma report 2014; p. 17–20.
72. Panettieri RA Jr. Airway smooth muscle: immunomodulatory cells. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 381–6.
73. Population total. *The World Bank Group*, 2016.
74. Schmidt SM, Balike EH, Nuske F et al. Effect of ambulatory sports therapy on bronchial asthma in children. *Pneumologie* 1997; 51 (8): 835–41.
75. Walter MJ, Holtzman MJ. A centennial history of research on asthma pathogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32 (6): 483–9.
76. Weiner P, Magadle R, Waizman J et al. Characteristics of asthma in the elderly. *Eur Respir J* 1998; 12: 564–8.

Сведения об авторах

Ретюнский Константин Юрьевич – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: retunsk@mail.ru

Петренко Тимур Сергеевич – канд. мед. наук, доц. ФГБОУ ВО УГМУ, ФГБОУ ВО УрФУ

Гурьева А.К. – аспирант ФГБОУ ВО УрФУ

Виктор Михайлович Морозов: жизнь в науке (к 110-летнему юбилею со дня рождения)

С.А.Овсянников✉

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

✉alexis.mos@mail.ru

Виктор Михайлович Морозов – выдающийся русский психиатр, классик отечественной психиатрии, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор.

Ключевые слова: история психиатрии, юбилей, Виктор Морозов.

Для цитирования: Овсянников С.А. Виктор Михайлович Морозов: жизнь в науке (к 110-летнему юбилею со дня рождения). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (5): 52–54.

Viktor Mikhailovich Morozov: life in science (to the 110th anniversary of his birth)

S.A.Ovsyannikov✉

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

✉alexis.mos@mail.ru

Abstract

Viktor Mikhailovich Morozov is an outstanding Russian psychiatrist, a classic of Russian psychiatry, corresponding member of the Russian academy of sciences, doctor of medical sciences, professor.

Key words: history of psychiatry, birthday anniversary, Victor Morozov.

For citation: Ovsyannikov S.A. Viktor Mikhailovich Morozov: life in science (to the 110th anniversary of his birth). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (5): 52–54.

Виктор Михайлович Морозов – выдающийся русский психиатр, классик отечественной психиатрии, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор.

Он родился 29 октября 1907 г. в Воронеже в семье медика. Его отец, Михаил Акимович Морозов, академик-вирусолог, имеющий мировую известность как исследователь оспы и ее ранней диагностики, безусловно, не мог не оказать влияния на формирование интереса своего сына к медицине и науке.

Виктор Михайлович Морозов после окончания медицинского факультета МГУ поступил в аспирантуру на кафедру психиатрии к Петру Борисовичу Ганнушкину, учеником и последователем которого оставался на протяжении всей своей жизни. На этой кафедре формировались его научные взгляды на природу и особенности клиники различных психических заболеваний.

Уже во время учебы в аспирантуре Виктор Михайлович проявил страстное увлечение психиатрией, диагностикой психических заболеваний, чему способствовали первые его шаги в науке, а также то, что он по желанию П.Б.Ганнушкина выполнял очень сложную работу его лекционно-ассистента. Одновременно В.М.Морозов плодотворно изучал иностранные языки и овладел практически всеми из тех (более 10 языков), которые помогли ему изучать классику психиатрии, используя подлинники (работы Э.Крепелина, Э.Блейлера, В.Майер-Гросса, Ф.Пинеля, Ж.Эскироля, А.Клода, А.Эя, а затем и других, уже современных ему зарубежных психиатров). Однако более всего он знал и любил русскую классическую психиатрию (К.В.Лебедев, И.П.Мержеевский, И.Е.Дядьковский, В.Х.Кандинский, С.С.Корсаков, В.М.Бехтерев и др.).

Исключительный интерес Виктор Михайлович проявлял к изучению клинической психиатрии, конкретным случаям течения различных психозов, к анализу сложной психопатологической картины у отдельных больных, в особенности когда требовалась дифференциальная диагностика и установление точного диагноза.

Приступив к научной работе после окончания аспирантуры, В.М.Морозов защитил вначале кандидатскую, а впоследствии докторскую диссертации, стал профессором психиатрии Центрального института усовершенствования врачей, заведующим кафедрой психиатрии. Преподавательской деятельности посвятил всю свою жизнь. В 1967 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН.

Педагогическая и научная работа, которая сделала В.М.Морозова известным не только в узких научных кругах, но и среди практических врачей-психиатров по всей стране, выдвинула его в число ведущих специалистов по психиатрии. О нем даже слагались легенды как о человеке, обладавшем исключительными энциклопедическими знаниями в психиатрии и смежных с ней науках (истории, философии, этике, социологии, лингвистике и др.). В связи с этим даже в самых отдаленных районах у многих врачей возникло стремление попасть на учебу для усовершенствования именно к Виктору Михайловичу Морозову, и ни к кому другому.

Поражает масштаб тех проблем, которые изучал и тематику которых раскрывал в своих глубоких по содержанию научных работах и лекциях В.М.Морозов. Это и теоретические проблемы клинической психиатрии, и вопросы общей психопатологии, клиники психических заболеваний, и неизученные ранее вопросы истории психиатрии, и проблемы эпистемологии психиатрии, которые именно Виктором Михайловичем впервые в нашей стране были обозначены и намечены к дальнейшей разработке. Каждая работа Виктора Михайловича, пусть небольшая по объему, изумляла и продолжает изумлять новизной позиции, четкой ясностью изложения, убедительной достоверностью материала с опорой на факты и данные редких источников. В настоящее время, уже как бы издав себя, его работы поражают еще больше, заставляя задумываться над вечными вопросами психиатрии, по-новому воспринимать их, позволяют глубже понять то, что открыл Виктор Михайлович.

В известной монографии о современных направлениях в зарубежной психиатрии, изданной в 1961 г. и являющейся

ся в настоящее время раритетом, Виктор Михайлович Морозов основательно и доказательно установил важность клинико-нозологического направления для практической психиатрии. Он опирался на классические работы психиатров-предшественников, таких как Ф.Пинель, Ж.Эскироль, В.Гризингер, Ж.Фальре и др. Именно клинико-психопатологический принцип динамического изучения психических симптомокомплексов (и это специально подчеркивает Виктор Михайлович) позволил французскому психиатру А.Бейлю выделить прогрессивный паралич в качестве самостоятельного заболевания. Это явилось отправным пунктом для поиска других болезней, имеющих специфические клинику и течение. Доказательством послужило выделение впоследствии К.Кальбаумом еще одной болезненной единицы – кататонии (1874 г.), а затем уже его учеником Э.Геккером – гебефрениии. В завершение этого появления фундаментальных работ Э.Крепелина привело к выделению таких заболеваний, как раннее слабоумие и маниакально-депрессивный психоз.

Точному объективному изучению европейскими исследователями самостоятельных психических заболеваний В.М.Морозов противопоставляет и подвергает обоснованной критике стремление лидера американской психиатрии того времени, основателя психобиологического направления Адольфа Майера ввести вместо термина «поведение» (психическое поведение) свой новый термин «эргазия» [1]. А.Майер вместо учения о болезнях, основанного на этиологическом принципе нозологии, выдвигал учение о реакциях – эргазииологию, вместо психозов он говорил о реакциях личности, вместо этиологии выдвигал учение об условиях возникновения эргазий. К сожалению, попытки американских психиатров трансформировать психиатрию на свой лад продолжаются и по сию пору. Пример тому – исключение из современной систематики психозов понятия «болезнь» и замена его понятием «расстройство». Это вносит неопределенность в диагностику конкретных клинических форм. Более того, в настоящее время такие лидеры, как В.Карпенгер, Ван Ос и другие, заявляют, что, например, такой болезни, как шизофрения, не существует, а имеется синдром «дисрегуляторной выпуклости». Таким образом, работа Виктора Михайловича Морозова, изданная в 1961 г., не потеряла своей актуальности в 2017 г.

В своих научных изысканиях В.М.Морозов особое значение придавал проблемным вопросам пограничной психиатрии, которые были подняты его учителем П.Б.Ганнушкиным. Наиболее значимой являлась концепция «нажитой психической инвалидности» [2]. В ней специально анализировались случаи особых психических перегрузок (сверхстрессогенных состояний), приводящих к нарушению в системе сосудистого снабжения головного мозга и постепенному преждевременному нарастанию признаков органического снижения личности в целом. Собственные наблюдения В.М.Морозова, проведенные им во время нахождения в особо тяжелых условиях немецкого концлагеря, позволили ему подтвердить справедливость выводов П.Б.Ганнушкина. Виктор Михайлович показал развитие клинических симптомов, аналогичных тем, что были описаны учителем, и сделал вывод: воздействие чрезвычайных факторов психологического давления в дальнейшем приводит к выраженной астении, приступам параксизмальной эмоциональной экмнезии. На фоне этих симптомов происходит подлинное оживление прежних переживаний лагерной жизни (сцены допросов, экзекуций и др.). Возникает депрессия с углублением астении, мучительным чувством неполноценности, происходит преждевременное постарение («прогерия»). Подобные случаи В.М.Морозов неоднократно предлагал обозначить термином «болезнь Ганнушкина». Последний раз с этим предложением Виктор Михайлович выступал на Ганнушкинских чтениях

ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР

НАЧАЛО НОВОЙ ЖИЗНИ БЕЗ БОЛИ



Капсулы 75 мг
№14 и №56



Капсулы 150 мг
№14 и №56



Капсулы 300 мг
№14 и №56

- Достоверно уменьшает боль со 2 дня терапии^{1,2}
- Показан при всех типах нейропатической боли³
- ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР – рациональный выбор при длительном лечении⁴

1. Stacey B.R. et al. J Pain Medicine, 2008;9(11):1006-1017

2. Sharma U. et al. AmJTher.,2010;17(6):577-85

3. Инструкция по медицинскому применению Прегабалина-Рихтер
http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_55789.htm

4. На основе анализа цен МНН прегабалин списка ЖНВЛС. www.ros-med.info

в Московском НИИ психиатрии Минздрава РСФСР 16 марта 1989 г. К сожалению, то, что справедливо и доказательно представлял В.М.Морозов по этому вопросу, не получило должного решения. В результате этот вид патологии – гораздо позже П.Б.Ганнушкина и В.М.Морозова – был утвержден как «открытие» американских психиатров и введен в психиатрическую номенклатуру под аббревиатурой ПТСР (посттравматическое стрессовое расстройство).

Все работы Виктора Михайловича были отмечены печатью яркой оригинальности, четкости и достоверности, что сближает их по качеству научной глубины с трудами Ф.Пинеля, Э.Крепелина и других гигантов психиатрии. Достаточно назвать его блестящее эссе о сверхценных идеях, о формулировке эпилептического слабоумия как «вязкоапатического», о бреде воображения, о взаимных связях бредовых симптомокомплексов с синдромом С.С.Корсакова.

Большинство психиатров особо ценят работу В.М.Морозова (с Ю.К.Тарасовым) «О некоторых типах спонтанных ремиссий при шизофрении». Она является актуальной и в наши дни, так как авторы описывают клинические особенности таких видов ремиссий, которые наблюдаются и в современной клинической практике. Сюда относятся: гиперстенический тип ремиссии с односторонней активностью, ригидностью и бедностью аффекта; астенический тип ремиссии, противоположный предыдущему, с преобладанием хрупкости, впечатлительности, жалобами на утомляемость, головные боли и постоянное утомление; параноидный тип ремиссии в сочетании с вялодепрессивными и астеническими компонентами; ипохондрический тип ремиссии, наблюдающийся только при ипохондрической форме шизофрении. Эти ремиссии могут быть длительными и стойкими с сохранением трудоспособности. Общим для всех этих типов является «бедный аутизм».

Нельзя обойти вниманием такой пласт научного творчества В.М.Морозова, как история и эпистемология психиатрии. Если А.Дюма, по образному выражению Дж.Голсуорси, «как бешеный носился по дорогам истории, устилая ее трупами историков», то Виктор Михайлович Морозов очень скрупулезно, детально, точно выбирал такие пути в изучении истории психиатрии, которые затрагивали не только кардинальные, достаточно известные направления. Он с большой тщательностью анализировал менее известные, но не менее важные факты, мало или вовсе не изученные у нас вопросы, что позволило создать более полную и точную картину исторического развития психиатрии. Основным тезисом научного поиска В.М.Морозова в этом направлении был старый латинский принцип «ad fontes» («от источника»). Именно такой принцип опоры на истинное, точное знание фактически отражал суть эпистемологии (точного знания).

С опорой на эпистемологию были написаны работы о Жане Франсуа Фернеле как ученом и враче эпохи Возрождения [3], истоках классификаций и нозологической систематики психиатрии XVIII в., Карле Линнее и его систематике психозов [4], П.Б.Ганнушкине как основателе учения о пограничной психиатрии [5] и др.

Среди этих исследований специально можно выделить обстоятельную работу В.М.Морозова о Жане Франсуа Фернеле, который, как выяснилось при анализе его книги «Всеобщая медицина» (1554 г.), впервые дал систематику психозов, выделив три основных класса:

1. Психозы, протекающие с лихорадкой.
2. Психозы, развивающиеся без лихорадочных проявлений.
3. Состояния слабоумия.

Эта находка имеет особую важность в связи с тем, что практически во всех руководствах по психиатрии, вышедших позже Ж.Ф.Фернеля, утверждалось, что первая систематика психозов была составлена Ф.Платером в 1625 г.

Наконец, нельзя не отметить уникальную работу В.М.Морозова «Об эпистемологии (точном знании) в психиатрии» [6]. В ней он дает определение эпистемологии, подчеркивая, что эта дисциплина, складывавшаяся на протяжении более 100 лет, приобрела особый расцвет за последние десятилетия, когда была легитимирована наравне с историей психиатрии. Большой вклад в эту науку внесли швейцарские ученые Огюстен-Пирам Декандоль-старший и Альфонс Декандоль-младший. В 1873 г. А.Декандоль написал первую книгу науковедческого характера и назвал ее «История наук и ученых за два столетия».

Названная работа В.М.Морозова является первой в нашей стране, посвященной данному вопросу, и открывает перспективы для появления «прорывных» исследований в нашей науке, которые, можно с уверенностью предполагать, приведут к установлению точных представлений о сущности психических заболеваний.

Литература/References

1. Морозов В.М. О современных направлениях зарубежной психиатрии и их идейных истоках. М.: Медгиз, 1961. / Morozov V.M. O sovremennykh napravleniyakh zarubezhnoi psikiatrii i ikh ideinykh isto-kakh. M.: Medgiz, 1961. [in Russian]
2. Морозов В.М. К вопросу о назитой психической инвалидности по П.Б.Ганнушкину. Выступление на Ганнушкинских чтениях в Московском НИИ психиатрии Минздрава РСФСР 16 марта 1989 года. В сб.: Морозов В.М. Избранные труды. М.: Media Medica, 2007; с. 125–30. / Morozov V.M. K voprosu o nazbitoi psikhicheskoj invalidnosti po P.B.Gannusbkiniu. Vystuplenie na Gannusbkinskikh chteniyakh v Moskovskom NII psikiatrii Minzdrava RSFSR 16 marta 1989 goda. V sb.: Morozov V.M. Izbrannye trudy. M.: Media Medica, 2007; s. 125–30. [in Russian]
3. Морозов В.М., Овсянников С.А. Жан Франсуа Фернель как ученый и врач эпохи Возрождения и его место в истории психиатрии. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1989; 89 (4): 124–9. / Morozov V.M., Ovsyannikov S.A. Zhan Fransua Fernel' kak uchenyi i vrach epokhi Vozrozhdeniya i ego mesto v istorii psikiatrii. Zburn. nevropatologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 1989; 89 (4): 124–9. [in Russian]
4. Морозов В.М., Овсянников С.А. Истоки классификаций и нозологическая систематика психиатрии XVIII века. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1988; 88 (5): 124–30. / Morozov V.M., Ovsyannikov S.A. Istoki klassifikatsii i nozologicheskaya sistematika psikiatrii XVIII veka. Zburn. nevropatologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 1988; 88 (5): 124–30. [in Russian]
5. Морозов В.М. П.Б.Ганнушкин (к 20-летию со дня смерти). В кн.: Морозов В.М. Избранные труды. М., 2007; с. 189–201. / Morozov V.M. P.B.Gannusbkini (k 20-letiyu so dnya smerti). V kn.: Morozov V.M. Izbrannye trudy. M., 2007; s. 189–201. [in Russian]
6. Морозов В.М. Эпистемология и психиатрия. Доклад на заседании Московского общества психиатров. 8 января 1992 года. Психиатрия и психофармакотерапия. 2007; 9 (4): 6–8. / Morozov V.M. Epistemologiya i psikiatriya. Doklad na zasedanii Moskovskogo obshchestva psikiatrov. 8 yanvarya 1992 goda. Psikiatriya i psikbofarmakoterapiya. 2007; 9 (4): 6–8. [in Russian]

Сведения об авторе

Овсянников Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: alexis.mos@mail.ru



CONSIILIUM MEDICUM

Личный кабинет

ЖУРНАЛЫ | ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ | МЕРОПРИЯТИЯ | ЛЕКАРСТВА | МЕДТЕХНИКА | КОМПАНИИ | ВАКАНСИИ | ПАРТНЕРЫ |

Свежие номера



Consilium Medicum №11, 2014

Применение нового противовоспалительного препарата...
Влияние фенстирида на клинико-иммунологический статус больных саркоидозом
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов...



Справочник поликлинического врача №12, 2014

Клиническая фармакология современного противовирусного препарата
Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций...
Доказательная база применения лизинприла при...



Гинекология №6, 2014

Качество жизни женщин как критерий эффективности лечения...
Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...

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

Ваша собственная выборка статей и получение анонсов по интересующей тематике

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

Топ просмотров



11-й Международный симпозиум по эстетической медицине – SAM Symposium

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

Онлайн-трансляции и архив прошедших медицинских мероприятий

ЛЕКАРСТВА



Белара®

Акушерство и гинекология
Компания: Гедеон Рихтер
Низкодозированный монофазный комбинированный оральный контрацептив Белара®, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата.



Кардионат®

Кардиология
Компания: STADA CIS
Кардионат® (мельдония дигидрат) – препарат нового поколения, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей, синтетический аналог гамма-бутиробетаина.



Мидиана®

Акушерство и гинекология
Компания: Гедеон Рихтер
Мидиана® – комбинированный низкодозированный оральный контрацептив. В его состав входят этинилэстрадиол – 30 мкг и дроспиренон – 3 мг.

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

СМ-НАВИГАТОР

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

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

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





Психиатрия и психофармакотерапия

Журнал имени

П.Б.ГАННУШКИНА

Время – деньги

Зигмунд Фрейд – основатель
теории психоанализа



Огюст Анри Форель – создатель
психологической картины мозга
человека



Benjamin Rush

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



Бенджамин Раш – автор первых
американских трудов в области
психиатрии



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

ДАЙДЖЕСТ ИНТЕРНЕТ РЕСУРСОВ / НОВОСТИ / НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ /
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ОБЩЕСТВА / ЖУРНАЛЫ / КОНФЕРЕНЦИИ И ФОРУМЫ