



журнал имени

П.Б.ГАННУШКИНА

№6 | том 21 | 2019

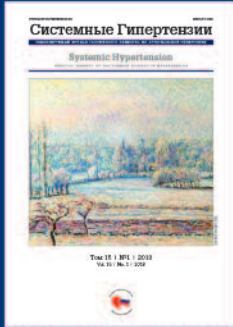
психиатрия и психофармакотерапия

**НАМ
20
ЛЕТ!**





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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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

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



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



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



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



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



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



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



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



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



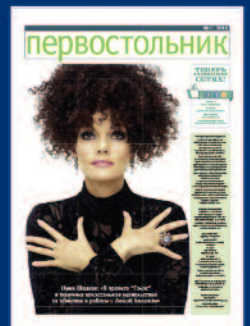
- «Женская Консультация»**
- для акушеров-гинекологов
 - 4 номера в год
 - тираж 15 000 экз.



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



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



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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

Главный редактор журнала

Editor-in-Chief

П.В.Морозов, д.м.н., проф.

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

Редакционный совет

Editorial council

A.C.Аведисова, д.м.н., проф.
Ю.А.Александровский, чл.-кор. РАН
А.В.Андрющенко, д.м.н.
И.П.Анохина, акад. РАН
Н.А.Бохан, чл.-кор. РАН
Э.Б.Дубницкая, д.м.н., проф.
Н.Н.Иванец, чл.-кор. РАН
М.В.Иванов, д.м.н., проф.
С.В.Иванов, д.м.н., проф.
Б.А.Казakovцев, д.м.н., проф.
В.В.Калинин, д.м.н., проф.
М.А.Кинкулькина, чл.-кор. РАН
В.Н.Краснов, д.м.н., проф.
Е.Г.Костюкова, к.м.н.
В.И.Крылов, д.м.н., проф.
Н.А.Маззаева, д.м.н., проф.
М.А.Морозова, д.м.н., проф.
С.Н.Мосолов, д.м.н., проф.
Г.Г.Незнамов, д.м.н., проф.
Н.Г.Незнамов, д.м.н., проф.
С.А.Овсянников, д.м.н., проф.
А.Б.Смулевич, акад. РАН
А.Б.Шмулклер, д.м.н., проф.

A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci.
Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assoc. Member RAS
A.V.Andryushchenko, Dr. Sci.
I.P.Anokhina, prof. Member of RAS
N.A.Bohan, prof. Assoc. Member RAS
E.B.Dubnitskaya, prof. Dr. Sci.
N.N.Ivanets, prof. Assoc. 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.
M.A.Kinkulnikina, prof. Assoc. Member RAS
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.
A.B.Smulevich, prof. Member RAS
A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.

Международный совет

International council

Председатель – А. Jablensky (Перт)
С.А.Алтынбеков (Алматы)
Э.Ш.Ашуров (Ташкент)
Т.И.Галако (Бишкек)
Н.В.Исмаилов (Баку)
Н.А.Марута (Харьков)

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

Менеджер по рекламе

Н.А.Зуева (nelly@con-med.ru)

Работа с подписчиками

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Объединённая редакция/Ob'yedinennaya redaktsiya

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: 119071, Москва, Ленинский пр-т, 16, 15

Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-73902.

Общий тираж 30 тыс. экз.

Учредитель: ИП Морозов П.В.

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация на сайте www.hpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2019 г.

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

В ФОКУСЕ

Анксиолитики, снотворные и седативные средства в России в современной клинической практике врача-психиатра. Вопросы прикладного практического применения
К.А. Маслов 4

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Тревикта – первый сверхпролонгированный антипсихотик III поколения: эффективность, безопасность и практические аспекты применения
Ю.В. Быков, Р.А. Беккер 11

Нейротрофины (Церебролизин) – перспективный путь в разработке болезни-модифицирующей терапии нервно-психических заболеваний. Обзор (часть 4): возможные и изученные механизмы
Е.Ю. Антохин, В.Г. Будза, Р.И. Палаева 24

Эглонил®: замечательное триединство – атипичный антипсихотик, психосоматический препарат и антидепрессант. К 50-летию создания препарата
Р.А. Беккер, Ю.В. Быков 32

10-Я ЗОНА ВПА (Психиатрия Восточной Европы)

Результаты эфферентно-комбинированной терапии больных, страдающих депрессией
Н.В. Исмаилов 41

Алкоголь, агрессия и исполнительские когниции (обзор литературы, сообщение 1)
Н.В. Хмара, О.А. Скугаревский 46

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Нейropsихологические корреляты субъективного благополучия в позднем возрасте
А.И. Ерзин, А.Ю. Ковтуненко, Е.Ю. Антохин 50

IN FOCUS

Anxiolytics, hypnotic drugs and sedatives in Russia, in modern clinical practice of the psychiatrist. Questions of applied practical application
K.A. Maslov 4

RESEARCHER – TO THE PRACTICE

Trevicta – a first ultra-long-acting antipsychotic of third generation: its efficacy, safety and practical aspects of its clinical use
Yu.V. Bykov, R.A. Bekker 11

Neurotrophins (Cerebrolizin) – a perspective way in development of disease-modifying therapy nervous-mental diseases. Review (part 4): possible and studied mechanisms
E.Yu. Antokhin, V.G. Budza, R.I. Palaeva 24

Eglonil®: a wonderful trinity – an atypical antipsychotic, a psychosomatic drug and an antidepressant. To the 50th anniversary of the start of its clinical use
R.A. Bekker, Yu.V. Bykov 32

WPA ZONE 10

Efferent combination treatment results therapy for patients with depression
N.V. Ismailov 41

Alcohol, aggression and executive functioning (literature review, post 1)
N.V. Khmara, O.A. Skugarevsky 46

POINT OF VIEW

Neuropsychological correlates of subjective well-being in the elderly
A.I. Erzyn, A.Yu. Kovtunencko, E.Yu. Anthohin 50

Анксиолитики, снотворные и седативные средства в России в современной клинической практике врача-психиатра. Вопросы прикладного практического применения

К.А. Маслов✉

ГБУЗ «Областная психиатрическая больница им. К.Р. Евграфова», Пенза, Россия

✉skrembler@mail.ru

Аннотация

В статье идет речь о положении дел с анксиолитиками, снотворными и седативными средствами в клинической практике врача-психиатра в России в настоящее время. Освещены актуальные вопросы прикладного применения препаратов, их особенностей, тактик назначения.

Ключевые слова: анксиолитики, снотворные и седативные средства, бензодиазепиновые транквилизаторы, транквилизаторы в России, анксиолитики в России.

Для цитирования: Маслов К.А. Анксиолитики, снотворные и седативные средства в России в современной клинической практике врача-психиатра. Вопросы прикладного практического применения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (6): 4–10.

Anxiolytics, hypnotic drugs and sedatives in Russia, in modern clinical practice of the psychiatrist. Questions of applied practical application

К.А. Maslov✉

Evgrafov Regional Mental Hospital, Penza, Russia

✉skrembler@mail.ru

Abstract

In article there is a speech about a situation with anxiolytics, hypnotic drugs and sedatives in clinical practice of psychiatry in Russia now. Relevant issues of applied use of these drugs, their features, appointment tactics.

Key words: anxiolytics, hypnotic drugs and sedatives, benzodiazepine tranquilizers, tranquilizers in Russia, anxiolytics in Russia.

For citation: Maslov K.A. Anxiolytics, hypnotic drugs and sedatives in Russia, in modern clinical practice of the psychiatrist. Questions of applied practical application. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (6): 4–10.

Введение

Анксиолитики – препараты, снижающие тревогу и беспокойство, согласно международной (рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения – ВОЗ) анатомо-терапевтическо-химической классификации относятся к группе «N» (препараты для лечения заболеваний нервной системы), а именно – N5 (психолептики), подгруппе – N05B (анксиолитики) [1]. В группу психолептиков также входят подгруппы N05A (антипсихотические препараты) и N05C (снотворные и седативные средства).

Несколько устаревшее название анксиолитических препаратов – транквилизаторы, а еще более устаревшее – так называемые «малые транквилизаторы» («большими транквилизаторами» ранее называли антипсихотические препараты) [2–5].

В настоящее время подавляющее число анксиолитиков является представителями группы бензодиазепинов, механизм действия которых основан на воздействии на определенный участок (сайт) одного из типов рецепторов к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), а именно – ГАМК_A-рецептора. Вследствие этого увеличивается сродство ГАМК-тормозного медиатора центральной нервной системы (ЦНС) к этим рецепторам и усиливается ее эффект (повышая тормозный постсинаптический потенциал), снижается возбудимость нейронов в ЦНС, а также на периферии (в клетках спинного мозга и периферических тканях). Эти рецепторы иногда называют бензодиазепиновыми рецепторами [6].

Сейчас самой распространенной и назначаемой группой анксиолитиков в России и в мире являются производные бензодиазепина (так называемые бензодиазепиновые транквилизаторы, или бензодиазепины) [7–9], поэтому далее речь пойдет преимущественно о них.

Краткая история анксиолитиков, снотворных и седативных препаратов

Первыми достаточно мощными представителями группы (если не считать препаратов брома и валерианы) были производные барбитуровой кислоты (так называемые барбитураты), а именно – барбитал, который применяется в клинической практике с 1903 г. [10], с отчасти схожим с бензодиазепинами механизмом действия (в том числе модулирует ГАМК_A-рецептор). Затем со 2-й половины 1950-х годов появились бензодиазепины (один из первых – хлордиазепоксид, синтезированный в 1955 г., вошел в клиническую практику в 1960 г.) [11]. В дальнейшем появилось большое количество бензодиазепинов, самым успешным из которых, а в последующем и «золотым стандартом», стал диазепам, вошедший в клиническую практику с 1963 г. [12]. В 1950-х годах в мире была признана проблема зависимости от барбитуратов [13]. Появление бензодиазепинов к 1970-м годам в значительной степени уменьшило распространение и назначение барбитуратов, практически полностью заменив их бензодиазепиновыми транквилизаторами в лечении тревоги и нарушений сна, сместив барбитураты в ту нишу, которую они занимают и по сей день (в основном являясь препаратами для наркоза и для лечения эпилепсии) [11]. В 1980-х годах участи барбитуратов подверглись бензодиазепины, была признана проблема зависимости от них [14]. С 1980-х годов в клиническую практику вошли так называемые «Z-препараты» (небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов), зопиклон – с 1986 г., золпидем – с 1992 г., залеплон – с 1999 г., которые частично вытеснили бензодиазепины из терапии нарушений сна и прочно заняли нишу селективных снотворных препаратов [15]. В настоящее время существуют препараты

Таблица 1. Основные клинически значимые проблемы применения бензодиазепиновых транквилизаторов и тактика их профилактики и коррекции

Клиническая проблема	Профилактика и коррекция
Риск развития зависимости при длительном (более 1 мес) приеме	Назначение короткими курсами (2–4 нед) с перерывом (не менее 4 нед), применение препаратов с длительным $T_{1/2}$. При необходимости длительного приема рекомендован переход на прием анксиолитиков из других групп (преимущественно небензодиазепиновых). Чем больше период $T_{1/2}$, тем меньше риск развития зависимости [22, 25]
Развитие синдрома отмены	Постепенная медленная отмена, в случае отсутствия эффекта – перевод на диазепам или хлордиазепоксид (с учетом диазепамового эквивалента) и медленная отмена уже этих препаратов, с последующим возможным переходом на прием анксиолитиков из других групп (преимущественно небензодиазепиновых), в случае необходимости [22, 25]
Когнитивная токсичность	Предпочтительно применение препаратов короткого действия, преимущественно так же, как и гипнотиков, на короткий срок, короткими курсами, не рекомендовано применение у пожилых людей
Возможность использования в качестве средства суицида с целью отравления	Необходимо отметить, что указанная проблема сильно преувеличена; у бензодиазепиновых транквилизаторов широкий терапевтический диапазон и летальные исходы (даже при значительной передозировке) очень редки [27], а при лечении в терапевтических дозировках и вовсе не зарегистрированы [28]. Однако в случае наличия выраженных активных суицидальных тенденций рекомендовано стационарное лечение. При амбулаторном лечении рекомендованы оценка суицидального риска и частые визиты на амбулаторный прием (в случае наличия отрицательной динамики психического состояния – рассмотрение вопроса лечения в психиатрическом стационаре), выписка препаратов в ограниченном количестве

с механизмом действия, не связанным с воздействием на бензодиазепиновые рецепторы, такие как гидроксизин (в клинической практике применяется с 1956 г.) [16, 17], этифоксин (с 1960-х годов) [18], бупирон (с 1986 г.) [19–21]. Также необходимо отметить наличие на российском рынке таких популярных небензодиазепиновых препаратов, как тетраметилтетраазабициклооктандион (в клинической практике в России с 1978 г.) [29], препараты корневищ валерианы и фабомотизол (в клинической практике в России с 2005 г.) [30].

Лечебные и побочные эффекты

Анксиолитики, снотворные и седативные средства (преимущественно группы бензодиазепинов) обладают четырьмя основными лечебными эффектами [22, 23]:

- снотворный;
- анксиолитический;
- противосудорожный;
- миорелаксирующий;
- седативный¹;
- вегетостабилизирующий¹.

Обратной стороной лечебных эффектов являются побочные эффекты и осложнения, наиболее часто встречающиеся, – чрезмерная седация и сонливость, риск падений, нарушения памяти и концентрации внимания, синдром отмены и риск развития зависимости, нарушения архитектуры сна, головокружение, парадоксальные эффекты в виде реакций опьянения, возбуждения и агрессии [22].

Степень выраженности и соотношение лечебных и побочных эффектов между собой определяет спектр клинического применения препарата.

Основные клинически значимые проблемы применения бензодиазепиновых транквилизаторов и тактика их профилактики и коррекции представлены в **табл. 1**.

В настоящее время в России (по некоторым оценкам) [7–9] из группы анксиолитиков наиболее популярными в клинической практике являются (в порядке убывания) тофизопам, тетраметилтетраазабициклооктандион, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам, фабомотизол.

Из снотворных и седативных препаратов наиболее популярными в клинической практике в России [7–9] являются (в порядке убывания) мелатонин и зопиклон.

Для сравнения в настоящее время в США (по некоторым оценкам) [26] из группы анксиолитиков наиболее популярными в клинической практике являются (в порядке убывания) алпразолам, клоназепам (по анатомо-терапев-

тически-химической классификации отнесен к группе N03 – противосудорожные средства, хотя фактически является бензодиазепиновым транквилизатором и обладает мощным противотревожным эффектом), лоразепам, бупирон, гидроксизин, диазепам.

Из снотворных и седативных препаратов наиболее популярным в клинической практике в США [26] является золпидем.

Классификации

Существует несколько классификаций анксиолитиков, снотворных и седативных средств.

Некоторые специалисты в области психиатрии предлагают классификацию лекарственных препаратов (в частности антипсихотиков) на основе их рецепторного механизма действия [31]. Такой подход логичен и последователен, а также отлично дополняет клинические классификации. Очевидно, что подобный подход был бы актуален и для классификации препаратов группы анксиолитиков, снотворных и седативных средств (можно выделить, например, агонисты бензодиазепиновых рецепторов и группу препаратов небензодиазепинового рецепторного действия). Возможно, в будущем исследователи предпримут попытки подобной классификации этих препаратов.

По длительности действия (периоду полувыведения – $T_{1/2}$) анксиолитики, снотворные и седативные средства делят на несколько групп.

Существует несколько подходов к классификации по длительности действия. Отечественные исследователи выделяют препараты короткого (до 5 ч), среднего (5–24 ч) и длительного (более 24 ч) действия [24]. Американские и европейские исследователи выделяют [32, 33] препараты короткого (до 6 ч), среднего (6–24 ч) и длительного (более 24 ч) действия. Австралийские исследователи выделяют препараты ультракороткого (до 6 ч), короткого (6–12 ч), среднего (12–24 ч) и длительного (более 24 ч) действия [25]. Необходимо отметить, что указанные классификации во многом пересекаются.

С учетом средней рекомендуемой ВОЗ продолжительности сна [34] и средней продолжительности светового дня в Северном полушарии в Европейской части России наиболее подходящей для клинической практики представляется классификация исследователей из Австралии [25].

Классификация анксиолитиков, снотворных и седативных препаратов по продолжительности действия ($T_{1/2}$ препарата и $T_{1/2}$ его активных метаболитов в порядке возрастания) представлена в **табл. 2**.

¹Дополнительно выделяется исследователями в России [23, 24].

Таблица 2. Классификация анксиолитиков, снотворных и седативных препаратов по продолжительности действия

МНН	T _{1/2} препарата [T _{1/2} активных метаболитов], ч
<i>Ультракороткого действия (менее 6 ч)</i>	
Мелатонин	0,75
Фабомотизол	0,82
Залеплон	1
Золпидем	2,4
Бупирон	2–3 [4,8]
Тетрамилтетраазабициклооктандион	3
Зопиклон	5
<i>Короткого действия (от 6 до 12 ч)</i>	
Тофизопам	6–8
Оксазепам	5–15
<i>Среднего действия (от 12 до 24 ч)</i>	
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	6–18
Этифоксин	6 [20]
Гидроксизин	7–20
Лоразепам	10–20
Алпразолам*	11–16
<i>Длительного действия (свыше 24 ч)</i>	
Хлордiazепоксид	5–30 [100]
Нитразепам	16–48
Клоназепам	20–60
Диазепам	20–70 [100]
Медазепам	20–176
Гидразинокарбонилметилбромфенил-дигидробензодиазепин	86,7

*Обладает тимоаналептическим, некоторым стимулирующим действием [24], имеет большой потенциал для развития зависимости [24, 25], чем другие препараты из группы бензодиазепинов, хорошо показал себя при купировании панических атак [35, 36].

Преимущества, недостатки и оптимальная тактика применения анксиолитиков, снотворных и седативных средств представлены в **табл. 3**.

Помимо классификации по продолжительности действия важное клиническое значение имеет сила действия препарата, в связи с чем в клиническую практику с 1985 г. введено понятие так называемого диазепамового эквивалента [39] (аналогично «хлорпромазиновому эквиваленту») [37, 38]. Диазепамовый эквивалент – доза препарата, эквивалентная 10 мг диазепамового эквивалента по терапевтическому эффекту [37]. Классификация анксиолитиков, снотворных и седативных средств по силе действия (в порядке убывания) представлена в **табл. 4** [37, 38].

Небензодиазепиновые транквилизаторы

В настоящее время в России в психиатрической клинической практике выделяют три основных небензодиазепиновых транквилизаторов – гидроксизин, этифоксин, бупирон, иногда в эту группу условно относят и тофизопам, хотя он и является производным бензодиазепина, но по заявленным свойствам его относят к так называемым атипичным бензодиазепинам. Преимущества этих препаратов в том, что они лишены основных побочных эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов, таких как дневная сонливость (за исключением гидроксизина), риски развития зависимости и синдрома отмены, когнитивная токсичность, но вместе с тем они обладают и намного более слабым анксиолитическим эффектом, в связи с чем их нередко применяют при отмене бензодиазепиновых транквилизаторов, при невозможности применения бен-

зодиазепинов (при индивидуальной непереносимости, рисках развития синдрома зависимости или синдрома отмены), при необходимости управления автотранспортом во время приема терапии (за исключением гидроксизина), у пожилых пациентов (так как они не подавляют когнитивные процессы, память и внимание, не вызывают роста толерантности, синдрома отмены, синдрома зависимости, не обладают седативным и расслабляющим действием, подавляют страх и тревогу).

Хотелось бы отметить, что помимо вышеперечисленных лекарственных средств к небензодиазепиновым препаратам относят также тетраметилтетраазабициклооктандион, мелатонин, фабомотизол, препараты корневищ валерианы. Однако в научных исследованиях по заявленным производителями в инструкциях показаниям эффективности этих лекарств не подтверждена (либо имеются исследования низкого качества об их эффективности, либо существуют достоверные данные о неэффективности) [40–45], а учитывая, что последние два препарата широко продаются в аптечных сетях России и являются безрецептурными, их можно условно отнести к препаратам так называемого «доклинического» этапа (чаще всего пациенты самостоятельно принимают их до момента обращения за медицинской помощью, т.е. используют в самолечении). Такие препараты, как бромизовал, бромиды и прочие, в статье не рассматриваются, поскольку имеют очень ограниченное применение в России, и качественные исследования, подтверждающие их клиническую эффективность, отсутствуют.

Тактика применения

С учетом официально зарегистрированных инструкций по применению лекарственных препаратов в настоящее время в России существует несколько основных сложившихся тактик применения анксиолитиков, снотворных и седативных препаратов в клинической практике психиатрии.

1. Амбулаторная тактика:

- лечение тревоги в составе комплексной терапии – анксиолитик назначается короткими курсами (обычно до 2 нед, максимум 3 нед, с перерывом между курсами не менее 1 мес) в малых или средних дозах в комплексе с лечением сопутствующей психиатрической или соматической патологии;
- прикрытие антидепрессанта (так называемая «тактика бензодиазепинового моста») – анксиолитик назначается коротким курсом (обычно до 2 нед, максимум 3 нед, в малых или средних дозах) на период развертывания действия антидепрессанта с целью быстрого купирования тревоги, а также купирования возможных нежелательных явлений начального этапа терапии антидепрессантами;
- лечение нарушений сна – анксиолитик или снотворный и седативный препарат назначается коротким курсом (обычно максимум до 2 нед) в малых или средних дозировках однократно перед сном с последующим переходом на эпизодический прием на фоне комплексной терапии нарушений сна (медикаментозное и психотерапевтическое лечение коморбидной психиатрической патологии, медикаментозное лечение соматической патологии);
- лечение панических атак (анксиолитик назначается на эпизодический прием в малых или средних дозах с целью купирования панических атак в дополнение к основной терапии);
- коррекция тревоги, нарушений сна, нейролептических осложнений, для улучшения комплаенса (приверженности терапии) у больных, получающих антипсихотическую терапию, – анксиолитик назначается в малых или

В ФОКУСЕ / IN FOCUS

Таблица 3. Преимущества, недостатки и оптимальная тактика применения анксиолитиков, снотворных и седативных средств

Группа препаратов (по продолжительности действия)	Преимущества	Недостатки	Оптимальная тактика применения
Ультракороткого действия (менее 6 ч)	Практически не влияют на фазовую структуру сна, не вызывают дневной сонливости, не кумулируют в организме	Плохо подходят для собственно лечения тревоги	В качестве снотворных препаратов (для лечения нарушений сна), возможен эпизодический прием («по требованию»), возможно применение у пожилых
Короткого действия (от 6 до 12 ч)	Не кумулируют в организме, сравнительно невысокий (среди бензодиазепинов) потенциал развития зависимости, хорошо влияют на терапию тревоги	Вероятна дневная сонливость, если принимаются перед сном. Возобновление бессонницы может произойти после отмены	В качестве снотворных препаратов (для лечения нарушений сна), но менее предпочтительны, чем ультракороткие (выше вероятность дневной сонливости), оказывают действие на тревогу, возможен как эпизодический прием («по требованию»), так и курсовое лечение
Среднего действия (от 12 до 24 ч)	Не кумулируют в организме, сравнительно невысокий (среди бензодиазепинов) потенциал развития зависимости, хорошо влияют на терапию тревоги	Еще более (чем для препаратов короткого действия) вероятна дневная сонливость. Возможно возобновление бессонницы после отмены (чаще, чем для препаратов длительного действия). Менее предпочтительны для лечения нарушений сна (чем препараты короткого действия)	В большей степени помимо нарушений сна купируют тревогу, предпочтительно курсовое лечение тревоги
Длительного действия (свыше 24 ч)	Сравнительно невысокий (среди бензодиазепинов) потенциал развития зависимости, очень хорошо влияют на терапию тревоги, менее выражен синдром отмены и синдром «рикошета» (при эпилепсии)	Возможна кумуляция в организме (особенно у лиц пожилого возраста, лиц с тяжелыми нарушениями функции печени), часто – дневная сонливость. Не рекомендованы у пожилых. Отмена препаратов должна быть постепенной (в большинстве случаев до 1,5 мес, реже – более) [25]. Не рекомендуются при лечении бессонницы	Очень хорошо купируют тревогу. Предпочтительно курсовое лечение. Применяются при отмене бензодиазепинов (при синдроме зависимости или для профилактики «синдрома отмены»), в составе комплексной терапии при эписиндроме

Таблица 4. Классификация анксиолитиков, снотворных и седативных средств по силе действия (в порядке убывания)

МНН	Диазепамовый эквивалент, мг
Клоназепам	0,5
Алпразолам	0,5
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	1–2
Лоразепам	1–2
Диазепам	10
Медазепам	10
Нитразепам	10
Зопиклон	15
Залеплон	20
Золпидем	20
Оксазепам	20
Хлордiazепоксид	25
Тофизопам	15–250

Таблица 5. Зарегистрированные в России в настоящее время анксиолитические, снотворные и седативные средства с учетом торговых наименований

МНН	Торговое наименование
Диазепам	Сибазон, Реланиум, Релиум, Седуксен
Хлордiazепоксид	Элениум
Медазепам	Мезапам
Оксазепам	Тазепам, Нозепам
Лоразепам	Лорафен
Алпразолам	Золомакс, Алзолам
Тофизопам	Грандаксин
Гидразинокарбонилметилбром-фенилдигидробензодиазепин	Диамидазепам
Гидроксизин	Атаракс
Буспирон	Спитомин
Этифоксин	Стрезам
Тетраметилтетраазабициклооктандион	Мебикар, Адаптол, Мебикс
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	Феназепам, Элзепам, Фезанеф, Фенорелаксан, Транквезипам, Фензитат
Фабомотизол	Афобазол
Диазепам + циклобарбитал	Реладорм
Зопиклон	Сомнол, Имован, Торсон
Золпидем	Онириа, Ивадал, Нитрест
Залеплон	Соната Адамед, Анданте
Мелатонин	Велсон, Какспал Нео, Соннован, Меларитм, Меларена, Мелаксен, Баланс, Циркадин, Мелаксен

средних дозах, короткими курсами до 1 мес с последующей отменой в периоды подбора антипсихотической терапии и в периоды обострения при увеличении дозировок антипсихотических препаратов.

2. Стационарная тактика. Быстрое купирование психомоторного возбуждения, ажитации, выраженной тревоги (анксиолитик назначается чаще в инъекционной форме в средних или выше среднего дозах коротким курсом до 1 нед, максимум 2 нед, в дополнение к основной терапии, как правило, антипсихотиками или антидепрессантами до развертывания их основного эффекта и для его потенцирования); в основном применяются 2 препарата, доступных для парентерального введения, – бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и диазепам.

Из всех существующих анксиолитиков, снотворных и седативных препаратов в России (по данным Государственного реестра лекарственных средств) [7] зарегистрировано не менее 13 наименований анксиолитиков и не менее 10 наименований снотворных и седативных пре-

паратов, не считая препаратов, которые по классификации заявлены как препараты из других групп (например, клоназепам).

Зарегистрированные в России в настоящее время анксиолитические, снотворные и седативные средства с учетом торговых наименований представлены в **табл. 5** (за исключением торговых наименований формы «междуна-

Таблица 6. Некоторые аспекты применения анксиолитиков, седативных и снотворных средств

МНН	Разрешенный возраст	Влияние на управление транспортными средствами и деятельность, требующую повышенной концентрации внимания	Применение при беременности	Применение при лактации
N05B. Анксиолитики				
N05BA. Производные бензодиазепаина				
Диазепам	С 1 года	Не рекомендовано	Противопоказано	Противопоказано
Медазепам	С 10 лет	С осторожностью	Противопоказано в I триместре	Противопоказано
Оксазепам	С 12 лет	Не рекомендовано	Противопоказано	Противопоказано
Лоразепам	С 12 лет	Не рекомендовано	Только по абсолютным показаниям, в случае отсутствия более безопасного альтернативного средства	Противопоказано
Тофизолам	С 18 лет	Не влияет	Противопоказано в I триместре	Противопоказано
N05BV. Производные дифенилметана				
Гидроксизин	С 3 лет	Не рекомендовано	Противопоказано	Противопоказано
N05BE. Производные азаспиродекандиона				
Буспирон	С 18 лет	С осторожностью	Противопоказано	Противопоказано
N05BX. Прочие анксиолитики				
Тетраметилтетрааза-бициклооктандион	С 18 лет	С осторожностью	Противопоказано	Противопоказано
Фабомотизол	С 18 лет	Не влияет	Противопоказано	Противопоказано
N05C. Снотворные и седативные средства				
N05CF. Бензодиазепиноподобные средства				
Золпидем	С 15 лет	Не рекомендовано	Противопоказано	Противопоказано
N05CM. Прочие снотворные и седативные препараты				
Валерианы корни	С 12 лет	С осторожностью	Противопоказано в I триместре, во II и III возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода	Возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка

родное непатентованное наименование» – МНН или «МНН-фирма-производитель») [7].

Помимо классификации по длительности ($T_{1/2}$) действия и силе (дiazепамовый эквивалент) важными параметрами для клинической практики являются цена и доступность препарата (законодательное регулирование выписки препарата, политика аптечных сетей), но они в значительной степени подвержены изменениям (изменение цен, законодательная практика национальной системы здравоохранения), окончательное же решение о назначении того или иного препарата принимает лечащий врач с учетом показаний, противопоказаний, клинического профиля препарата, его фармакодинамики, фармакокинетики, индивидуальных особенностей пациента и вышеуказанных параметров.

Важными аспектами применения анксиолитиков, седативных и снотворных средств являются возраст, с которого они разрешены к применению, влияние на управление транспортными средствами и деятельность, требующую повышенной концентрации внимания, а также применение при беременности и лактации (согласно официальным инструкциям к лекарственным средствам)² [7]. Большинство указанных препаратов, применяемых в настоящее время в России (а именно: diaзепам, хлордиазепоксид, гидразинокarbonилметилбромфенилдигидробензодиазепин, этифоксин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, diaзепам + циклобарбитал, нитразепам, зопиклон, залеплон, мелатонин), разрешено к применению с 18 лет, не рекомендовано к применению в период

управления транспортными средствами и противопоказано при беременности (особенно в I триместре) и лактации.

Однако у других препаратов этих групп указанные аспекты (согласно инструкциям по применению) [7] несколько отличаются, они представлены в **табл. 6**².

Заключение

Несмотря на свой «почтенный» возраст (более полувека от момента открытия первых представителей группы бензодиазепиновых транквилизаторов) и большое количество появившихся в клинической практике (в том числе в России) в последние десятилетия современных антидепрессантов и других психотропных препаратов, действующих на тревогу и обладающих анксиолитическим действием, агонисты бензодиазепиновых рецепторов (в большей мере бензодиазепиновые транквилизаторы) как типичные представители анксиолитиков, снотворных и седативных средств прочно занимают свою нишу в психиатрической практике, которую кратко можно охарактеризовать как «кратковременное комплексное лечение тревоги и нарушений сна». Их лечебное действие, побочные эффекты и сопутствующие проблемы применения и пути их преодоления хорошо изучены в многочисленных научных исследованиях, многие из них включены в Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств [46] и в настоящее время остаются широко применяемыми препаратами в современной психиатрической практике как в России, так и по всему миру.

²Данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания статьи), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Литература/References

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Electronic resource]. URL: <http://www.whocc.no> (access date: 05.06.2019).
2. WordNet Search – 3.0 [Electronic resource]. URL: <http://wordnet.princeton.edu> (access date: 05.06.2019).
3. Оксфордский толковый словарь по психологии. Под ред. А.Рейбера. Пер. с англ. Е.Ю.Чеботарева. М.: Вече, АСТ, 2003. / *Oxfordskii tolkovyi slovar' po psikhologii. Pod red. A.Rebera. Per. s angl. E.Yu.Chebotareva. M.: Vechе, AST, 2003. [in Russian]*
4. Finkel RF, Clark MA, Cubeddu LX. *Pharmacology*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
5. Goldberg R. *Drugs Across the Spectrum*. Cengage Learning, 2009; p. 195.
6. Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW et al. *International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. Pharmacol Rev 1998; 50 (2): 291–313.*
7. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. <http://www.rlsnet.ru> (Дата обращения: 11.06.2019). / *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii [Elektronnyi resurs]. http://www.rlsnet.ru (Data obrashcheniia: 11.06.2019). [in Russian]*
8. Рациональный выбор лекарств на основе индекса информационного спроса [Электронный ресурс]. Газета РИС. 2008; 3. http://www.rlsnet.ru/news_295.htm (Дата обращения: 05.06.2019). / *Ratsional'nyi vybor lekarstv na osnove indeksa informatsionnogo sprosa [Elektronnyi resurs]. Gazeta RLS. 2008; 3. http://www.rlsnet.ru/news_295.htm (Data obrashcheniia: 05.06.2019). [in Russian]*
9. Вышковский Г.И. Методология оптимального выбора фаз маркетингового воздействия при медиапланировании. Теория и практика. 2007; 2 (20). / *Vyshkovskii G.I. Metodologiya optimal'nogo vybora faz marketingovogo vozdeistviia pri mediaplanirovanii. Reklama. Teoriia i praktika. 2007; 2 (20). [in Russian]*
10. Fischer E, von Mering J. *Ueber eine neue Klasse von Schlafmitteln. Therapie der Gegenwart 1903; 44: 97–101.*
11. Shorter E. Benzodiazepines. *A Historical Dictionary of Psychiatry*. Oxford University Press, 2005; p. 41–2.
12. Calcaterra NE, Barrow JC. *Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium)*. ACS Chemical Neuroscience 2014; 5 (4): 253–60.
13. Galanter M, Kleber HD. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment. 4th ed. USA: American Psychiatric Publishing Inc, 2008; p. 217.*
14. King MB. *Is there still a role for benzodiazepines in general practice? Brit J General Practice 1992; 42 (358): 202–5.*
15. Jufe GS. *New hypnotics: perspectives from sleep physiology. Vertex 2007; 18 (74): 294–9.*
16. Hydroxyzine Hydrochloride Monograph for Professionals [Electronic resource]. Drugs.com. American Society of Health-System Pharmacists Monographs. URL: <http://www.drugs.com/monograph/hydroxyzine-hydrochloride.html> (access date: 05.06.2019).
17. Shorter E. *Before Prozac: The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*. NY: Oxford University Press, 2008.
18. U.S. Patent 3,725,404 (Apr. 3, 1973) [Electronic resource]. URL: <http://patents.google.com/patent/US3725404> (access date: 05.06.2019).
19. Buspirone Hydrochloride Monograph for Professionals. Drugs.com American Society of Health-System Pharmacists Monographs [Electronic resource]. URL: <http://www.drugs.com/monograph/buspirone-hydrochloride.html> (access date: 05.06.2019).
20. Wilson TK, Tripp J. *Buspirone. StatPearls 2018 [Electronic resource]. URL: http://www.statpearls.com (Access date: 05.06.2019).*
21. Howland RH. *Buspirone: Back to the Future. J Psychiatric Mental Health Nursing Serv 2015; 53 (11): 21–4.*
22. Benzodiazepine dependency and withdrawal. *Frequently Asked Questions (FAQ) file. [Electronic resource]. URL: http://www.benzo.org.uk/FAQ1.1.htm (access date: 05.06.2019).*
23. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. Изд. 15-е. М.: Новая Волна, 2005; с. 72–86. / *Mashkovskii M.D. Lekarstvennye sredstva. Izd. 15-e. M.: Novaya Volna, 2005; s. 72–86. [in Russian]*
24. Ладыженский М.А., Городничев А.В., Костокова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? Современная терапия психических расстройств. 2014; 2: 20–2. / *Ladyzhenskii M.A., Gorodnichev A.V., Kostukova E.G. Benzodiazepinoye anksiolitiki: vostrebovani li oni segodnia? Sovremennaya terapiia psikhicheskikh rasstroistv. 2014; 2: 20–2. [in Russian]*
25. Benzodiazepines. *Information for GPs. Alcohol and Drug Information Service (ADIS). Department for Health and Ageing. Government of South Australia. August 2014. DASSA: 00479.*
26. Free US. *Outpatient Drug Usage Statistics [Electronic resource]. ClinCalc DrugStats Database. URL: http://clincalc.com/DrugStats/ (access date: 05.06.2019).*
27. Holmgren P, Jones AW, Forensic S. *Coexistence and concentrations of ethanol and diazepam in postmortem blood specimens: risk for enhanced toxicity? J Forensic Sci 2003; 48 (6): 1416–142.*
28. WHO Programme on Substance Abuse [Electronic resource]. *Rational use of benzodiazepines. World Health Organization, 1996. URL: http://apps.who.int/iris/handle/10665/65947 (access date: 05.06.2019).*
29. Приказ Минздрава СССР от 18 сентября 1978 г. №868 «О разрешении к медицинскому применению новых лекарственных средств» [Электронный ресурс]. http://www.libussr.ru/doc_ussr/ussr_11071.htm (Дата обращения: 05.06.2019). / *Prikaz Mintzdrava SSSR ot 18 sentiabria 1978 g. №868 "O razreshenii k meditsinskomu primeneniiu novykh lekarstvennykh sredstv" [Elektronnyi resurs]. http://www.libussr.ru/doc_ussr/ussr_11071.htm (Data obrashcheniia: 05.06.2019). [in Russian]*
30. Инструкция по медицинскому применению препарата Афобазол [Электронный ресурс]. http://otcpharm.ru/docs/afobazol/afobazol_instrukciya.pdf (Дата обращения: 05.06.2019). / *Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Afobazol [Elektronnyi resurs]. http://otcpharm.ru/docs/afobazol/afobazol_instrukciya.pdf (Data obrashcheniia: 05.06.2019). [in Russian]*
31. Дробижев М.Ю., Овчинников А.А. Зачем нужна современная классификация антипсихотиков? Рус. мед. журн. 2012; 20 (29): 1449–57. / *Drobizhev M.Yu., Ovchinnikov A.A. Zachem nuzhna sovremennaya klassifikatsiia antipsikbotikov? Rus. med. zhurn. 2012; 20 (29): 1449–57. [in Russian]*
32. O'Brien CP. *Benzodiazepine use, abuse, and dependence. J Clin Psychiatry 2005; 66 (Suppl. 2): 28–33. 2013. URL: http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2005/v66s02/v66s0205.aspx?sclick=1*
33. Cardinali D, Monti J. *Chronopharmacology and its implication to the pharmacology of sleep. In: Clinical pharmacology of sleep. Eds. SPandi-Perumal, J.Monti. Basel: BirkbKuser, 2006; p. 211–3.*
34. *How Much Sleep Do We Really Need? [Electronic resource]. National Sleep Foundation. URL: http://www.sleepfoundation.org/excessive-sleepiness/support/how-much-sleep-do-we-really-need (access date: 11.06.2019).*
35. Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC et al. *A fixed dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. J Clin Psychopharmacology 1992; 12: 96–103.*
36. Noyes R, Burrows GD, Reich JH et al. *Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. J Clin Psychiatry 1996; 57: 349–55.*
37. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г.Чучалина, Ю.Б.Белюсова, С.П.Голыцина и др. Выпуск XIV. М.: Человек и лекарство, 2013. / *Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniiu lekarstvennykh sredstv (formuliarnaia sistema). Pod red. A.G.Chuchalina, Yu.B.Belousova, S.P.Golitsina i dr. Vypusk XIV. M.: Chelovek i lekarstvo, 2013. [in Russian]*
38. Benzodiazepine Equivalency Table [Electronic resource]. Revised April 2007. URL: <http://benzo.org.uk/bzequiv.htm> (access date: 11.06.2019).
39. Northern Regional Health Authority. *Drug Newsletter [Electronic resource]. Dr C.Heather Ashton. Wolfson Unit of Clinical Pharmacology. Royal Victoria Infirmary. Newcastle upon Tyne 1985; 31. URL: http://benzo.org.uk/drchab.htm (access date: 11.06.2019).*
40. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. *Психотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-*

- сосудистыми заболеваниями: применение афобазола. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007; 107 (7): 25–9. / Medvedev V.E., Trosnova A.P., Dobrovolskii A.V. Psikhofarmakoterapiia trevoznykh rasstroistv i bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami: primeneniye afobazola. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2007; 107 (7): 25–9. [in Russian]
41. Незнамов Г.Г., Сиуньяков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического исследования селективного анксиолитика афобазола. Эксперим. и клиническая фармакология. 2001; 64 (2): 15–9. / Neznamov G.G., Siun'iaikov S.A., Chumakov D.V. i dr. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniia selektivnogo anksiolitika afobazola. Ekspirim. i klinicheskaia farmakologiya. 2001; 64 (2): 15–9. [in Russian]
42. Гордничев А.В. Современные тенденции в терапии тревожных расстройств: от научных данных к клиническим рекомендациям. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. Под ред. С.Н.Мосолова. М.: Социально-политическая мысль, 2012; с. 643–68. / Gorodnichev A.V. Sovremennye tendentsii v terapii trevoznykh rasstroistv: ot nauchnykh dannnykh k klinicheskim rekomendatsiiam. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike. Pod red. S.N.Mosolova. M.: Sotsial'no-politicheskaia mysl', 2012; s. 643–68. [in Russian]
43. Акбарачкова Е.С., Шварков С.Б., Мамий В.И. Афобазол в терапии вегетативных проявлений тревоги и дезадаптации у больных неврологической и общесоматической практики. РМЖ. 2007; 15 (2): 100–6. / Akarachkova E.S., Shvarkov S.B., Mamii V.I. Afobazol v terapii vegetativnykh protivlenii trevogi i dezadaptatsii u bol'nykh neurologicheskoi i obshchesomaticheskoi praktiki. RMZh. 2007; 15 (2): 100–6. [in Russian]
44. Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L et al. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Sleep Med 2010; 11 (6): 505–11.
45. Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. Sleep Med Rev 2007; 11 (3): 209–30.
46. WHO Model List of Essential Medicines 18th list. April 2013 (Final Amendments – October 2013) [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf (access date: 11.06.2019).

Сведения об авторе

Маслов Константин Андреевич – врач-психиатр, ГБУЗ «ОПБ им. К.Р. Евграфова». E-mail: skrembler@mail.ru

Тревикта – первый сверхпродолгованный антипсихотик III поколения: эффективность, безопасность и практические аспекты применения

Ю.В. Быков^{✉1}, Р.А. Беккер²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

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

✉yubykov@gmail.com

Аннотация

Препарат Тревикта – это первый на мировом рынке сверхпродолгованный антипсихотик III поколения, позволяющий обходиться всего 4 инъекциями в год. В данной статье мы подробно рассматриваем доказательную базу по его эффективности и безопасности, а также практические аспекты его применения.

Ключевые слова: шизофрения, рецидив, когнитивная токсичность, эмоционально-волевой дефект, противорецидивная терапия, комплаентность, продлонгированные антипсихотики, палиперидон, Тревикта.

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Тревикта – первый сверхпродолгованный антипсихотик III поколения: эффективность, безопасность и практические аспекты применения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (6): 11–23.

Trevicta – a first ultra-long-acting antipsychotic of third generation: its efficacy, safety and practical aspects of its clinical use

Yu.V. Bykov^{✉1}, R.A. Bekker²

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

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

✉yubykov@gmail.com

Abstract

Trevicta is the first ultra-long-acting antipsychotic of third generation on the world market. It allows to manage maintenance therapy of schizophrenia with just four injections per year. In this article, we thoroughly examine the existing evidence base for its effectiveness and safety, and describe practical aspects of its use.

Key words: schizophrenia, relapse, cognitive toxicity, emotional-volitional defect, maintenance therapy, compliance, prolonged antipsychotics, paliperidone, Trevicta.

For citation: Bykov Yu.V., Bekker R.A. Trevicta – a first ultra-long-acting antipsychotic of third generation: its efficacy, safety and practical aspects of its clinical use. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (6): 11–23.

Введение

Физические и химические свойства

Препарат Тревикта представляет собой нанокристаллы палиперидона пальмитата (т.е. сложного эфира палиперидона и пальмитиновой кислоты). Он предназначен для внутримышечного введения 1 раз в 3 мес. Активным ингредиентом препарата Тревикта является палиперидон (9-гидрокси-рисперидон), медленно высвобождающийся в месте инъекции при гидролизе палиперидона пальмитата эстеразами мышечной ткани (E. Gilday, H. Nasrallah, 2012).

При гидролизе палиперидона пальмитата эстеразами мышечной ткани в месте инъекции в зависимости от введенной дозы препарата Тревикта высвобождается суммарно 175, 263, 350 или 525 мг палиперидона основания. Высвобождаемая доза палиперидона основания (т.е. миллиграмм-эквивалент – мг-экв) и обозначена как дозировка препарата Тревикта в миллиграммах на его упаковке и на маркировке ампул с ним (P. Ravenstijn и соавт., 2016).

Будучи высоко липофильным препаратом, палиперидона пальмитат практически нерастворим в воде (образует в ней мелкокристаллическую суспензию), очень мало растворим в полярных органических растворителях, таких как этанол и метанол, слабо растворим в этилацетате, но хорошо растворим в жирах, что и обеспечивает возможность его гидролиза в богатой липидами мышечной ткани (Инструкция по медицинскому применению препарата – ИМП Тревикта, 2017).

Рецептура препарата Тревикта такая же, как и рецептура препарата Ксеплион (палиперидона пальмитат для введения 1 раз в месяц), но с увеличенным размером частиц по сравнению с Ксеплионом. Именно это и обеспечивает более замедленное и более длительное (в течение 3 мес, а не 1 мес) высвобождение палиперидона после однократной инъекции препарата Тревикта (P. Ravenstijn и соавт., 2016).

Фармакокинетика

После внутримышечной инъекции суспензии Тревикты содержащиеся в ней нанокристаллы палиперидона пальмитата медленно растворяются в липидах мышечной ткани. Затем они медленно гидролизуются присутствующими в мышечной ткани эстеразами до свободного палиперидона и пальмитиновой кислоты. Пальмитиновая кислота утилизируется мышечными клетками в месте инъекции для своих энергетических и пластических нужд. Свободный же палиперидон медленно поступает в кровеносное русло (ИМП Тревикта, 2017).

Высвобождение палиперидона из нанокристаллов суспензии Тревикты начинается уже в первые сутки после инъекции. Палиперидон продолжает обнаруживаться в плазме крови до 18 мес после однократной инъекции суспензии Тревикты, однако терапевтический уровень палиперидона в плазме сохраняется лишь приблизительно в первые 3 мес после инъекции (ИМП Тревикта, 2017).

Остаточная концентрация (C_{end}) палиперидона в плазме крови, обнаруживаемая через 18 мес после введения последней дозы Тревикты, при максимальной разрешенной инструкцией дозе 819 мг-экв, составляет всего 3% от стационарной средней концентрации (C_{ss}) при введении суспензии препарата в дельтовидную мышцу и 7% от C_{ss} при его введении в ягодичную мышцу (B. Carpiniello, F. Pinna, 2016).

Согласно официальной инструкции производителя к препарату Тревикта после однократной инъекции суспензии Тревикты концентрация палиперидона в плазме крови в 1-й месяц после инъекции постепенно повышается. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) при этом составляет примерно 30–33 сут (ИМП Тревикта, 2017).

По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), средний $T_{1/2}$ Тревикты при диапазоне доз от 272 до 819 мг-экв составляет от 84 до 139 дней (B. Carpiniello, F. Pinna, 2016; Е.Б. Любов, 2017).

Данные, собранные в ходе РКИ по эффективности и безопасности препарата Тревикта при поддерживающем лечении шизофрении, позволили установить фармакокинетически эквивалентные (по C_{ss} палиперидона в плазме крови) дозы Ксеплиона и Тревикты. Согласно этим данным, 50 мг-экв Ксеплиона фармакокинетически эквивалентны 175 мг-экв Тревикты, 75 мг-экв Ксеплиона соответствуют 263 мг-экв Тревикты, 100 мг-экв Ксеплиона соответствуют 350 мг-экв Тревикты, а 150 мг-экв Ксеплиона соответствуют 525 мг-экв Тревикты (J. Berwaerts и соавт., 2015).

Во всем остальном (связывание с белками плазмы, распределение в организме, проникновение через гематоэнцефалический барьер – ГЭБ, метаболизм и выведение) фармакокинетика Тревикты идентична таковой у перорального палиперидона (препарат Инвега), за исключением отсутствия эффекта «первого прохождения через печень», свойственного пероральным препаратам. Так, в частности, связывание с белками плазмы (в основном с альбумином) у палиперидона составляет в среднем 74% (B. Carpiniello, F. Pinna, 2016).

Около 59% всей введенной дозы палиперидона выводится из организма в неизмененном виде с мочой и еще около 11% – также в неизмененном виде с калом. Таким образом, палиперидон, в отличие от рисперидона, в гораздо меньшей степени подвергается биотрансформации в печени. Поэтому его фармакокинетика гораздо меньше зависит от индивидуальных генетических особенностей цитохромов P450 печени конкретного пациента, чем фармакокинетика рисперидона (S. Stahl, 2013; P. Ravenstijn и соавт., 2016; B. Carpiniello, F. Pinna, 2016).

Фармакодинамика

Поскольку действующим веществом Тревикты, как и Ксеплиона, является медленно высвобождаемый после инъекции препарата путем гидролиза эстеразами мышечной ткани палиперидон, то сведения о фармакодинамических механизмах действия перорального палиперидона (препарат Инвега) в равной степени применимы и к Ксеплиону, и к Тревикте (S. Stahl, 2013).

Как и для любых других антипсихотиков (АП), окончательно и во всей полноте механизм действия палиперидона пока не выяснен (S. Stahl, 2013; N. Daghistani, J. Rey, 2016). Тем не менее современные данные позволяют предположить, что воздействие палиперидона на продуктивную симптоматику шизофрении опосредуется селективной блокадой дофаминовых рецепторов подтипа D_2 , в меньшей мере – подтипов D_3 и D_4 в мезолимбической системе ($K_i=4,0$ nM, $7,5$ nM и $30,0$ nM соответственно). Относительно низкая степень D_2 -блокады в мезокортикальной и ниг-

ростриарной системах, наблюдаемая при антипсихотических дозах палиперидона, т.е. его относительная селективность к D_2 -рецепторам мезолимбической системы, что вообще свойственно всем АП II (АП-2П) и III поколений (АП-3П), объясняет более низкий по сравнению с АП I поколения (АП-1П) и с рисперидоном уровень экстрапирамидного синдрома (ЭПС) и акатизии и более низкую по сравнению с АП-1П и с рисперидоном склонность палиперидона вызывать когнитивные нарушения, нейролептическую депрессию, нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром («вторичную негативную симптоматику») [A. Schotte и соавт., 1996; S. Stahl, 2013; P. Ravenstijn и соавт., 2016; P. Chue, J. Chue, 2016].

Одновременно сильная блокада палиперидоном серотониновых 5-НТ_{2A}-рецепторов ($K_i=0,25$ nM) приводит к реципрокному повышению уровней дофамина в префронтальной коре, стриатуме и тубероинфундибулярной системе. Блокада 5-НТ_{2C}-рецепторов ($K_i=47,0$ nM) приводит к дополнительному повышению уровней не только дофамина, но и норадреналина в указанных областях мозга. Это не только дополнительно уменьшает вероятность развития ЭПС, акатизии, нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома, нейролептических депрессий и когнитивных нарушений, а также гиперпролактинемии по сравнению с АП-1П и с рисперидоном, но и обуславливает более высокую эффективность палиперидона по сравнению с АП-1П и с рисперидоном в устранении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики шизофрении, при сопоставимой степени D_2 -блокады в мезолимбической системе и сопоставимой эффективности в отношении позитивной симптоматики (A. Schotte и соавт., 1996; S. Stahl, 2013; P. Ravenstijn и соавт., 2016; P. Chue, J. Chue, 2016).

Кроме того, палиперидон также является сильным блокатором 5-НТ₇-подтипа серотониновых рецепторов (более сильным, чем рисперидон; $K_i=1,30$ nM). Это не только приносит дополнительный вклад в общий антипсихотический эффект палиперидона, но и обеспечивает ему сильное положительное влияние на когнитивные функции больных шизофренией, а также на депрессивную симптоматику в рамках шизофрении, на циркадные ритмы и фазовую структуру сна, нередко нарушенные у больных шизофренией (S. Stahl, 2013; C. Álamo, F. López-Muñoz, 2013; M. Corena-McLeod, 2015).

Некоторую роль в общей антидепрессивной, антинегативной и прокогнитивной активности палиперидона при шизофрении, а также в уменьшении ЭПС, акатизии и гиперпролактинемии по сравнению с рисперидоном может играть также слабый или умеренный, но все же клинически значимый ($K_i=380,0$ nM) парциальный агонизм палиперидона к 5-НТ_{1A}-подтипу серотониновых рецепторов (A. Schotte и соавт., 1996).

Подобно рисперидону, палиперидон также является антагонистом α_1 -адренергических и H_1 -гистаминовых рецепторов ($K_i=4,0$ nM и $32,0$ nM соответственно), но эти свойства у него выражены слабее, чем у рисперидона (A. Schotte и соавт., 1996). Эти рецепторные свойства палиперидона, с одной стороны, могут дополнительно уменьшать вероятность возникновения ЭПС и акатизии при терапии им (по аналогии с сильными α_1 -блокирующими свойствами илоперидона, которые приводят к реципрокному повышению уровня дофамина в стриатуме, чем объясняют очень низкую вероятность ЭПС при терапии илоперидоном) [S. Stahl, 2013].

С другой стороны, эти же рецепторные свойства могут обуславливать такие нежелательные побочные эффекты (ПЭ) палиперидона, как ортостатическая гипотензия и тахикардия, заложенность носа (из-за α_1 -адреноблокады), сонливость и седация (из-за H_1 -гистаминовой блокады). Сочетание блокады H_1 -гистаминовых и 5-НТ_{2C}-серотони-

ни для одного из изоферментов системы цитохрома P450 печени (т.е. нейтрален по отношению к ним) [P. Ravenstijn и соавт., 2016; B. Carpiniello, F. Pinna, 2016].

Другие авторы также указывают, что, поскольку палиперидона пальмитат является неактивным пролекарством, которое в организме гидролизуется до активного палиперидона, то при использовании препаратов Тревикта и Ксеплион следует принимать во внимание те межлекарственные взаимодействия, которые были ранее отмечены в исследованиях или в опубликованных клинических случаях для перорального палиперидона (препарат Инвега), а не только те, которые упоминаются непосредственно в инструкциях к данным пролонгированным препаратам (E. Gilday, H. Nasrallah, 2012).

Клинически значимые межлекарственные взаимодействия, которые могут иметь место при назначении любых форм палиперидона (препараты Инвега, Ксеплион, Тревикта), включают в себя возможные нежелательные взаимодействия с гипотензивными лекарственными средствами или с другими лекарствами, способными вызвать ортостатическую гипотензию и тахикардию, с алкоголем и другими средствами, оказывающими угнетающее воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), с сильными индукторами или сильными ингибиторами активности изофермента цитохрома P450 печени CYP3A4, сильными индукторами или сильными ингибиторами активности «насосного» белка ГЭБ Р-гликопротеина (P-gp), а также с другими D₂-антагонистами или, напротив, дофаминергическими препаратами (N. Daghistani, J. Rey, 2016).

Поскольку палиперидон является достаточно сильным α₁-адреноблокатором (хотя и более слабым, чем рисперидон), то он потенциально способен вызывать ортостатическую гипотензию и тахикардию (хотя он вызывает ее реже, чем рисперидон). Поэтому при сочетании палиперидона с гипотензивными лекарствами или с другими средствами, способными вызывать ортостатическую гипотензию и тахикардию, может произойти суммирование этих эффектов и повышение риска развития ортостатической гипотензии и тахикардии (E. Gilday, H. Nasrallah, 2012).

Сочетание палиперидона с алкоголем или другими веществами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС (как с лекарствами, так и с психоактивными веществами – ПАВ), может привести к взаимному усилению седативного действия и степени угнетения ЦНС, иногда вплоть до развития коматозных состояний (E. Gilday, H. Nasrallah, 2012).

Сочетание палиперидона с сильными ингибиторами активности изофермента CYP3A4, такими как эритромицин, кетоконазол, флувоксамин, может привести к значительному повышению концентрации палиперидона в плазме крови. Сочетание же палиперидона с сильными ингибиторами насосной функции белка P-gp, такими как верапамил, дилтиазем, циклоспорин, может привести к усилению проникновения палиперидона через ГЭБ и к повышению его концентрации в ткани мозга и в ликворе. В обоих случаях может наблюдаться усиление действия палиперидона с проявлением его ПЭ или даже признаков токсического действия. Поэтому подобных сочетаний следует по возможности избегать (E. Gilday, H. Nasrallah, 2012).

И наоборот, сочетание палиперидона с сильными индукторами изофермента CYP3A4, такими как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, может значительно снизить уровень палиперидона в плазме крови. Это может привести к ослаблению его антипсихотического действия или даже к рецидиву психоза. Поэтому подобных сочетаний также следует по возможности избегать (E. Gilday, H. Nasrallah, 2012).

Сочетание палиперидона с другими антагонистами D₂-рецепторов (другие АП, метоклопрамид, циннаризин,

прокаинамид, прометазин) или с литием может привести к усилению проявлений ЭПС и/или акатизии и к повышению риска развития злокачественного нейролептического синдрома. И, напротив, сочетание палиперидона с леводопой или с D₂-агонистами, такими как бромокриптин, прамипексол и другие, может привести к ослаблению как антипсихотического действия палиперидона, так и антипаркинсонического, гипопролактинемического и других эффектов упомянутых препаратов. Подобные сочетания не рекомендуются к применению. В тех же случаях, когда их применение необходимо, следует осуществлять тщательный мониторинг эффективности терапии обоими препаратами и выраженности ПЭ (E. Gilday, H. Nasrallah, 2012).

Применение препарата Тревикта в особых подгруппах населения При беременности

Инструкция производителя не рекомендует применение препарата Тревикта (как и других форм палиперидона, включая пероральную) при беременности. Исследования показали, что палиперидон продолжает обнаруживаться в плазме крови в следовых количествах спустя 18 мес после однократного введения препарата Тревикта. Однако клиническое значение этого факта для женщин детородного возраста, получающих терапию препаратом Тревикта, пока не известно (ИМП Тревикта, 2017).

Пока не существует адекватных и хорошо контролируемых РКИ, подтверждающих эффективность и безопасность применения палиперидона в любых его формах выпуска (включая препараты Инвега, Ксеплион, Тревикта) у беременных (N. Daghistani, J. Rey, 2016). Более того, проведение подобных РКИ невозможно по этическим причинам (S. Stahl, 2013; 2017).

Тем не менее исследования палиперидона на животных (как в пероральной форме, так и в форме палиперидона пальмитата) не обнаружили какой-либо тератогенности, мутагенности, эмбриотоксичности или фетотоксичности препарата. У экспериментальных животных при введении палиперидона не наблюдалось какого-либо увеличения частоты пороков развития, патологий плода или повышения частоты выкидышей и преждевременных родов (E. Gilday, H. Nasrallah, 2012).

Опубликовано некоторое количество клинических случаев, документирующих эффективность и безопасность применения палиперидона пальмитата (в формах Ксеплион или Тревикта) у беременных. Так, в 2015 г. турецкими авторами описан случай 28-летней женщины с шизофренией, получавшей Ксеплион на протяжении всей беременности, и на 39-й неделе родившей здорового мальчика весом 3000 г (A. Özdemir и соавт., 2015).

В 2017 г. бразильскими авторами описан другой клинический случай, в котором 34-летняя женщина с шизоаффективным расстройством получала Тревикту на протяжении всей беременности с хорошим эффектом и тоже родила на 38-й неделе здорового ребенка без каких-либо патологий (F. Zamora Rodríguez и соавт., 2017).

Свежий (от 2018 г.) систематический обзор безопасности применения различных АП-2П и АП-3П у беременных указывает, что в литературных данных, доступных авторам, не сообщается о сколько-нибудь клинически значимом повышении риска врожденных пороков развития или уродств у плода при применении рисперидона или палиперидона (включая их пролонгированные формы) на фоне беременности. Вместе с тем данных о безопасности их применения у беременных пока недостаточно, и вряд ли когда-либо будет достаточно в свете невозможности проведения РКИ по этому вопросу из-за этических соображений (P. Damkier, P. Videbech, 2018).

В свете этого авторы вышеупомянутого систематического обзора заключили, что применение рисперидона и палиперидона, включая их пролонгированные формы (Рисполепт Конста, Ксеплион, Тревикта), у беременных потенциально возможно и является оправданным в тех случаях, когда ожидаемая терапевтическая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, даже несмотря на то, что такое их использование не рекомендуется инструкцией производителя (P. Damkier, P. Videbech, 2018).

При кормлении грудью

Инструкция производителя не рекомендует применение препарата Тревикта (как и любых других форм выпуска палиперидона) у кормящих матерей. В случае же необходимости применения Тревикты (или других форм выпуска палиперидона) у кормящей матери инструкция производителя рекомендует рассмотреть вопрос о целесообразности прекращения лактации и перевода ребенка с грудного на искусственное вскармливание (ИМП Тревикта, 2017).

Пока не существует адекватных и хорошо контролируемых РКИ, подтверждающих эффективность и безопасность применения палиперидона в любых его формах выпуска (включая препараты Инвега, Ксеплион, Тревикта) у кормящих матерей (N. Daghistani, J. Rey, 2016). Более того, проведение подобных РКИ невозможно по этическим причинам (S. Stahl, 2013; 2017).

Вместе с тем опубликованные данные исследований говорят о том, что рисперидон и палиперидон лишь в умеренной степени проникают в материнское молоко – в большей мере, чем это делают оланзапин и кветиапин, но в гораздо меньшей мере, чем амисульприд и многие из АП-1П (K. Ilett и соавт., 2004; T. Parikh и соавт., 2014; F. Uguz, 2016).

Не сообщалось о развитии каких-либо ПЭ рисперидона или палиперидона у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, чьи матери получали рисперидон или палиперидон (включая их пролонгированные формы – Рисполепт Конста, Ксеплион, Тревикта) и продолжали кормить грудью в период лечения. Уровни рисперидона и палиперидона в крови младенцев в большинстве описанных случаев были ниже порога обнаружения, либо были очень низкими и не имеющими существенного клинического значения (T. Parikh и соавт., 2014; F. Uguz, 2016).

В свете этого ряд авторов считают, что терапия рисперидоном или палиперидоном (включая их пролонгированные формы – Рисполепт Конста, Ксеплион, Тревикта) на фоне кормления грудью является достаточно безопасной для ребенка. Они указывают, что вопрос о необходимости и целесообразности прекращения лактации или, наоборот, ее продолжения на фоне лечения этими препаратами должен в каждом случае решаться индивидуально, с учетом соотношения ожидаемой пользы для ребенка от грудного вскармливания и ожидаемого риска от воздействия на него лекарства, а также ожидаемой пользы от лечения для матери (T. Parikh и соавт., 2014; F. Uguz, 2016).

У детей и подростков

Эффективность и безопасность применения препарата Тревикта в длительной поддерживающей терапии шизофрении у детей и подростков пока прицельно не изучалась. Производителем препарата применение его в данной возрастной категории не рекомендуется (ИМП Тревикта, 2017).

Стоит особо отметить, что **никакой** из пролонгированных АП (ПАП), включая самые старые ПАП I поколения (ПАП-1П), до сих пор официально не одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) для поддерживающего лечения шизофрении именно у детей и подростков. Между

тем именно у подростков низкая комплаентность поддерживающей терапии АП представляет особенно серьезную проблему. Кроме того, раннее начало шизофрении ассоциируется с более тяжелым ее течением, более частыми рецидивами, более быстрым прогрессированием эмоционально-волевого и когнитивного дефицита. Все это вынуждает практикующих врачей прибегать к *off-label* применению ПАП у подростков, несмотря на отсутствие официального одобрения FDA для такой практики (S. Lytle и соавт., 2017; D. Petric и соавт., 2019).

Экстраполяция имеющихся данных по эффективности и безопасности применения препарата Ксеплион для поддерживающей терапии шизофрении у подростков на Тревикту позволяет предположить, что и препарат Тревикта также может быть эффективным и безопасным в данной возрастной категории (12–17 лет). Более редкие инъекции могут быть особым преимуществом Тревикты у подростков в связи с тем, что многие подростки боятся внутримышечных инъекций (S. Lytle и соавт., 2017; D. Petric и соавт., 2019).

В литературе описаны как минимум 2 случая успешного *off-label* применения новейшего препарата Тревикта для поддерживающей терапии шизофрении именно у подростков. Учитывая, что этот препарат появился на рынке совсем недавно, можно полагать, что со временем таких случаев станет больше (M. Fàbrega и соавт., 2015).

У лиц пожилого и старческого возраста

В РКИ по применению препарата Тревикта для поддерживающего лечения шизофрении участвовало слишком мало пациентов пожилого и старческого возраста с этим заболеванием, для того чтобы можно было сделать окончательные выводы об эффективности и безопасности Тревикты в данной возрастной категории больных шизофренией (M. Vermeir и соавт., 2008).

Однако, экстраполируя имеющиеся данные об эффективности и безопасности применения перорального палиперидона (препарат Инвега) и 1-месячных инъекций палиперидона пальмитата (препарат Ксеплион) у пациентов пожилого и старческого возраста, можно предположить, что и Тревикта при соблюдении надлежащих мер предосторожности может быть эффективной и безопасной в данной возрастной категории (S. Madhusoodanan, D. Zaveri, 2010; M. Krause и соавт., 2018).

Вместе с тем у пациентов пожилого и старческого возраста может замедляться метаболизм многих лекарств (в том числе палиперидона) в печени, а также их выведение через почки (M. Vermeir и соавт., 2008; E. Gilday, H. Nasrallah, 2012). Это может привести к изменению фармакокинетики препарата Тревикта, повышению концентрации палиперидона в крови и увеличению продолжительности действия однократной инъекции препарата. Это, в свою очередь, может привести к плохой переносимости препарата, развитию выраженных ПЭ и даже признаков токсичности палиперидона (M. Vermeir и соавт., 2008; E. Gilday, H. Nasrallah, 2012).

В свете этого у пациентов пожилого и старческого возраста рекомендуется осторожность и умеренность в дозировании препарата Тревикта (как и многих других лекарственных препаратов), при необходимости – коррекция дозы Тревикты в сторону снижения, а также тщательный мониторинг функции печени и почек (N. Daghistani, J. Rey, 2016).

Некоторые авторы, с учетом медленного выведения Тревикты и того факта, что при ее применении равновесная стабильная концентрация палиперидона в плазме крови может быть достигнута только через 1 год и более, и с учетом возможных выраженных изменений фармакокинетики Тревикты в пожилом и старческом возрасте, рекомен-

дуют обязательно проводить у этой возрастной категории больных терапевтический лекарственный мониторинг – регулярное измерение концентрации палиперидона в плазме крови (G. Schoretsanitis и соавт., 2018).

У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью

Поскольку палиперидон в значительном проценте выводится в неизменном виде почками, то его выведение у пациентов с почечной недостаточностью может быть замедленным. Это может привести к повышению концентрации палиперидона в плазме крови, развитию выраженных ПЭ и даже признаков токсичности палиперидона (S. Stahl, 2013; 2017).

В свете этого инструкция производителя не рекомендует применение препарата Тревикта у пациентов с почечной недостаточностью умеренной или тяжелой степени. В то же время применение Тревикты у пациентов с легкими степенями почечной недостаточности вполне возможно и должно основываться на пересчете ранее подобранной для этих пациентов дозы Ксеплиона в эквивалентную дозу Тревикты. На этапе подбора дозы Ксеплиона пациентам с легкой степенью почечной недостаточности могут оказаться необходимыми меньшие его дозы, чем пациентам с нормальной функцией почек (ИМП Тревикта, 2017).

Палиперидон частично метаболизируется в печени (в основном с участием изофермента CYP3A4) до неактивных метаболитов. Поэтому нарушения обезвреживающей функции печени теоретически могут приводить к замедлению элиминации палиперидона, повышению его концентрации в плазме крови и развитию выраженных ПЭ или даже признаков токсичности палиперидона (S. Stahl, 2013; 2017).

Безопасность применения препарата Тревикта у пациентов с выраженными нарушениями функции печени пока прицельно не изучалась. Однако, экстраполируя данные, полученные в исследовании перорального палиперидона (препарат Инвега) и 1-месячных инъекций палиперидона пальмитата (препарат Ксеплион) на Тревикту, можно предположить, что коррекция дозы Тревикты в сторону снижения не требуется у пациентов с легкими или умеренными степенями печеночной недостаточности (E. Gilday, H. Nasrallah, 2012).

В то же время применение препарата Тревикта у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не рекомендуется инструкцией производителя (ИМП Тревикта, 2017).

Влияние курения, гендерных и возрастных различий и массы тела

На концентрации многих АП в плазме крови (например, оланзапина, клозапина) значительно влияет факт курения больного (снижение в 2 и более раза) [S. Stahl, 2013; 2017]. В свете этого важно отметить, что на концентрацию палиперидона в плазме крови курение значимо не влияет, в том числе и при применении препарата Тревикта (B. Carpinello, F. Pinna, 2016).

Ряд АП характеризуется значительными гендерными или возрастными различиями в скорости метаболизма, всасывания, распределения и в других фармакокинетических параметрах. В свете этого интересно отметить, что у женщин, получавших пероральный палиперидон (препарат Инвега) отмечалась более низкая его биодоступность и более низкие уровни палиперидона в плазме по сравнению с мужчинами, вероятно, вследствие эффекта «первого прохождения через печень» (B. Carpinello, F. Pinna, 2016).

В то же время применение инъекционного палиперидона пролонгированного действия (препараты Ксеплион или Тревикта) не сопровождалось какими-либо различиями

между полами во всасывании, биодоступности или в уровне палиперидона в плазме (B. Carpinello, F. Pinna, 2016).

Уровни палиперидона в плазме крови при применении инъекционных форм пролонгированного действия (препараты Ксеплион или Тревикта) также мало зависят от возраста пациента (кроме случаев развития с возрастом почечной или печеночной недостаточности, о чем говорилось выше) [B. Carpinello, F. Pinna, 2016].

Как стабильные (C_{ss}), так и максимальные (C_{max}) уровни многих АП оказываются более низкими у пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Справедливо это и для перорального палиперидона (препарат Инвега). В то же время при применении пролонгированных инъекционных форм палиперидона (препараты Ксеплион или Тревикта) каких-либо различий в фармакокинетике палиперидона между пациентами с нормальной и с избыточной массой тела или ожирением зафиксировано не было (B. Carpinello, F. Pinna, 2016).

Резюмируя все сказанное, можно заключить, что применение пролонгированных инъекционных форм палиперидона (препараты Ксеплион или Тревикта) создает более стабильные и предсказуемые уровни палиперидона в плазме крови, чем применение перорального палиперидона (препарат Инвега), и в меньшей степени, чем пероральная терапия, зависит от пола, возраста, массы тела больного, а также от факта курения (B. Carpinello, F. Pinna, 2016).

Противопоказания и особые меры предосторожности

Палиперидон во всех его формах выпуска, как и все другие АП, включая препарат Тревикта, ассоциируется с повышенным риском преждевременной смертности от любых причин и с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности у пожилых пациентов с различными формами деменции, а также с развитием у них беспомощного состояния. Как и для всех остальных АП американские инструкции по применению палиперидона во всех формах выпуска (Invega, Invega Sustenna, Invega Trinza), по настоянию FDA, содержат специальное выделенное черной рамкой предупреждение об этом (S. Stahl, 2013; 2015; 2017).

Тем не менее применение палиперидона у пожилых пациентов, например с деменцией Альцгеймера, для контроля поведения или для уменьшения симптомов психоза может быть оправданным в тех случаях, когда ожидаемая терапевтическая польза превышает ожидаемый риск (S. Stahl, 2013; 2015; 2017).

Нельзя применять палиперидон в любых его формах выпуска (включая препарат Тревикта) для лечения психозов или для контроля поведения у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) или с деменцией с тельцами Леви – ДТЛ (хотя при других формах деменции, не сопровождающихся выраженными ЭПС, осторожное применение палиперидона возможно). Единственными разрешенными FDA препаратами из группы АП для лечения психозов или для контроля поведения у больных с БП или с ДТЛ являются низкие дозы клозапина или кветиапина как АП, обладающих самым низким потенциалом вызывания или усугубления ЭПС (S. Stahl, 2013; 2015; 2017).

Это противопоказание обосновывается тем, что пациенты с БП или ДТЛ имеют резко повышенную чувствительность к ПЭ от любых АП или вообще D₂-блокаторов, в том числе палиперидона. При попытке применения палиперидона или других мощных АП у таких больных может наблюдаться резкое ухудшение течения болезни, резкое усиление ЭПС вплоть до полной акинезии (акинетического криза), развитие спутанности сознания, беспомощности, ступорозных состояний, резкое усиление когнитивных нарушений (порой вплоть до делирия), нарушения глотания (дисфагия) или провокация развития злокачественного нейролептического синдрома (S. Stahl, 2013; 2015; 2017; N. Daghistani, J. Rey, 2016).

Практические вопросы дозирования Тревикты и перевода с Ксеплиона на Тревикту

Как показывают данные фармакокинетических исследований, перевод с Ксеплиона на Тревикту целесообразен и допустим только после предварительного подбора дозы Ксеплиона и последующей стабилизации состояния пациента на нем в течение не менее 4 мес, с констатацией хорошего или удовлетворительного терапевтического эффекта от применения Ксеплиона, а также хорошей или удовлетворительной переносимости лечения Ксеплионом. Доза Тревикты при таком переводе должна быть приблизительно в 3,5 раза больше ранее подобранной дозы Ксеплиона; см. таблицу (S. Gopal и соавт., 2015; B. Carpinello, F. Pinna, 2016; ИМП Тревикта, 2017; R. Emsley, S. Kilian, 2018).

Понятия «ранее подобранная стабильная доза Ксеплиона» и «пациент должен быть предварительно стабилизирован на Ксеплионе перед переводом на Тревикту» инструкция производителя интерпретирует следующим образом: доза Ксеплиона не должна меняться ни в большую, ни в меньшую сторону в течение, по крайней мере, последних 2 мес перед планируемым переводом на Тревикту. То есть как минимум последние 2 инъекции Ксеплиона перед началом введения Тревикты должны быть в одной и той же дозе. При этом пациент должен быть клинически стабилен (т.е. его состояние не должно значительно изменяться в худшую сторону за время наблюдения) или находиться в частичной или полной ремиссии на этой подобранной дозе Ксеплиона (ИМП Тревикта, 2017; R. Emsley, S. Kilian, 2018).

При переводе с Ксеплиона на Тревикту рекомендуется в тот день, когда по графику должно было бы состояться введение очередной ежемесячной дозы Ксеплиона, вместо нее ввести пациенту фармакокинетически эквивалентную, согласно таблице пересчета, первую дозу Тревикты. Однако допускаются небольшие отклонения от этого графика. Согласно инструкции производителя, первую дозу Тревикты можно ввести пациенту в пределах до 7 дней до или после того дня, когда по графику должно было бы состояться введение очередной ежемесячной дозы Ксеплиона (ИМП Тревикта, 2017).

Рекомендованные производителем дозы Тревикты для 1-й инъекции составляют 175, 263, 350 или 525 мг-экв и должны соответствовать предшествующей дозе Ксеплиона, умноженной на 3,5 (B. Carpinello, F. Pinna, 2016). В дальнейшем при необходимости корректировку дозы Тревикты можно проводить каждые 3 мес, ориентируясь на установленные производителем «ступени» эскалации или снижения доз, на таблицы пересчета доз Ксеплиона в дозы Тревикты, а также на клинический эффект и переносимость препарата. Поддерживающие дозы Тревикты, начиная со 2-й инъекции и далее, могут варьироваться в диапазоне от 175 до 525 мг-экв (ИМП Тревикта, 2017).

Важно иметь в виду, что из-за очень большого $T_{1/2}$ собственного препарату Тревикта, как желаемый терапевтический эффект от повышения дозы Тревикты, так и проявление или усиление ее ПЭ при чрезмерно большой дозе препарата могут наблюдаться только через несколько месяцев после повышения дозы Тревикты. Аналогично замедленным, отсроченным до нескольких месяцев может быть уменьшение или исчезновение ПЭ после снижения дозы Тревикты (ИМП Тревикта, 2017).

В свете этого авторитетный психофармаколог Стивен Шталь рекомендует в случае дестабилизации состояния или рецидива психоза осуществлять временный обратный перевод на Ксеплион (введение фармакокинетически эквивалентной 1-месячной дозы Ксеплиона вместо очередной 3-месячной инъекции Тревикты или введение Ксеплиона досрочно, в случае острого состояния). Эффект от маневрирования дозой Ксеплиона проявляется быстрее,

Последняя доза Ксеплиона, мг	Начальная доза Тревикты, мг
50	175
75	263
100	350
150	525

чем эффект от изменения дозы Тревикты, и это является важным его преимуществом при купировании обострений. Обратный же переход на Тревикту он рекомендует предпринимать, как и в случае первого перевода, только спустя несколько месяцев стабильного состояния на подобранной дозе Ксеплиона (S. Stahl, 2013; 2017).

Как и в случае применения любых других ПАП при применении Тревикты настоятельно рекомендуется, чтобы пациенты строго соблюдали график инъекций препарата и, во всяком случае, не пропускали очередные инъекции. Инъекции Тревикты делаются 1 раз в 3 мес (примерно 4 инъекции в год). Однако этот график не является абсолютно жестким. При необходимости очередная инъекция Тревикты может быть перенесена на срок до 2 нед до или после запланированной календарной даты. При таком варьировании времени очередного введения Тревикты (в пределах 2 нед) средняя концентрация палиперидона в плазме крови, по данным популяционных фармакокинетических исследований, меняется мало, и это изменение клинически незначимо (ИМП Тревикта, 2017; Е.В. Оленева и соавт., 2017).

Если с момента последней инъекции Тревикты прошло более 3 мес, но не более 3,5–4 мес, то очередную дозу Тревикты следует ввести как можно скорее, во избежание рецидива психоза (ИМП Тревикта, 2017).

Если же с момента последней инъекции Тревикты прошло более 4 мес, но меньше 9 мес, то не следует сразу возобновлять терапию Тревиктой, так как она начинает действовать медленно, медленно достигает C_{max} и может «не успеть» предотвратить рецидив психоза в этот промежуток времени. Вместе с тем, если интервал между инъекциями Тревикты составил менее 9 мес, то повторный период стабилизации на Ксеплионе перед переводом на Тревикту не нужен. Достаточно ввести положенную по пересчету «нагрузочную» дозу Ксеплиона глубоко в дельтовидную мышцу двумя инъекциями в дни 1 и 8. Через 1 мес после этого можно продолжить поддерживающую терапию Тревиктой в прежней дозе (в той же дозе, которая предшествовала пропущенной инъекции Тревикты) [S. Stahl, 2013; 2017; ИМП Тревикта, 2017; Е.В. Оленева и соавт., 2017].

В дальнейшем после пропуска одной инъекции Тревикты на срок до 9 мес и возобновления терапии по указанному выше алгоритму, инъекции Тревикты повторяют, как обычно, каждые 3 мес (S. Stahl, 2013; 2017; ИМП Тревикта, 2017; Оленева и соавт., 2017).

Если же с момента последней инъекции Тревикты прошло более 9 мес, то необходима повторная предварительная стабилизация пациента на Ксеплионе в течение не менее чем 4 мес перед тем, как снова предпринять попытку перевода пациента на Тревикту. Лечение после такого длительного перерыва возобновляют с использованием стандартного режима начальной терапии Ксеплионом (при необходимости, когда имеется высокий риск рецидива психоза в ближайшее время – с использованием принципа «нагрузочной дозы» в первых двух инъекциях Ксеплиона в дни 1 и 8) [S. Stahl, 2013; 2017; ИМП Тревикта, 2017; Е.В. Оленева и соавт., 2017].

Инструкция производителя указывает, что у пациентов с начальными или легкими степенями почечной недостаточности (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин) начальная доза Ксеплиона должна быть снижена на 25%. В дальнейшем при переводе таких пациентов с подобран-

ной дозы Ксеплиона на Тревикту пересчет дозы Ксеплиона в дозу Тревикты, как и у пациентов с нормальной функцией почек, осуществляется тоже с коэффициентом умножения 3,5. Однако при этом рассчитанная доза Тревикты у пациентов с начальной или легкой степенью почечной недостаточности не должна превышать 350 мг-экв. Такая же корректировка доз Ксеплиона и Тревикты рекомендуется и у пожилых пациентов со сниженной функцией почек (ИМП Тревикта, 2017).

У пациентов любого возраста с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности, а также с тяжелой печеночной недостаточностью, инструкция производителя не рекомендует применение препарата Тревикта вообще (В. Carpinello, F. Pinna, 2016; ИМП Тревикта, 2017).

Вместе с тем коррекция дозы препарата Тревикта у пациентов любого возраста с легкими или умеренными степенями печеночной недостаточности или у пожилых пациентов с нормальной функцией почек, как правило, не требуется (В. Carpinello, F. Pinna, 2016; ИМП Тревикта, 2017).

Процедура инъекции Тревикты

Согласно инструкции производителя препарат Тревикта следует вводить глубоко в дельтовидную или глубоко в ягодичную мышцу с использованием длинной 1,5-дюймовой иглы, с достаточно большим для прохождения кристаллов суспензии Тревикты просветом (22G). Пациентам с массой тела более 90 кг не рекомендуется введение препарата Тревикта в ягодичную мышцу. У таких пациентов следует выбрать метод введения Тревикты строго в дельтовидную мышцу. Это обусловлено тем, что при введении препарата в ягодичную мышцу у таких пациентов существует риск попасть не в мышцу, а в подкожную жировую клетчатку (ИМП Тревикта, 2017; Е.Б. Любов, 2017).

Непосредственно перед введением суспензии препарата Тревикта шприц следует энергично встряхивать в течение как минимум 15 с, держа его колпачком вверх. Это нужно сделать не позднее чем за 5 мин до самой инъекции (т.е. нельзя держать приготовленную и хорошо взболтанную суспензию Тревикты более 5 мин – это чревато повторным оседанием кристаллов суспензии). Поскольку Тревикта содержит более крупные кристаллы, чем Ксеплион, то важным различием между процедурами приготовления Ксеплиона и Тревикты является сила и продолжительность встряхивания шприца, которое необходимо для правильного приготовления гомогенной суспензии (P. Ravenstijn и соавт., 2016).

Неправильное (недостаточно энергичное или недостаточно продолжительное) встряхивание шприца с суспензией Тревикты может привести к образованию мелких комочков из слипшихся кристаллов палиперидона пальмитата. В результате этого может не получиться ввести пациенту все содержимое цилиндра шприца. Если это все-таки произошло, то рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента на предмет возможного рецидива симптомов психоза до следующей инъекции Тревикты (Е.В. Оленева и соавт., 2017).

Вопросы комплаентности, переносимости и безопасности применения

Имеющиеся данные о безопасности и переносимости препарата Тревикта позволяют утверждать, что Тревикта в целом хорошо переносится и безопасна при длительном поддерживающем лечении шизофрении. Наблюдавшиеся как в ходе РКИ, так и в ходе постмаркетингового клинического применения препарата Тревикта ПЭ были достаточно редкими, и соответствуют тем, которые ранее описаны для препарата Ксеплион и для перорального палиперидона (препарат Инвера) [R. Herold, 2017].

Важным преимуществом Тревикты перед Ксеплионом и Инвергой является то, что благодаря более редкому режиму дозирования она создает меньшее количество пиков концентрации в крови вскоре после введения, а также дает менее резкий спад концентрации перед очередным введением. Тревикта характеризуется более плавной кривой концентрации в крови. Это, в свою очередь, транслируется в меньшее количество и меньший риск «пиковых» ПЭ вскоре после введения, на фоне пика концентрации препарата в крови (это, например, такие ПЭ, как острые ЭПС, острая акатизия, чрезмерная сонливость и седация, ортостатическая гипотензия), а также в меньший риск так называемых «ПЭ отмены» (акатизия отмены, дискинезии отмены, кратковременные «прорывы» психопатологической симптоматики) на фоне снижения концентрации в крови накануне очередной инъекции (R. Herold, 2017).

По данным РКИ, наиболее часто (с частотой 5% и более) при применении Тревикты регистрировались следующие ПЭ: местные постинъекционные реакции, прибавка массы тела, головные боли, повышение частоты инфекций верхних дыхательных путей, акатизия, лекарственный паркинсонизм (ИМП Тревикта, 2017). Кроме того, иногда отмечались также такие ПЭ, как ортостатическая гипотензия и тахикардия, тошнота и рвота, тревога, беспокойство, нарушения сна (возможно, связанные с возникновением акатизии), депрессия, неблагоприятные изменения в метаболическом профиле крови (гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, дислипидемия), повышение пролактина в крови и связанные с этим ПЭ (нарушения либидо и сексуальной функции, гинекомастия у мужчин, аменорея или нарушения менструального цикла, галакторея у женщин) [ИМП Тревикта, 2017].

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, опубликованном в 2015 г., одна группа авторов предприняла сравнение эффективности, безопасности и переносимости препарата Тревикта с плацебо при длительном поддерживающем лечении шизофрении. Авторами этого РКИ показано, что препарат Тревикта в целом хорошо переносится и безопасен при применении по данному показанию. Уровень ПЭ в данном РКИ был низким. Наиболее частые зарегистрированные ПЭ Тревикты в этом РКИ: прибавка массы тела более чем на 7% от исходной (10% у Тревикты против 1% у плацебо), головные боли (9% против 4%), лекарственный паркинсонизм и другие проявления ЭПС (8% против 3%), акатизия (4% против 1%), назофарингит или набухание слизистой носа, заложенность носа (6% против 1%) [J. Verwaerts и соавт., 2015].

В другом, более позднем (от 2016 г.), двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ P. Ravenstijn и соавт. тоже изучали как эффективность, так и безопасность, и переносимость препарата Тревикта в сопоставлении с плацебо при длительном поддерживающем лечении шизофрении.

Авторам этого исследования также удалось показать, что Тревикта в целом хорошо переносится и безопасна при длительном поддерживающем лечении шизофрении. Возникновение тех или иных ПЭ или плохая переносимость Тревикты редко служили основаниями для прекращения лечения. Наиболее распространенные ПЭ Тревикты, зарегистрированные в этом РКИ: назофарингит или набухание слизистой носа, заложенность носа – у 11% пациентов, головные боли – у 9%, прибавка массы тела – у 5,2%, боли в спине – у 5,2% (P. Ravenstijn и соавт., 2016).

По данным других авторов, наиболее распространенными ПЭ, которые наблюдаются при лечении препаратом Тревикта, являются прибавка массы тела, гиперпролактинемия, иногда ЭПС или акатизия. Однако эти ПЭ отмечались, согласно наблюдениям, не более чем в 10% случаев применения Тревикты, и, как правило, были легкой или умеренной степени выраженности (В. Carpinello, F. Pinna, 2016).

Опубликованный в 2016 г. систематический обзор и метаанализ эффективности, безопасности и переносимости препарата Тревикта при длительном поддерживающем лечении шизофрении заключил, что, согласно имеющимся данным РКИ, Тревикта безопасна и достаточно хорошо переносится больными с этой патологией, и что ее профиль ПЭ, переносимости и безопасности аналогичен таковым у препаратов Ксеплион и Инвега (Y. Lamb, G. Keating, 2016).

Отдельно авторы упомянутого метаанализа отметили, что, несмотря на достаточно частую регистрацию в РКИ повышения уровня пролактина в плазме крови при применении препарата Тревикта, частота ПЭ, связанных с гиперпролактинемией (нарушения либидо и сексуальной функции у обоих полов, гинекомастия у мужчин, аменорея или нарушения менструального цикла, галакторея у женщин), по данным тех же РКИ, оказалась достаточно низкой (Y. Lamb, G. Keating, 2016).

Важным вопросом безопасности при применении любого АП является также вопрос о его влиянии на интервал QT_c и о его способности вызывать тахикардию. Конкретно для препарата Тревикта показано, что тахикардия наблюдается у 7% пациентов, получающих Тревикту, против 3% при применении плацебо. Пациенты с удлинением интервала QT_c более чем на 30–60 мс от исходного (до начала РКИ) встречались с частотой от 3,2 до 6,9% среди получавших Тревикту и от 2,8 до 5,5% – среди получавших плацебо (J. Berwaerts и соавт., 2015; P. Ravenstijn и соавт., 2016).

Опубликованные на сегодняшний день данные РКИ пока не позволяют сделать однозначных и окончательных выводов о том, как поддерживающая терапия Тревиктой субъективно воспринимается пациентами с шизофренией, и действительно ли более редкие инъекции препарата Тревикта транслируются в более высокую приверженность пациентов к терапии им по сравнению с препаратом Ксеплион (B. Carpiniello, F. Pinna, 2016).

Однако в пользу того, что это действительно так и есть, и что в подавляющем проценте случаев терапия Тревиктой приводит к улучшению субъективного качества жизни пациентов с шизофренией, свидетельствует зарегистрированная в РКИ очень низкая частота отказов от продолжения лечения препаратом Тревикта – 4% (B. Carpiniello, F. Pinna, 2016).

В одном недавнем (2018 г.) двойном слепом РКИ, в котором участвовали 152 пациента с шизофренией, показано, что перевод с Ксеплиона на Тревикту ассоциируется не только с улучшением приверженности собственно противорецидивной терапии шизофрении, но и с улучшением течения и повышением приверженности терапии таких коморбидных заболеваний, как зависимость от ПАВ или злоупотребление ПАВ, сахарный диабет, гипертоническая болезнь. Возможно, этот эффект связан с общим улучшением психического состояния на фоне более высокой приверженности поддерживающей терапии, восстановлением критичности, уменьшением негативной и когнитивной симптоматики и с происходящим при этом повышением внимания пациента к своему психическому и соматическому состоянию и лечению сопутствующих заболеваний (B. Emond и соавт., 2018).

Данные этого РКИ позволяют предположить, что применение Тревикты может улучшить приверженность пациентов не только собственно поддерживающей противорецидивной терапии шизофрении, но и лечению сопутствующих заболеваний, а также результаты их лечения. Значительная экономия времени и ресурсов врача, медперсонала и самого пациента за счет более редких инъекций Тревикты (по сравнению с альтернативными АП) делает такой метод повышения приверженности терапии сопутствующих заболеваний экономически выгодным (B. Emond и соавт., 2018).

Учитывая, что Тревикта является еще достаточно новым на рынке препаратом, по которому пока существует лишь небольшое количество РКИ, в будущем можно ожидать появления дополнительной информации как из новых РКИ, так и из открытых натуралистических исследований, описывающих приверженность терапии, эффективность, безопасность и переносимость препарата в реальной клинической практике, в том числе среди подгрупп пациентов с шизофренией, отягощенной коморбидными соматическими и психическими патологиями, а также с коморбидным злоупотреблением ПАВ или зависимостью от ПАВ (D. Taylor и соавт. 2014; A. Schreiner и соавт., 2014; L. Hargarter и соавт., 2015).

Подобные натуралистические данные, подтверждающие высокую эффективность и безопасность, хорошую переносимость и высокий уровень приверженности терапии не только в РКИ, но и в реальной клинической практике, в том числе у пациентов с различными соматическими, психическими и наркологическими коморбидностями, на сегодняшний день уже имеются для препарата Ксеплион (D. Taylor и соавт., 2014; A. Schreiner и соавт., 2014; L. Hargarter и соавт., 2015).

Эффективность и безопасность препарата Тревикта в длительном поддерживающем лечении шизофрении

Согласно инструкции производителя препарат Тревикта предназначен для длительного поддерживающего лечения шизофрении у клинически стабильных пациентов, которые до этого получали лечение препаратом Ксеплион в течение как минимум 4 мес и за это время продемонстрировали хорошую или удовлетворительную терапевтическую эффективность и переносимость Ксеплиона (ИМП Тревикта, 2017).

Поскольку препарат Тревикта медленно всасывается, то он не предназначен для лечения пациентов с острыми психотическими состояниями. Кроме того, из-за медленного (в течение 3 мес) выведения препарата Тревикта его нельзя применять у пациентов, у которых непосредственно перед этим не была продемонстрирована хорошая или удовлетворительная эффективность и переносимость препарата Ксеплион (1-месячного палиперидона пальмитата). Таким образом, препарат Тревикта нельзя применять для непосредственного перевода с любых других АП, неважно – пероральных или инъекционных. До перевода на Тревикту пациент должен быть переведен на Ксеплион и стабилизирован на нем в течение как минимум 4 мес (Е.В. Оленева и соавт., 2017).

Сопоставление эффективности и безопасности применения Тревикты с плацебо при длительной поддерживающей терапии шизофрении

В 2015 г. в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ показано, что применение препарата Тревикта значительно удлиняет время до появления первых признаков рецидива психоза, а также значительно снижает средний балл по шкале PANSS и улучшает средний балл по шкале общего клинического впечатления – CGI (т.е. уменьшает резидуальную симптоматику шизофрении в межприступном периоде) по сравнению с применением плацебо (J. Berwaerts и соавт., 2015).

Кроме того, клиническое улучшение при применении Тревикты ассоциировалось также со статистически достоверным по сравнению с плацебо улучшением общего качества жизни, показателей когнитивного, личностного и социального функционирования больных шизофренией, в частности среднего балла по шкале PSP. Важно, что это улучшение носило прогрессивный характер, т.е. развертывалось постепенно в течение всего срока лечения Тревиктой (12 мес) [J. Berwaerts и соавт., 2015].

У пациентов, которым не была показана пожизненная терапия АП (согласно рекомендациям ВОЗ после 1-го психотического эпизода рекомендуется поддерживающее лечение АП в течение минимум 2 лет, после 2-го – в течение минимум 5 лет, и только после 3-го эпизода однозначно рекомендуется пожизненная терапия), после прекращения лечения Тревиктой в значительно большем проценте случаев (46%) сохранялся высокий уровень социального и личностного функционирования (общий балл по шкале личностного и социального функционирования PSP выше 70), чем у пациентов, получавших плацебо (J. Berwaerts и соавт., 2015).

Это позволяет утверждать, что лечение Тревиктой не только эффективно профилактирует рецидивы шизофрении, но и способно тормозить прогрессирование болезни, нарастание эмоционально-волевого и когнитивного дефицита, способствует восстановлению и поддержанию социального и личностного функционирования больных шизофренией. Этот эффект может сохраняться даже после прекращения лечения, по крайней мере, у пациентов с благоприятным течением болезни и малым количеством рецидивов (J. Berwaerts и соавт., 2015).

Такая способность в целом характерна для АП-2П и АП-3П, в сравнении с АП-1П (S. Stahl, 2013; 2015).

В 2016 г. опубликованы результаты еще одного крупного многоцентрового (в общей сложности 506 пациентов с разными формами шизофрении обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет из 8 разных стран) двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ по изучению эффективности и безопасности применения препарата Тревикта в длительном поддерживающем лечении шизофрении (B. Carpiniello, F. Pinna, 2016).

Из общего числа участников данного РКИ 462 (91%) пациента уже получали ранее, до начала исследования и перевода на Ксеплион, а затем рандомизации либо к переводу на Тревикту, либо к получению плацебо, какие-либо АП. В частности, 318 (63%) человек до начала исследования получали пероральные АП-2П или АП-3П, 118 (23%) человек – пероральные АП-1П, и 89 (18%) человек – какие-либо ПАП, в том числе 36 из них (7% от общего числа участников) – Ксеплион [B. Carpiniello, F. Pinna, 2016].

Авторами этого РКИ убедительно продемонстрирована высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата Тревикта в сопоставлении с плацебо при длительном противорецидивном лечении шизофрении. Кроме того, при ретроспективном сравнении результатов лечения препаратом Тревикта с результатами лечения АП, которые пациенты получали до включения в исследование, выявлено преимущество препарата Тревикта над всеми ранее применявшимися АП по таким параметрам, как эффективность профилактики рецидивов, уровень комплаентности больных к продолжению терапии, общее качество жизни (B. Carpiniello, F. Pinna, 2016).

Особенно значительным было преимущество препарата Тревикта над пероральными АП, а также над ПАП-1П, что не должно вызывать удивления (B. Carpiniello, F. Pinna, 2016).

В 2017 г. опубликован систематический обзор и мета-анализ двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, посвященных изучению эффективности, безопасности и переносимости препарата Тревикта при длительной поддерживающей терапии шизофрении в сопоставлении с плацебо. Автор этого обзора заключил, что применение препарата Тревикта значительно снижает частоту, тяжесть и длительность рецидивов шизофрении по сравнению с плацебо, и что Тревикта в целом хорошо переносится и является безопасным методом противорецидивного лечения шизофрении (R. Herold, 2017).

Кроме того, R. Herold также сделал вывод о том, что сопоставление данных из этих РКИ с данными из РКИ Ксеплиона позволяет заключить, что эффективность, безопасность и переносимость применения Тревикты в качестве противорецидивного лечения шизофрении как минимум эквивалентны таковым у Ксеплиона или даже несколько лучше, чем у Ксеплиона (R. Herold, 2017).

Высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата Тревикта, в сопоставлении с плацебо, при длительном поддерживающем лечении шизофрении убедительно продемонстрирована в ряде методологически безупречных, хорошо спланированных двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ III фазы. После этого Тревикта получила регистрацию FDA (Y. Lamb, G. Keating, 2016).

В упомянутых предрегистрационных двойных слепых РКИ III фазы показано не только то, что Тревикта эффективнее плацебо в отношении удлинения времени до появления первых признаков рецидива шизофрении, в отношении снижения частоты, тяжести и длительности рецидивов, но и то, что противорецидивная активность Тревикты как минимум не уступает таковой у Ксеплиона или даже несколько превосходит последнюю (Y. Lamb, G. Keating, 2016).

Кроме того, в РКИ III фазы также показано, что Тревикта эффективнее плацебо в отношении стабилизации ремиссии и повышения ее качества (уменьшения резидуальной симптоматики шизофрении в межприступный период по шкале PANSS), улучшения общего клинического впечатления по шкале CGI, в отношении улучшения общего качества жизни больных шизофренией, а также в отношении улучшения показателей функционального восстановления пациентов (их социального, когнитивного и личностного функционирования). Вместе с тем по этим параметрам Тревикта существенно не отличалась от Ксеплиона, но характеризовалась более высокой комплаентностью (приверженностью лечению), чем Ксеплион (Y. Lamb, G. Keating, 2016).

Сопоставление эффективности и безопасности применения Ксеплиона и Тревикты при длительной поддерживающей терапии шизофрении

В 2016 г. международная исследовательская группа приняла двойное слепое многоцентровое сравнительное РКИ с целью прямого сопоставления эффективности и безопасности длительной поддерживающей терапии шизофрении Тревиктой и Ксеплионом. Это РКИ было очень крупным по масштабам выборки. В нем приняли участие в общей сложности 1016 пациентов обоего пола с разными формами шизофрении, которые ранее были успешно стабилизированы на Ксеплионе (A. Savitz и соавт., 2016).

После проведения первичного скрининга и 17-недельной открытой фазы стабилизации с гибким подбором дозы Ксеплиона все пациенты, достигшие клинически стабильного состояния, рандомизированы либо к продолжению терапии Ксеплионом в подобранной на первом этапе дозировке (которая в дальнейшем оставалась фиксированной на протяжении всего второго этапа исследования; 50, 75, 100 или 150 мг-экв в дельтовидную или ягодичную мышцу, 1 раз в месяц), либо к переводу на Тревикту в дозе, эквивалентной ранее подобранной дозе Ксеплиона (также фиксированной на протяжении всего второго этапа исследования; 175, 263, 350 или 525 мг-экв в дельтовидную или ягодичную мышцу, 1 раз в 3 мес; с целью недопущения распознавания пациентом факта перевода на Тревикту пациенты, рандомизированные к переводу на нее, в промежутках между трехмесячными инъекциями Тревикты получали ежемесячные инъекции нейтральной суспензии, не содержащей активного вещества) [A. Savitz и соавт., 2016].

Вторая (двойная слепая) фаза упомянутого РКИ длилась 48 нед. При этом показано, что Тревикта как минимум не уступает Ксеплиону по общей противорецидивной активности и по способности стабилизировать и поддерживать ремиссию при шизофрении. Частота рецидивов (повторных эпизодов психоза) была приблизительно равной в группах Тревикты и Ксеплиона. Примерно сходны в обеих группах были также изменения суммарного балла по шкале PANSS и баллов по отдельным подшкалам (позитивной, негативной, когнитивной и аффективной симптоматики), а также изменения по шкале оценки качества жизни и по шкале CGI (A. Savitz и соавт., 2016).

Кроме того, авторы вышеупомянутого исследования также доказали, что Тревикта и Ксеплион в эквивалентных дозах являются фармакокинетически эквивалентными (характеризуются сопоставимыми уровнями палиперидона в плазме крови в течение всего срока действия инъекции). В обеих группах больных (как в группе Ксеплиона, так и в группе Тревикты) также наблюдались сходные профили переносимости и безопасности препаратов, сходный уровень ПЭ. Поскольку в этом РКИ пациенты, рандомизированные к получению Тревикты, в промежутках между 3-месячными инъекциями Тревикты получали ежемесячные инъекции нейтральной суспензии, то примерно одинаковым в обеих группах был и уровень местных постинъекционных реакций (A. Savitz и соавт., 2016).

Самым частым ПЭ в обеих группах (как в группе Ксеплиона, так и в группе Тревикты) в данном РКИ была прибавка массы тела (A. Savitz и соавт., 2016).

В дальнейшем авторы упомянутого РКИ провели более детальный анализ сравнительной эффективности Ксеплиона и Тревикты на той же выборке пациентов по показателям достижения симптоматической ремиссии (исчезновения симптомов шизофрении или уменьшения их до уровня «ниже порога, необходимого для синдромальной диагностики») и функциональной ремиссии (восстановления когнитивного, социального, семейно-бытового и профессионального функционирования больных) [A. Savitz и соавт., 2017].

Упомянутый анализ показал, что Тревикта и Ксеплион эквивалентны также и по параметрам достижения как симптоматической (клинической), так и функциональной ремиссии. Так, в группе Тревикты симптоматическая клиническая ремиссия достигнута в 50,3% против 50,8% случаев в группе Ксеплиона. Функциональная же ремиссия, характеризующаяся более или менее полным восстановлением всех аспектов функционирования больного, достигнута у 42,5% пациентов в группе Тревикты и у 43,9% – в группе Ксеплиона (A. Savitz и соавт., 2017).

Большой клинический интерес представляет также анализ сравнительной эффективности терапии различными АП в тех этнических субпопуляциях, про которые уже известно, что они имеют значительные фармакогенетические отличия от «среднего по человечеству» или от субпопуляции белых людей (например, отличия в распространенности в данной этнической субпопуляции тех или иных полиморфизмов генов ферментов системы цитохрома P450 или полиморфизмов гена насосного белка ГЭБ P-gp) [A. Savitz и соавт., 2017].

Для того чтобы прояснить этот интересный вопрос, той же группой авторов выполнен отдельный анализ подвыборки пациентов из упомянутого исследования, принадлежащих к этническим подгруппам выходцев или жителей Восточной Азии (Китай, Япония) и Юго-Восточной Азии (Корея, Индонезия и др.). Эта подвыборка составила в общей сложности 510 пациентов обоего пола с разными формами шизофрении (A. Savitz и соавт., 2017).

Опять-таки этот анализ показал, что и в данной особой этнической подвыборке пациентов с шизофренией препа-

раты Тревикта и Ксеплион характеризуются сходной эффективностью в уменьшении симптомов шизофрении, профилактике рецидивов (повторных эпизодов психоза), стабилизации ремиссии и улучшении общего качества жизни больных шизофренией, в восстановлении их социального, семейно-бытового и профессионального функционирования. Кроме того, оба препарата, как Ксеплион, так и Тревикта, также характеризуются сходными профилями переносимости и безопасности, сходным уровнем ПЭ в данных особых этнических подгруппах (A. Savitz и соавт., 2017).

Так, в частности, процент пациентов с рецидивом шизофрении на фоне продолжения поддерживающей терапии в данных этнических подгруппах был примерно одинаковым в группе Тревикты (10,2%) и в группе Ксеплиона (11,8%). Примерно одинаковыми в обеих группах препаратов – Ксеплиона и Тревикты – на данной этнической подвыборке оказалось и среднее снижение общего балла симптоматики шизофрении по шкале PANSS, а также баллов по ее отдельным субдоменам (позитивной, негативной, когнитивной и аффективной симптоматики), и среднее улучшение общего качества жизни, и среднее улучшение показателей по шкале CGI (A. Savitz и соавт., 2017).

Сопоставимыми в обеих группах препаратов – Ксеплиона и Тревикты – на данной этнической подвыборке оказались также показатели частоты достижения симптоматической (клинической) и функциональной ремиссии шизофрении (A. Savitz и соавт., 2017).

В 2017 г. опубликован метаобзор, в котором авторы предприняли попытку сопоставить эффективность противорецидивного лечения при шизофрении с применением перорального палиперидона (препарат Инвега) с применением 1-месячного палиперидона пальмитата (препарат Ксеплион) и с применением 3-месячного палиперидона пальмитата (препарат Тревикта). Эффективность противорецидивного лечения оценивалась как среднее время до момента рецидива психоза после прекращения лечения тем или иным препаратом. При этом, что особенно важно для интерпретации полученных данных, под моментом прекращения лечения, в случае применения пролонгированных форм палиперидона, подразумевался не просто момент пропуска очередной инъекции, а момент ожидаемого, согласно фармакокинетике препарата, его полного или почти полного выведения (P. Weiden и соавт., 2017).

В упомянутый метаобзор вошли данные из трех методологически корректных двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ по поддерживающей терапии шизофрении с применением указанных трех форм выпуска палиперидона – пероральной (препарат Инвега), пролонгированной 1-месячной (препарат Ксеплион) и пролонгированной 3-месячной (препарат Тревикта). Суммарное число участников всех трех вошедших в данный метаобзор РКИ составило 449 человек (P. Weiden и соавт., 2017).

Авторами данного метаобзора убедительно показано, что лечение Тревиктой способствует более эффективной профилактике рецидивов шизофрении по сравнению как с лечением пероральной Инвегой, так и с лечением Ксеплионом, и что противорецидивный эффект Тревикты после прекращения лечения ею, даже после полного выведения препарата, сохраняется значительно дольше, чем противорецидивный эффект Ксеплиона и тем более Инвеги (P. Weiden и соавт., 2017).

В самом деле, медианное время до появления первых признаков рецидива психоза после прекращения лечения составило всего 58 дней (диапазон от 42 до 114 дней) в случае применения перорального палиперидона (Инвега), но 172 дня (диапазон от 134 до 222 дней) – в случае применения 1-месячных инъекций палиперидона пальмитата (Ксеплион) и 395 дней (диапазон от 274 дней до «рецидива не случилось за все время исследования» – 2 года) – в случае

применения Тревикты; доверительный интервал 95%, $p < 0,0001$ (P. Weiden и соавт., 2017).

Резюмируя все приведенные данные как из предрегистрционных РКИ III фазы по Тревикте, так и из постмаркетинговых РКИ, можно сделать вывод, что препарат Тревикта имеет сопоставимую с Ксеплионом эффективность, безопасность и переносимость в длительном поддерживающем лечении шизофрении. При этом Тревикта удобнее Ксеплиона и альтернативных ПАП в применении для пациентов и их родственников, врачей и среднего медицинского персонала поскольку не требует частых ежедневных инъекций (достаточно всего 4 инъекций в год).

Это транслируется и в более высокую приверженность пациентов длительной поддерживающей терапии Тревиктой по сравнению с Ксеплионом или альтернативными ПАП и в меньшую частоту местных постинъекционных осложнений (инфильтратов и абсцессов мягких тканей) при лечении Тревиктой по сравнению с Ксеплионом и альтернативными ПАП. Кроме того, меньшая частота инъекций, необходимая при лечении Тревиктой по сравнению с Ксеплионом и с альтернативными ПАП, означает существенную экономию времени и ресурсов врачей, медперсонала и самих пациентов при применении Тревикты.

Все это в сумме приводит к позитивному экономическому эффекту от перевода пациентов с поддерживающего лечения Ксеплионом на лечение Тревиктой.

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, препарат Тревикта (продолжительная форма палиперидона пальмитата, позволяющая обходиться всего 4 инъекциями в год) является высокоэффективным, удобным и безопасным средством для поддерживающей терапии шизофрении.

Исследования свидетельствуют, что поддерживающая терапия препаратом Тревикта, вводимым 1 раз в 3 мес, как минимум не уступает по противорецидивной эффективности поддерживающей терапии препаратом Ксеплион, вводимым 1 раз в месяц, но при этом удобнее для пациентов и их родственников. Это позволяет повысить комплаентность длительной поддерживающей терапии пациентов с шизофренией. Такая терапия также экономит время и ресурсы врача, среднего медперсонала и медицинской системы в целом.

Кроме того, терапия препаратом Тревикта может быть более экономически выгодной для пациентов с ограниченным доступом к ресурсам медицинской системы, ограниченным временем или финансовыми ограничениями (во многих странах стоимость обращения к врачу значительно выше стоимости самого лекарства).

Не следует забывать и о том, что внутримышечные инъекции, при всей их кажущейся простоте, все же являются инвазивным методом лечения, который сам по себе способен вызывать осложнения. Даже при строгом соблюдении стерильности, частые внутримышечные инъекции ассоциируются с повышенным риском возникновения местных инфильтратов и даже абсцессов. В свете этого лечение препаратом Тревикта еще и более безопасно для пациентов, чем лечение альтернативными ПАП, требующими ежемесячного введения, особенно с учетом того, что это лечение, как правило, многолетнее.

Литература/References

1. Любов Е.В. Сверхдлительный палиперидон пальмитат (Тревикта) при шизофрении: надежда и опыт. Социальная и клиническая психиатрия. 2017; 27 (1): 48–54. / Liubov E.V. Sverkhdlitel'nyi paliperidon pal'mitat (Trevikta) pri shizofrenii: na-dezhdа i opyt. Sotsial'nаia i klinicheskaia psikhiiatriia. 2017; 27 (1): 48–54. [in Russian]
2. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я. Инъекционный палиперидона пальмитат трехмесячного действия (Тревикта) – новое слово в длительной терапии больных шизофренией. Современная терапия психических расстройств. 2017; 1: 35–43. / Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskii M.Ia. In'ektsionnyi paliperidona pal'mitat trekhmesiachnogo deistviia (Trevikta) – no-voe slovo v dlitel'noi terapii bol'nykh shizofreniei. Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstroistv. 2017; 1: 35–43. [in Russian]
3. Álamo C, López-Muñoz F. The pharmacological role and clinical applications of antipsychotics' active metabolites: paliperidone versus risperidone. Clin Exp Pharmacol 2013; 3: 1–117.
4. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry 2015; 72 (8): 830–9.
5. Carpiello B, Pinna F. Critical appraisal of 3-monthly paliperidone depot injections in the treatment of schizophrenia. Drug Des Devel Ther 2016; 10: 1731–42.
6. Chue P, Chue J. A critical appraisal of paliperidone long-acting injection in the treatment of schizoaffective disorder. Ther Clin Risk Manag 2016; 12: 109–16.
7. Corena-McLeod M. Comparative pharmacology of risperidone and paliperidone. Drugs R D 2015; 15 (2): 163–74.
8. Daghistani N, Rey JA. Invega Trinza: The First Four-Times-a-Year, Long-Acting Injectable Antipsychotic Agent. PT 2016; 41 (4): 222–7.
9. Damkier P, Videbeck P. The Safety of Second-Generation Antipsychotics During Pregnancy: A Clinically Focused Review. CNS Drugs 2018; 32 (4): 351–66.
10. Emond B, El Khoury AC, Patel C et al. Real-world outcomes post-transition to once-every-three-month paliperidone palmitate in patients with schizophrenia within US commercial plans. Curr Med Res Opin 2018; 1.
11. Emsley R, Kilian S. Efficacy and safety profile of paliperidone palmitate injections in the management of patients with schizophrenia: an evidence-based review. Neuropsychiatr Dis Treat 2018; 14: 205–23.
12. Fàbrega M, Sugranyes G, Baeza I. Two cases of long-acting paliperidone in adolescence. Ther Adv Psychopharmacol 2015; 5 (5): 304–6.
13. Gilday E, Nasrallah HA. Clinical pharmacology of paliperidone palmitate, a parental long-acting formulation for the treatment of schizophrenia. Rev Recent Clin Trials 2012; 7: 2–9.
14. Hargarter L, Cherubin P, Bergmans P et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccesfully treated with oral antipsychotics. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2015; 58: 1–7.
15. Herold R. Long-acting injection – four-times-a-year. Review of the 3-monthly paliperidone-palmitate injection. Psychiatr Hung 2017; 32 (1): 96–107.
16. Ilett KF, Hackett LP, Kristensen JH et al. Transfer of risperidone and 9-hydroxyrisperidone into human milk. Ann Pharmacother 2004; 38 (2): 273–6.
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Тревикта, 2017. / Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Trevikta®, 2017. [in Russian]
18. Johnson & Johnson US. FDA approves Invega Trinza, first and only four-times-a-year treatment for schizophrenia. May 19, 2015. Available at: www.jnj.com/news/all/US-FDA-Approves-INVEGA-TRINZA-First-and-Only-Four-Times-A-Year-Treatment-for-Schizophrenia. (access date: 27.03.2019).
19. Krause M, Hubn M, Schneider-Thoma J et al. Antipsychotic drugs for elderly patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 2018; 28 (12): 1360–70.
20. Lamb YN, Keating GM. Paliperidone Palmitate Intramuscular 3-Monthly Formulation: A Review in Schizophrenia. Drugs 2016; 76 (16): 1559–66.
21. Lytle S, McVoy M, Sajatovic M. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Children and Adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 2017; 27 (1): 2–9.

22. Madbusoodanan S, Zaveri D. Paliperidone use in the elderly. *Curr Drug Saf* 2010; 5 (2): 149–52.
23. Özdemir AK, Pak ŞC, Canan F et al. Paliperidone palmitate use in pregnancy in a woman with schizophrenia. *Arch Womens Ment Health* 2015; 18 (5): 739–40.
24. Parikh T, Goyal D, Scarff JR, Lippmann S. Antipsychotic drugs and safety concerns for breast-feeding infants. *South Med J* 2014; 107 (11): 686–8.
25. Petrić D, Rački V, Gačo N et al. Retrospective Analysis of the Effectiveness and Tolerability of Long-Acting Paliperidone Palmitate Antipsychotic in Adolescent First-Episode Schizophrenia Patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019; 29 (3): 197–204.
26. Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study. *J Clin Pharmacol* 2016; 56 (3): 330–9.
27. Savitz AJ, Xu H, Gopal S et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, non-inferiority study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19 (7).
28. Savitz AJ, Xu H, Gopal S et al. Paliperidone palmitate 3-month treatment results in symptomatic remission in patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, and noninferiority study. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32 (6): 329–36.
29. Schobersanitis G, Spina E, Hiemke C, de Leon J. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for long-acting paliperidone. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11 (12): 1237–53.
30. Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacol* 1996; 124: 57–73.
31. Schreiner A, Bergmans P, Cberubin P et al. A prospective flexible-dose study of paliperidone palmitate in non-acute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents. *Clin Ther* 2014; 36 (10): 1372–88.e1.
32. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Case studies*. V. 2. Cambridge university press, 2015. ISBN 978-1107607330.
33. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge university press, 2013. ISBN 978-1107686465.
34. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. Cambridge university press, 2017. ISBN 978-1316618134.
35. Taylor D, Olofinjana O. Long-action paliperidone palmitate – interim results of an observational study of its effects on hospitalization. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29 (4): 229–34.
36. Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36 (3): 244–52.
37. Vermeir M, Naessens I, Remmerie B et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36 (4): 769–79.
38. Weiden PJ, Kim E, Bermak J et al. Does half-life matter after antipsychotic discontinuation? A relapse comparison in schizophrenia with 3 different formulations of paliperidone. *J Clin Psychiatry* 2017; 78 (7): e813–e820.
39. Zamora Rodríguez FJ, Benítez Vega C, Sánchez-Waisen Hernández MR et al. Use of Paliperidone Palmitate Throughout a Schizoaffective Disorder Patient's Gestation Period. *Pharmacopsychiatry* 2017; 50 (1): 38–40.

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

Нейротрофины (Церебролизин) – перспективный путь в разработке болезнь-модифицирующей терапии нервно-психических заболеваний.

Обзор (часть 4): возможные и изученные механизмы

Е.Ю. Антохин[✉], В.Г. Будза, Р.И. Палаева

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

[✉]antioh73@yandex.ru

Аннотация

В заключительной части литературного обзора, посвященного изучению оригинального препарата Церебролизин, рассмотрены механизмы его плейотропного нейроспецифического действия: нейротрофического (подобного эффектам естественных нейротрофических факторов); нейропротективного (в том числе за счет снижения повреждающего действия избытка свободных радикалов и нейропсихических субстратов – глутамата и аспартата); нейропластического (активации спраутинга, арборизации, синаптогенеза) и стимуляции нейрогенеза из стволовых клеток. Также уделено внимание иммуномодулирующим эффектам препарата.

Ключевые слова: Церебролизин, нейропластичность, нейрогенез, нейропротекция, иммуномодуляция.

Для цитирования: Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Палаева Р.И. Нейротрофины (Церебролизин) – перспективный путь в разработке болезнь-модифицирующей терапии нервно-психических заболеваний. Обзор (часть 4): возможные и изученные механизмы. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (6): 24–31.

Neurotrophins (Cerebrolizin) – a perspective way in development of disease-modifying therapy nervous-mental diseases. Review (part 4): possible and studied mechanisms

Е.Ю. Antokhin[✉], V.G. Budza, R.I. Palaeva

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

[✉]antioh73@yandex.ru

Abstract

In the final part of the literature review devoted to the study of the original Cerebrolysin preparation, the mechanisms of its pleiotropic neuro-specific action are examined: neurotrophic; Neuroprotective, including by reducing the damaging effect of excess free acids and the reduction of neuropsychic substrates – glutamate and aspartate, neuroplastic with the ability of neurons and neural networks to modify the functioning and existing bonds (sprighting, arborization, synaptogenesis) to determine neurogenesis from stem cells, as well as immunomodulating.

Key words: Cerebrolysin, neuroplasticity, neurogenesis, neuroprotection, immunomodulation.

For citation: Antokhin E.Yu., Budza V.G., Palaeva R.I. Neurotrophins (Cerebrolizin) – a perspective way in development of disease-modifying therapy nervous-mental diseases. Review (part 4): possible and studied mechanisms. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (6): 24–31.

З аключительная часть нашего обзора посвящена рассмотрению механизмов плейотропного нейроспецифического действия оригинального препарата Церебролизин: нейротрофического (подобного эффектам естественных нейротрофических факторов); нейропротективного (в том числе за счет снижения повреждающего действия избытка свободных радикалов и нейропсихических субстратов – глутамата и аспартата); нейропластического (активации спраутинга, арборизации, синаптогенеза) и стимуляции нейрогенеза из стволовых клеток. Также уделено внимание иммуномодулирующим эффектам препарата. В первой части обзора [7] представлены исследования с доказательной базой эффективности Церебролизина при лечении больных с аффективной патологией, шизофренией, психоорганическим синдромом, а также пациентов, употребляющих психоактивные вещества. С учетом имеющихся нейробиологических и клинических данных сделан вывод о возможном расширении зарегистрированных показаний для лечения Церебролизин. Вторая часть обзора [8] посвящена клиническим исследованиям препарата Церебролизин при деменциях (преимущественно болезни Альцгеймера и сосудистой деменции). Данные исследований показывают, что применение Церебролизина при деменциях в монотерапии и комбинации с антидементными препаратами оказывает достоверное улучшение как электрофизиологических параметров мозга, так и когнитивных функций с пролонгирован-

ным действием в дозировках от 10 до 30 мл внутривенного введения препарата при однократном или повторяющемся курсах. Курсовое лечение сосудистой деменции подобно курсовому лечению при болезнях Альцгеймера, согласно большинству рассмотренных исследований, – 20 инфузий, чаще всего 5 инфузий в неделю в течение 4 нед. Имеется хорошая переносимость препарата [41].

Третья часть литературного обзора [9] посвящена анализу клинических исследований Церебролизина в детской психоневрологии. В ней рассмотрено его применение при различных нервно-психических заболеваниях детского возраста, имеющих как органическую, так и эндогенную природу. Проведенный анализ применения Церебролизина в детской психоневрологии показал во многих исследованиях его эффективность и хорошую переносимость, что позволяет расширить показания данного препарата при лечении заболеваний нервной системы у детей [29].

Основное социальное бремя среди органических заболеваний головного мозга у лиц пожилого возраста принадлежит дементному синдрому. Деменция – это стойкое малообратимое или необратимое снижение и обеднение психической деятельности, в первую очередь интеллектуально-мнестической, т.е. познавательных способностей с невозможностью обобщенного и опосредованного отражения действительности [4]. В 2005 г. указывалось на то, что «...в мировой популяции деменцией страдают более 24 млн человек, и согласно глобальным прогнозам к 2025 г.,

в ряде источников предполагалось достижение этого показателя к 42 млн человек [48]. По данным же Всемирной организации здравоохранения, уже на 2016 г. «...во всем мире насчитывалось около 47 млн людей с деменцией, с ежегодным приростом почти до 10 млн новых случаев заболевания» [14]. Современные попытки облегчить данное социальное бремя с помощью лекарственных средств, воздействующих на отдельные патогенетические звенья (антихолинэстеразные [23, 47, 50, 51, 85, 95], глутаматергические [5, 6, 22, 70]) не предполагают остановку прогрессирующего течения деструктивного процесса, т.е. они не обладают болезнью-модифицирующими свойствами [47, 51, 65, 68, 70, 71, 83, 84, 95]. В поисках средств, способных модифицировать нейродегенеративный процесс в головном мозге, внимание ученых привлекают нейротрофические факторы, которые представляют собой полипептидные соединения, причастные в качестве клеточных регуляторов к любой функции организма [15]. Применение с лечебной целью молекул нейротрофических субстанций, в частности NGF (фактор роста нервов), было затруднено в связи с их неспособностью проникать через гематоэнцефалический барьер, а также в связи с непереносимым побочным действием [50].

Данные обстоятельства заставили исследователей разрабатывать лечебное направление с использованием «минипептидов», которые реализуют нейротрофический эффект, связываясь со специфическими рецепторами к нейротрофическим факторам (p75^{NTR} и Trk). Не являясь собственно нейротрофинами, подобные вещества, взаимодействуя с указанными рецепторами, «стимулируют синтез и рилизинг других активных факторов в соответствующих регионах мозга» [15]. При развитии нейродегенеративных патологических процессов модуляция активности нейротрофических рецепторов предполагает возможность активации процессов нейропротекции, синаптической пластичности и нейрогенеза, что может привести к остановке дегенеративного процесса – болезнью-модифицирующему эффекту. Включение перечисленных процессов обусловливается плейотропной активностью нейротрофинов и подобных им веществ, которые затрагивают большой спектр жизнедеятельности клеток – от дисфункции митохондрий до включения генов выживания и нейрогенеза.

Благодаря высокотехнологичному производству стало возможным выделение из головного мозга свиней концентрата низкомолекулярных (меньше 10 кДа) биологически активных нейропептидов [80], аналогичных физиологическим нейротрофическим факторам (CNTF, GDNF, IGF-1/2, NGF и др.); их комбинация со свободными аминокислотами представляет собой препарат Церебролизин [15, 18, 46].

Нейротрофическая терапия предполагает нейропротективное (защитное) и нейрогенеративное (восстанавливающее) воздействие на пораженную патологическим процессом ткань головного мозга. Кроме того, Церебролизин с нейротрофоподобными полипептидами способен одновременно оказывать благоприятный эффект не только на нервную систему, но и на иммунную [10, 31, 32, 34, 42, 64, 79].

Нейропротективный эффект Церебролизина получен в эксперименте при трансплантации стволовых клеток на модели болезни Альцгеймера у трансгенных мышей. Для регенерации нейронов в случаях альцгеймеровской их атрофии в качестве потенциальной терапии рассматривалась возможность введения нейрональных стволовых клеток, однако их низкая приживаемость не оправдывала ожидаемый эффект. Было предпринято введение таким мышам наряду со стволовыми нейрональными клетками определенной дозы Церебролизина. Благодаря подобной комбинации наблюдалось значительное повышение

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЫСЛИ.

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



Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

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

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

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

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



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

выживаемости нейрональных стволовых клеток [77]. Защитный механизм Церебролизина, по мнению указанных авторов, был связан с уменьшением каспазы и апоптоз-позитивных клеток, а также с увеличением мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и иммунореактивности. Этими же авторами были подтверждены подобные эффекты Церебролизина в модели болезни Паркинсона у трансгенных мышей. N. Noog и соавт. [66] выявил на модели болезни Паркинсона протективные механизмы Церебролизина с нивелированием оксидантного стресса в нейронах с восстановлением уровня дофамина в n. striatum с улучшением поведения у животных.

В механизме повреждения нейронов головного мозга при нейродегенеративных процессах значительную роль играют накопление β -амилоида и фосфорилированного тау-протеина. С помощью Церебролизина на биологическом материале (трансгенные мыши) было достигнуто снижение отложения амилоида путем регуляции экспрессии предшественника амилоида – прекурсора амилоидоподобного протеина [74]. Этот эффект, по мнению авторов, был связан с уменьшением количества длинных фрагментов прекурсора амилоидоподобного протеина (APP), а также и его С-терминальных фрагментов без изменения уровня β -секретаз, энзима, разрушающего амилоид, и инсулин-разрушающего энзима в противоположность редуцированию уровня активности циклинзависимой киназы-5 (CDK5) и гликогенинсинтезирующей киназы-3 β (GSK-3 β), но не стрессактивируемой протеинкиназы-1 (SAPK1). Введение Церебролизина трансгенным мышам в течение 6 мес привело к снижению уровня фосфорилированного APP и его накоплению в нервной ткани, т.е. Церебролизин может регулировать созревание и транспорт APP к местам образования β -амилоида (протеолитического продукта APP), его отложение в нейронах при болезни Альцгеймера, что предполагает возможность лечения этого заболевания на ранней стадии. Нейропротективный эффект Церебролизина может осуществляться с помощью нескольких механизмов. Так, было проведено исследование [88] воздействия Церебролизина на уровень нейротрофических факторов, включающих про-фактор роста нейронов (pro-NGF), фактор роста нейронов (NGF), мозгового нейротрофического фактора нейронов (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера (APP мыши), вызванной введением человеческого прекурсора амилоидоподобного пептида. Анализ иммуноректоров показал, что уровень pro-NGF был увеличен у не леченных APP мышей, в то время как лечение Церебролизином трансгенных мышей привело к повышению уровня натурального (зрелого) NGF. Наряду с этим возрос уровень иммунореактивного (иммунореактивность) NGF в гиппокампе леченных Церебролизином мышей с человеческим предшественником амилоида. Уровень других нейротрофических факторов, включающих BDNF, NT-3, NT-4, CNTF, остался неизменным, так же, как и уровень mRNA, NGF и других нейротрофинов. Помимо этого, была выявлена сохранность уровня тирозинкиназных рецепторов TrkA p75NTR (с которыми преимущественно связывается NGF [15]) и иммунореактивных клеток базального ядра. Обнаружено уменьшение количества холинергических клеток в базальном ядре у мышей с hAPP, не леченных Церебролизином; последний при лечении трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера нивелировал этот дефицит. Следовательно, нейротрофический эффект Церебролизина моделирует баланс pro-NGF и «зрелого» его аналога (NGF) с сопутствующей защитой холинергических нейронов. Согласно концепции P. Larsson и соавт. [60] деафферентация холинергических нейронов с дегенерацией мозговых структур приводит к ограничению активности нейротрофических

факторов мозга. Холинергическая активность нейронов восстанавливалась при внутрижелудочковом введении NGF, но при этом снижалась эффективность Церебролизина, однако последний значительно лучше восстанавливал поведенческую активность животного, нежели NGF или β -фактор роста фибробластов [49].

Е. Rockenstein и соавт. [76], создав на трансгенных мышках модель болезни Пика (тау-патология, возникающая в результате гиперфосфорилирования тау-протеина), проанализировали эффект Церебролизина и обнаружили, что в результате его воздействия снижается фосфорилирование тау-белка в зубчатой извилине гиппокампа. Кроме того, введение Церебролизина трансгенным мышам снизило процесс дегенерации пирамидных нейронов в височной доле коры и гиппокампе. Эти результаты, по мнению авторов, показывают, что Церебролизин обладает терапевтической эффективностью при лечении болезни Пика. Подобные результаты Е. Rockenstein и соавт. [78] получили при введении трансгенным мышам с моделью болезни Пика, леченных Церебролизином в течение 3 мес и в течение 6 мес. В обеих группах в результате лечения этим препаратом снизился уровень гиперфосфорилирования тау-протеина. Это явление сопровождалось снижением нейродегенеративной патологии в неокортексе и гиппокампе с улучшением поведенческой функции животных. Авторы предполагают, что Церебролизин может быть эффективным благодаря его воздействию на гиперфосфорилирование тау-протеина и при других «моделях тау-патологии» (прогрессирующем, надъядерном параличе и болезни Альцгеймера).

В нейронах при нейродегенеративных заболеваниях главным видом клеточной смерти является апоптоз, патологически усиливающийся в результате развития оксидантного стресса. Антиоксидантные свойства препарата были установлены О.А. Громовой и соавт. [19–21], M. Gonzalez и соавт. [52]. Было показано, что Церебролизин тормозит свободнорадикальное окисление и перекисное окисление липидов. D. Guzman и соавт. [55] исследовали эффективность Церебролизина, который вводился в течение 3 дней крысам, которые получали 3-нитропропионовую кислоту, вызывавшую окислительный стресс с образованием свободных радикалов, что приводит к перекисному окислению липидов. В коре полушарий и мозжечка продолговатого мозга в группе крыс, получавших Церебролизин и 3-нитропропионовую кислоту, снизились как уровни дофамина и пероксида липида, так и уровни кальция и перекиси водорода, в то время как концентрация глутатиона в коре мозга увеличилась, что отражало нейропротективные эффекты Церебролизина.

Довольно определенно нейропротективный эффект Церебролизина проявляется *in vitro* и *in vivo* в защите нервных клеток от апоптоза. Морфо-биохимический механизм эндогенно «запрограммированного» апоптоза, который характеризуется невозможностью обновления белков в клетке, становится, согласно клиническим и экспериментальным исследованиям, причиной многих органических процессов в мозге, таких как «гипоксическая ишемия мозга, нейродегенеративные процессы, включая боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и Гентингтона, посттравматические патологии мозга» [13]. С точки зрения этих авторов, такая эффективность Церебролизина при широком спектре органической патологии мозга обусловлена, во-первых, «поливалентным составом самого препарата, а также набором аминокислот и функционально значимых пептидов», во-вторых, вероятным влиянием составляющих Церебролизин фракций на «звенья ведущих к запущенной нейроапоптозу и возможностью препятствовать развитию негативных биохимических и функциональных проявлений на различных ста-

дних процесса». Основными механизмами лечебного эффекта Церебролизина, по мнению Н.Л. Зуйковой и соавт. [25], являются антиапоптотическое действие препарата и предотвращение эксайтотоксичности. М. Hartbauer и соавт. [56] на культуре кортикальных нейронов куриного эмбриона в обедненной сывороточной среде при добавлении Церебролизина было обнаружено улучшение выживаемости нейронов на 4 и 8-й дни.

В. Hutter-Paier и соавт. [57] выявили, что при введении Церебролизина в дозе 80 мкл в культуру нейронов вдвое увеличивается выживаемость их по сравнению с контролем. Церебролизин защищал от апоптоза и кортикальные нейроны цыпленка в экспериментальных моделях церебральной ишемии, при воздействии глутамата (1 mM), йодоацетата (0.01 mM) и иономицина (0.25 M) [54]. По данным ряда авторов, клиническими и экспериментальными исследованиями выявлены протективные возможности Церебролизина на нервные клетки от лактацидоза и действия свободных радикалов кислорода, что увеличивает число жизнеспособных нейронов и время выживаемости их после гипоксии [1, 17, 52, 86, 94]. Кроме того, Церебролизин снижает концентрацию продуктов перекисного окисления липидов на модели ишемии-реперфузии, снижает повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот, в частности глутамата [13]. Механизм антиапоптотического действия Церебролизина некоторые авторы предположительно связывают с инактивированием кальпаина, что было обнаружено *in vitro* [56, 93].

Нейротрофический эффект Церебролизина прежде всего сказывается на усилении нейропластичности (возможность адаптивных ответов на изменяющиеся условия). В исследовании на модели болезни Альцгеймера (трансгенные мыши по предшественнику APP) вводимый внутривентрикулярно в течение 4 нед Церебролизин (5 мл/кг в день) обусловил синаптическую модуляцию, потенциально улучшающую целостность нейрональных связей [72, 73]. С точки зрения E. Rockenstein и соавт. [73], этот эффект пептидургического препарата достигался увеличением под его воздействием уровня синаптофизина в мозге, что прямо пропорционально влияло на улучшение поведенческих навыков. Эту точку зрения поддерживают E. Windholz и соавт. [90], E. Masliah и соавт. [62] и I. Reinprecht и соавт. [69], которые обнаружили увеличение под влиянием Церебролизина синаптической плотности, т.е. количества синаптофизина – иммунореактивных пресинаптических терминалей в специфических областях мозга. E. Rockenstein и соавт. [75] при внутривентрикулярном введении Церебролизина трансгенным мышам в течение от 1 до 3 мес обнаружили достоверное увеличение количества нейрональных клеток-предшественников по сравнению с контрольной группой в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа.

Эффект нейротрофического генеза наблюдали и Y. Tatebayashi и соавт. [87] при введении Церебролизина крысам линии Вистар, обнаружив значительное увеличение количества вновь образованных нейронов в зубчатой извилине гиппокампа. Этому обстоятельству соответствовало и улучшение результата теста прохождения этими крысами водного лабиринта. Этими же исследователями *in vitro* выявлено усиление Церебролизином нейроподобной дифференциации клеток-предшественников в гиппокампе крыс путем торможения спонтанного апатоа. Также *in vitro* E. Albrecht и соавт. [39] наблюдали, что Церебролизин увеличивает выживание и реакцию спраутинга нейронов ствола головного мозга цыплят. Согласно выводам В. Hutter-Paier и соавт. [57] и M. Schwab и соавт. [81, 82], полусинтетическим путем в результате исследований, Церебролизин ускоряет дифференцировку нервных клеток и процесс формирования их отростков, увеличивает количество

дендритных шпиков и плотность самих дендритов. Это свидетельствует о стимуляции Церебролизином нейрогенеза и его положительном влиянии на синаптическую пластичность в постнатальном онтогенезе.

Одним из основных механизмов действия Церебролизина является его модулирующее влияние на метаболизм мозга, в частности энергетический, в результате чего уменьшается потребность мозга в кислороде и повышается резистентность тканей к гипоксии, обусловливается превалирование механизмов аэробного метаболизма со снижением уровня лактата в мозге, обеспечивается оптимальный уровень аденозинтрифосфата в нейронах с адекватным улучшением митохондриальных процессов. Кроме того, Церебролизин модулирует активность эндогенных факторов роста и взаимодействие с системами нейрорепептидов и нейромедиаторов [30, 91, 92]. Явному улучшению выживаемости нервных клеток при разного рода повреждениях головного мозга, в частности в случаях ишемии, способствует «обусловленное модулирующим действием Церебролизина повышение проникновения гена» транспортера глюкозы (GLUT-1) через гематоэнцефалический барьер, и, таким образом, активизируется его транспорт к головному мозгу [44]. Согласно дальнейшим исследованиям R. Boado и соавт. [44], указанное влияние нейротрофических факторов Церебролизина происходит в результате увеличения экспрессии гена BBB-GLUT-1. Посредством влияния на белковый обмен веществ Церебролизин определяет защитную функцию нейронов, стимулируя синтез цитоскелетного микротубулярного белка MAP2, снижение уровня которого является индикатором первичной стадии повреждения нейронов, и, таким образом, действие данного препарата связано с защитой цитоскелета от повреждения с сохранением нейрональной пластичности [58]. По данным M. Schwab и соавт. [82], Церебролизин, препятствуя изменению уровня MAP2 в гиппокампе, таламической и гипоталамических зонах головного мозга, предотвращал развитие дегенеративных процессов в них в эксперименте с ишемическим повреждением мозга у крыс путем окклюзии средней мозговой артерии с последующей реперфузией и оценкой инфарктных зон гиппокампа и субкортикальных структур. Исследования R. Wronski и соавт. [93] позволили предположить присутствие в составе Церебролизина фрагментов природного пептида, содержащегося в мозге, калпастина, который ингибирует вызванную ишемическим процессом в мозге повышенную экспрессию фермента калпаина (Ca²⁺-зависимой протеазы, являющейся ключевым фактором деструкции белков цитоскелета). Воздействуя на синтез, структуру микротубулярного белка – MAP2 нейронов мозга, с нарушением которых, по мнению E. Masliah и соавт. [62], связаны нейродегенеративные изменения в лобной коре у мышей с генобуловленным дефицитом аполипопротеина E, Церебролизин, длительно вводимый 6-недельным крысам, вызвал увеличение плотности синапсов у этих животных [90]. Хотя молекулярный механизм действия Церебролизина до конца не выяснен, очевидно, что влияние на белковый метаболизм проявляется в его способности «снижать фосфорилирование белка-предшественника амилоида и продукцию β-амилоидных пептидов посредством модуляции киназ GSK3β – киназа-гликогенсинтетазы 3β и CDK5 – циклинзависимой киназы-5» [67].

Немалое количество исследований свидетельствует об иммунологических эффектах Церебролизина, его иммуномодулирующем действии. Благодаря тесному взаимодействию нервной и иммунной систем в организме обеспечивается физиологическая иммунорегуляция, которая нарушается в случаях повреждения/зabalанса нервной системы в результате дефицита или дисбаланса нейрорепептидной регуляции, эссенциальных нейроактивных макро-

и микроэлементов, обуславливая иммунодефицитное состояние [28, 32, 34, 36]. Эти обстоятельства предполагают значимость иммуномодулирующего действия Церебролизина, поскольку некомпенсированное нарушение синтеза нейроиммунорегуляторов (нейроиммуномодуляторов в головном мозге), а также изменение секреции регуляторных факторов в органах иммуногенеза и недостаточная либо избыточная экспрессия соответствующего рецепторного аппарата на иммунокомпетентных клетках могут приводить к расстройствам функций иммунной системы [3, 11, 24, 27]. Обладая иммуномодулирующими свойствами, Церебролизин может ослаблять течение воспалительных процессов, проявляющихся при нейродегенерации, так как в исследованиях, предпринятых *in vitro*, X. Alvarez и соавт. [40] и V. Lombardi и соавт. [61], а также и *in vivo* X. Alvarez и соавт. [40] было обнаружено уменьшение под влиянием этого препарата микроглиальной экспрессии и липополисахаридиндуцированное высвобождение интерлейкина-1 β . Церебролизин, по данным X. Alvarez и соавт. [40], тормозил кортикальную гиперэкспрессию интерлейкина-1 β в мозге крыс. Ряд авторов [35, 36] сообщают о нормализующем влиянии Церебролизина на продукцию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α и интерферон γ . Указанное действие Церебролизина также было направлено на нейропротекцию. Сочетая в себе нейротрофические и иммуномодулирующие свойства благодаря особой комбинации нейропептидов, микроэлементов и нейроактивных аминокислот [10, 12, 16], Церебролизин оказывает положительный эффект как на иммунную, так и нервную систему [33, 37, 42, 79].

Изучение механизмов действия Церебролизина показало, по данным О.А. Громовой и соавт. [18], что различные олигопептиды, входящие в состав Церебролизина, выполняют специфические для них трофические и модуляторные функции. Один из составляющих Церебролизин трипептид тиролиберин с последовательностью аминокислот Glu-His-Pro, являясь антагонистом опиоидной активности, усиливает выделение тиротропина передней доли гипофиза и стимулирует ростовой гормон кортикотропина, трипептид глутатион с последовательностью аминокислот Glu-Cis-Gly – преимущественно участвует в окислительно-восстановительных процессах с использованием его как донора, так и акцептора кислорода, и является необходимым для функционирования многочисленных ферментов. Выделенный из Церебролизина «мотив энкефалина» с последовательностью аминокислот Tyr-Gly-Gly-Phe имеет довольно широкий диапазон воздействия на центральную и периферическую нервную систему и регулирует в сочетании с другими пептидами болевую чувствительность, половое поведение, мотивацию удовлетворения, адаптационные процессы, имеет высокое сродство со μ и σ -рецепторами опиоидного типа; коллагеновый олигопептид с последовательностью аминокислот Gly-Pro-Hyp участвует в реконструкции поврежденных и в синтезе новых опорных коллагеновых и других белков.

Следовательно, исходя из приведенных экспериментальных данных, Церебролизин оказывает плеiotропное нейроспецифическое действие: нейротрофическое – поддержание нормальных запрограммированных в ДНК процессов роста развития, функционирования [37]; нейропротективное – защита нейронов от повреждения [63, 74, 86], в том числе за счет снижения повреждающего действия избытка свободных радикалов и купирования нейропсихических субстратов – глутамата и аспартата [2, 26, 38, 57, 59]; нейропластическое – со способностью нейронов и нейронных сетей восстанавливать и изменять существующие связи (спраутинг, арборизация, синаптогенез) [56, 73], определять нейрогенез из стволовых клеток [73,

75, 96]. В большом количестве моделей у животных Церебролизин оказывал положительное влияние на их поведение: введение Церебролизина внутривентрикулярно (от 2,5 до 5 мг/кг/день) в течение 4 нед приводило к улучшению показателей теста в водном лабиринте у трансгенных мышей [87] с дефицитом аполипопротеина E [62], у старых крыс [53], крыс с рассечением бахромки свода [49, 90], а также и с повреждением сенсомоторной сферы [49]. Кроме того, Церебролизин стимулирует экспрессию гена BBB-GLUT-1, специфического транспортера глюкозы в мозг, увеличивает число GluR1 – глутаматных рецепторов гиппокампа [43–45].

Таким образом, имеется высокая доказательная база следящих механизмов действия Церебролизина: нейротрофического (подобного естественным нейротрофическим факторам); нейропротективного (в том числе за счет снижения повреждающего действия избытка свободных радикалов и нейропсихических субстратов – глутамата и аспартата); нейропластического (активации спраутинга, арборизации, синаптогенеза) и стимуляции нейрогенеза. Ряд исследований показывает и иммуномодулирующие эффекты препарата, что обозначает дальнейшие перспективы его клинического применения.

Статья издана при финансовой поддержке ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» в рамках научного проекта «Разработка модели комплексной нейропсихологической и психофизиологической оценки суицидального риска и прогноза развития аффективных расстройств у подростков и учащейся молодежи» №18-013-00015[19].

Литература/References

1. Баснакьян А.Г., Басков А.В., Соколов Н.Н., Борщенко И.А. Апоптоз при травматическом повреждении спинного мозга: перспективы фармакологической коррекции. *Вопр. мед. химии*. 2000; 5: 9–12. / Eliseeva M.Iu., Tsarev V.N. et al. *Vspomogatel'naja immunoterapiia i patsientov s immunodefitsitom i chasto boleiuschikh detei*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2010; 9: 7–14 [in Russian]
2. Белостоцкая Л.И., Оболенцева Г.В., Чайка Л.А. Влияние церебролизина на функциональное состояние мозга. *Российск. нац. конгресс «Человек и лекарство», 4-й. Тезисы докладов*. М., 1997; с. 149. / Belostotskaia L.I., Obolentseva G.V., Chaika L.A. *Vliianie tserebrolizina na funktsional'noe sostoiianie mozga*. *Rossiisk. nats. kongress "Chelovek i lekarstvo", 4-i. Tézisy dokladov*. М., 1997; p. 149. [in Russian]
3. Богданов М.Е. *Иммунитет. Парафармацевтика*. 2004; 17 (7): 31–3. / Bogdanov M.E. *Immunitet. Parafarmatsevtika*. 2004; 17 (7): 31–3. [in Russian]
4. Будза В.Г. *Диагностика деменций позднего возраста*. Оренбург, 1986. / Budza V.G. *Diagnostika dementsii pozdnego vozrasta*. *Orenburg*. 1986. [in Russian]
5. Будза В.Г., Баянова А.А., Антохин Е.Ю. Эффективность акатинол-мемантина при лечении сосудистой и смешанной (сосудистый процесс в сочетании с атрофией альцгеймера) деменции (24-недельное открытое клиническое исследование). *Уральский мед. журн.* 2010; 9: 72–6. / Budza V.G., Baianova A.A., Antokhin E.Iu. *Effektivnost' akatinol-memantina pri lechenii sosudistoi i smeshannoi (sosudistyj protsess v sobetanii s atrofiel' al'tsgeimera) dementsii (24-nedel'noe otkrytoe klinicheskoe issledovanie)*. *Ural'skii med. zhurn.* 2010; 9: 72–6. [in Russian]
6. Будза В.Г., Баянова А.А., Антохин Е.Ю. Длительная глутаматергическая терапия дементного синдрома умеренной и тяжелой степени выраженности сосудистого и сочетанного генеза мемантином: эффективность и безопасность. *XV Съезд психиатров России. Материалы съезда*. Отв. ред. В.Н.Краснов. 2010; с. 168–9. / Budza V.G., Baianova A.A., Antokhin E.Iu. *Dlitel'naja glutamatergicheskaia terapiia dementnogo sindroma*

- ma uterennoi i tiazbeloi stepeni vyrazhennosti sosudistogo i socbetannogo geneza memantinom: effektivnost' i bezopasnost'. XV S"ezd psikiatrov Rossii. Materialy s"ezda. Otv. red. V.N.Krasnov. 2010; s. 168–9. [in Russian]
7. Будза В.Г., Антохин Е.Ю., Палаева Р.И., Друзь В.Ф. Нейротрофины (церебролизин) – перспективный путь в разработке болезньюмодифицирующей терапии нервно-психических заболеваний. Обзор (часть 1): аффективные расстройства, наркология, шизофрения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (1): 27–36. / Budza V.G., Antokhin E.Yu., Palaeva R.I., Druz VF. Neurotrophins (Cerebrolysin) – a perspective way in development of disease-modifying therapy nervous-mental diseases. Overview (part 1): affective disorders, narcology, schizopbrenia. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2019; 21 (1): 27–36. [in Russian]
 8. Будза В.Г., Антохин Е.Ю., Палаева Р.И., Друзь В.Ф. Нейротрофины (Церебролизин) – перспективный путь в разработке болезньюмодифицирующей терапии нервно-психических заболеваний. Обзор (часть 2): клинические исследования при деменции. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (2): 31–40. / Budza V.G., Antokhin E.Yu., Palaeva R.I., Druz VF. Neurotrophins (Cerebrolysin) – a perspective way in development of disease-modifying therapy nervous-mental diseases. Review (part 2): clinical studies in the studies in dementia. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2019; 21 (2): 31–40. [in Russian]
 9. Будза В.Г., Антохин Е.Ю., Палаева Р.И. Нейротрофины (Церебролизин) – перспективный путь в разработке болезньюмодифицирующей терапии нервно-психических заболеваний. Обзор (часть 3): применение при детской патологии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (4): 51–7. / Budza V.G., Antokhin E.Yu., Palaeva R.I. Neurotrophins (Cerebrolysin) – a perspective way in development of disease-modifying therapy nervous-mental diseases. Review (part 3): application for child's pathology. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2019; 21 (4): 51–7. [in Russian]
 10. Виндиш М. Церебролизин – новейшие результаты, подтверждающие разностороннее действие лекарства. Третий Международный Симпозиум по Церебролизину. М., 1991; с. 81–106. / Vindish M. Tserebrolyzin – noveisbie rezul'taty, podtverzhdaiushchie raznostoronnee deistvie lekarstva. Tretii Mezhdunarodnyi Simpozium po Tserebrolyzinu. M., 1991; p. 81–106. [in Russian]
 11. Воробьев А.А., Киселевский М.В., Халтурина Е.О. Иммунная система. Иммунология. 2001; 6: 15–8. [in Russian]
 12. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Нootропные препараты, достижения и новые проблемы. Эксперимент. и клин. фармакология. 1998; 61 (4): 3–9. / Voronina T.A., Seredenin S.B. Nootropnye preparaty, dostizheniia i novye problemy. *Ekspieriment. i klin. farmakologiya*. 1998; 61 (4): 3–9. [in Russian]
 13. Востриков В.В., Шишлияников Г.З., Зеленцов К.Е. и др. Церебролизин в практической медицине. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2009; 7 (4): 21–75. / Vostrikov V.V., Shishliyanikov G.Z., Zelentsov K.E. et al. Tserebrolyzin v prakticheskoi meditsine. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2009; 7 (4): 21–75. [in Russian]
 14. Всемирная организация здравоохранения. Деменция. Информационный бюллетень, сентябрь 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru/> / Vsemirnaiia organizatsiia zdoravookhraneniia. *Dementsiia. Informatsionnyi biulleten'*, sentiabr' 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru/> [in Russian]
 15. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии. М: ИКАР, 2011. / Gomazkov O.A. Starenie mozga i neirotroficheskaia terapiia. *Kletocbnye i molekuliarnye printsipy neirotroficheskoj terapii*. M: IKAR, 2011. [in Russian]
 16. Громова О.А., Сотникова Н.Ю., Панасенко О.М. и др. Ферментативные и иммунологические аспекты антиоксидантного эффекта церебролизина. Аллергология и иммунология. 2001; 4: 12–6. / Gromova O.A., Sotnikova N.Iu., Panasenko O.M. et al. Fermentativnye i immunologicheskie aspekty antioksidantnogo efekta tserebrolyzina. *Allergologia i immunologiya*. 2001; 4: 12–6. [in Russian]
 17. Громова О.А., Скальный А.В., Панасенко О.М. Структурный анализ и ферментативная антиокислительная активность нейрометаболических препаратов природного происхождения: церебролизина, церебролизата, билобила и актовегина. Микроэлементы в медицине. 2001; 2: 23–7. / Gromova O.A., Skal'nyi A.V., Panasenko O.M. Strukturnyi analiz i fermentativnaia antiokislitel'naiia aktivnost' neirometabolicheskikh preparatov prirodnogo proiskhozhdeniia: tserebrolyzina, tserebrolyzata, bilobila i aktovegina. *Mikroelementy v meditsine*. 2001; 2: 23–7. [in Russian]
 18. Громова О.А., Третьяков В.Е., Мошковский С.А. и др. Олигопептидная мембранная фракция церебролизина. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 106 (7): 68–70. / Gromova O.A., Tre't'iaikov V.E., Mosbkovskii S.A. et al. Oligopeptidnaia membrannaia fraktsiia tserebrolyzina. *Zbourn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006; 106 (7): 68–70. [in Russian]
 19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Пептидный состав церебролизина как основа молекулярных механизмов действия и клинической эффективности препарата. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014; 2: 27–36. / Gromova O.A., Torsbin I.Iu., Gogoleva I.V. Peptidnyi sostav tserebrolyzina kak osnova molekuliarnykh mekhanizmov deistviia i klinicheskoi effektivnosti preparata. *Sovremennaia terapiia v psikiatrii i neurologii*. 2014; 2: 27–36. [in Russian]
 20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. и др. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 3: 65–72. DOI: 10.17116/jnevro201511531 / Gromova O.A., Torsbin I.Iu., Gogoleva I.V. et al. Farmakokineticheskaia i farmakodinamicheskaia sinergizm mezhbu neuropeptidami i litieim v realizatsii neirotroficheskogo i neiroprotektivnogo deistviia tserebrolyzina. *Zbourn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015; 3: 65–72. DOI: 10.17116/jnevro201511531 [in Russian]
 21. Громова О.А., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. и др. Нейротрофические пептиды церебролизина как основа противосудорожного потенциала препарата. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (3): 55–62. DOI: 10.17116/jnevro20161163155-62 / Gromova O.A., Kalacheva A.G., Grishina T.R. et al. Neirotroficheskie peptidy tserebrolyzina kak osnova protivosudorozhnogo potentsiala preparata. *Zbourn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 116 (3): 55–62. DOI: 10.17116/jnevro20161163155-62 [in Russian]
 22. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В., Антохин Е.Ю. Феномен аминифенилмасляной кислоты. РМЖ. 2016; 24 (24): 1657–63. / Drobizhev M.Iu., Fedotova A.V., Kikta S.V., Antokhin E.Yu. Fenomen aminofenilmaslianoi kisloty. *RMZh*. 2016; 24 (24): 1657–63 [in Russian]
 23. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В., Антохин Е.Ю. Фармакотерапия и деменция. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (10): 110–6. / Drobizhev M.Iu., Fedotova A.V., Kikta S.V., Antokhin E.Yu. Farmakoterapiia i dementsiia. *Zbourn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 116 (10): 110–6. [in Russian]
 24. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М.: Медицинское информационное агентство, 1999. / Zemskov A.M., Zemskov V.M., Karaulov A.V. *Klinicheskaiia immunologiya*. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1999. [in Russian]
 25. Зуйкова Н.Л., Израелян А.Ю., Гушанская Е.В., Медведев В.Э. Церебролизин в терапии депрессий. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (1): 41–6. / Zuykova N.L., Israelyan A.Yu., Gushanskaya E.V., Medvedev V.E. Cerebrolysin in the treatment of depressions. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013; 15 (1): 41–6. [in Russian]
 26. Копти С., Баролин Г. Применение церебролизина в терапии ишемического инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им.

- C.C. Корсакова. 1998; 98 (10): 30–3. / Koppi S, Barolin G. Primene-
nie tserebrolizina v terapii isbemicheskogo insulta. Zbourn. neurologii i
psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 1998; 98 (10): 30–3. [in Russian]
27. Морозов Г.В., Асанова Л.М., Лаврова Т.Н. и др. Особенности гумо-
рального иммунитета у женщин с невротическими депрес-
сиями. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.
2000; 9: 14–6. / Morozov G.V., Asanova L.M., Lavrova T.N. et al. Oso-
bennosti gumoral'nogo immuniteta u zhenshchin s nevroticheskimi
depressiyami. Zbourn. neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2000;
9: 14–6. [in Russian]
 28. Никитин З.А. Взаимодействие между нервной и иммунной си-
стемами. РМЖ. 1996; 3 (2): 8–11. / Nikitin Z.A. Vzaïmodeistvie
mezhdū nervnoi i immunnōi sistemami. RMZh. 1996; 3 (2): 8–11.
[in Russian]
 29. Петрухин А.С., Пылаева О.А. Перспективы применения препа-
рата церебролизин в неврологии и его место в клинической
практике детского невролога. Русский журнал детской нев-
рологии. 2012; 3: 27–40. / Petrubin A.S., Pylaeva O.A. Perspektivy
primeneniya preparata cerebrolizin v neurologii i ego mesto v
klinicheskoy praktike detskogo neurologa. Russkij zbornal detskoy
neurologii. 2012; 3: 27–40. [in Russian]
 30. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Кербииков О.О. Ре-
зультаты многоцентрового исследования безопасности и эф-
фективности церебролизина у больных с острым ишемиче-
ским инсультом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Кор-
сакова. Инсульт (Прил.). 2006; 16: 41–5. / Skvortsova V.I., Stakhovs-
kaia L.V., Shamalov N.A., Kerbikov O.O. Rezul'taty mnogotsentrovogo
issledovaniia bezopasnosti i effektivnosti tserebrolizina u bol'nykh s
ostрым isbemicheskim insultom. Zbourn. neurologii i psikhiatrii im.
S.S. Korsakova. Insult (Pril.). 2006; 16: 41–5. [in Russian]
 31. Сотникова Н.Ю., Громова О.А., Новикова Е.А. Нейроиммуно-
модулирующие свойства церебролизина. Цитокины и воспалие-
ние. 2004; 3 (2): 34–9. [in Russian]
 32. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые
аспекты их клинического применения. Клини. медицина. 1996;
74 (8): 7–12. / Khabitov R.M., Pinegin B.V. Immunomodulatory i ne-
kotorye aspekty ikh klinicheskogo primeneniia. Klin. meditsina.
1996; 74 (8): 7–12. [in Russian]
 33. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика и иммуноте-
рапия нарушений иммунной системы. Практикующий врач.
1997; 9: 9–13. / Khabitov R.M., Pinegin B.V. Immunodiagnostika i im-
munoterapiia narushenii immunnōi sistemy. Praktikuushchii
vrach. 1997; 9: 9–13. [in Russian]
 34. Хаитов Р.М., Гуцин И.С., Пинегин Б.В., Зебрев А.И. Эксперимен-
тальное изучение иммуотропной активности фармакологи-
ческих препаратов. Ведомости фармакологического коми-
тета. 1999; 1: 31–6. / Khabitov R.M., Gushchin I.S., Pinegin B.V., Ze-
rev A.I. Eksperimental'noe izuchenie immunotropnoi aktivnosti far-
makologicheskikh preparatov. Vedomosti farmakologicheskogo ko-
miteta. 1999; 1: 31–6. [in Russian]
 35. Ярлин А.А. Система цитокинов и принципы ее функциониро-
вания в норме и при патологии. Иммунология. 1997; 5: 7–14. /
Iarlin A.A. Sistema tsitokinov i printsipy ee funktsionirovaniia v norme
i pri patologii. Immunologiya. 1997; 5: 7–14. [in Russian]
 36. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: inter-
actions between the nervous system and the immune system. Lancet 1995;
345: 99–103.
 37. Akai F et al. Neurotrophic factor-like effect of FPF 1070 [Cerebroly-
sin] on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix
in the rat brain. Histol Histopathol 1992; 7 (2): 213–21.
 38. Albrecht E et al. The Effect of Cerebrolysin on Survival and Sprouting
of Neurons from Cerebral Hemispheres and Brainstem of Chick Em-
brios in vitro. Abstr. of 3rd Intern. Conference on Alzheimer's Diseases
and related Disorders. Unterach, Austria. EBEWE Pharmaceuticals,
1992; p. 2–6.
 39. Albrecht E, Hingel S, Crailsheim K, Windisch M. The effect of Cerebro-
lysin on survival and sprouting of neurons from cerebral hemispheres
and from the brainstem of chick embryos in vitro. Adv Biosci 1993;
87: 341–442.
 40. Alvarez XA, Lombardi VRM, Fernandez-Novoa L et al. Cerebrolysin
reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential me-
chanism of neuroprotection. J Neural Transm 2000; 59: 281–92.
 41. Antokhin E, Palaeva R, Shlafer A. Effectiveness of combination ther-
apy for moderately severe mixed dementia, including cerebrolysin.
WPA thematic congress on dementia. Obriid. 15–18 may, 2019. Book
of abstracts. Editor-in-chief: Antoni Novotni. Macedonian Psychiatric
Association, 2019; p. 23.
 42. Becher B, Giacomini PS, Pelletier D et al. Interferongamma secretion
by peripheral blood T-cell subsets in multiple sclerosis: correlation
with disease phase and interferon-beta therapy. Ann Neurol 1999;
45: 347–50.
 43. Boado RJ. Molecular regulation of the blood-brain barrier GLUT 1
glucose transporter by brain-derived factor, ageing and dementia.
J Neural Transm 1998; 53: 98–103.
 44. Boado RJ, Wu D, Windisch M. In vivo upregulation of the blood-brain
barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived peptides. Ne-
urosci Res 1999; 34 (4): 217–24.
 45. Boado RJ. Amplification of blood-brain barrier GLUT1 glucose trans-
porter gene expression by brain-derived peptides. Neurosci Res
2001; 40 (4): 337–42.
 46. Chen H, Tung Yu, Li B et al. Trophic factors counteract elevated FGF-
2-induced inhibition of adult neurogenesis. Neurobiol Aging 2007;
28: 1148–62.
 47. Dooley M, Lamb HM. Donepezil: a review of its use in Alzheimer's di-
sease. Drugs Aging 2000; 16 (3): 199–226.
 48. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a
Delphi consensus study. Lancet 2005; 366: 2112–7.
 49. Francis-Turner L, Valouskova V, Mokry J. The long-term effect of NGF,
β-FGF and Cerebrolysin on the spatial memory after fimbria-fornix
lesion in rats [abstract]. J Neural Transm 1996; 47: 277.
 50. Gauthier SG, Boado RJ, Windisch M. Церебролизин – эффектив-
ность при лечении болезни Альцгеймера (результаты 6-ме-
сячного рандомизированного плацебо-контролируемого ис-
пытания эффективности Церебролизина при болезни Аль-
цгеймера). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ган-
нушкина. 2000; 03: 89–91. / Gauthier SG, Boado RJ, Windisch M.
Tserebrolizin – effektivnost' pri lechenii bolezni Al'tsgeimera (re-
zul'taty 6-mesiachnogo randomizirovannogo platsebo-kontrolirue-
mogo ispytaniia effektivnosti Tserebrolizina pri bolezni Al'tsgeime-
ra). Psychiatry and Psychopharmacotherapy im. P.B. Gannusbkina.
2000; 03: 89–91. [in Russian]
 51. Goldsmith DR, Scott IJ. Donepezil: in vascular dementia. Drugs Aging
2003; 20 (15): 1127–36.
 52. Gonzalez ME, Francis L, Castellano O. Antioxidant systemic effect of short-
term Cerebrolysin administration. J Neural Transm 1998; 53: 333–41.
 53. Gschwan A, Windisch M. The influence of Cerebrolysin and E021 on
spatial navigation of 24-month-old rats. J Neural Transm 1998; 53:
313–21.
 54. Gutman B, Hutter-Paier B, Skofitsch G et al. In vitro models of brain
ischemia: the peptidergic drug Cerebrolysin protects chick cortical
neurons from cell death. Neurotoxicity Res 2002; 4 (1): 59–65.
 55. Guzmán DC, Brizuela NO, Herrera MO et al. Effect of cerebrolysin
on dopaminergic neurodegeneration of rat with oxidative stress in-
duced by 3-nitropropionic acid. Acta Pharm 2016; 66 (3): 443–8.
DOI: 10.1515/acph-2016-0027
 56. Hartbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G et al. Antiapoptotic effects
of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of em-
bryonic chick cortical neurons. J Neural Transm 2001; 108 (4):
459–73.
 57. Hutter-Paier B, Grygar E, Windisch W. Death of cultured telencepha-
lon neurons induced by glutamate is reduced by the peptide deriva-
te Cerebrolysin. J Neural Transm 1996; 47: 267–73.
 58. Hutter-Paier B, Grygar E, Frubwirth M et al. Further evidence that
Cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration in
vitro. J Neural Transm 1998; 53: 363–72.
 59. Klein K. Erfahrungen mit einer rheologisch und metabolisch aktiven
Wirkstoffkombination bei akuten zerebralen Ischämien. Therapie
Woche 1985; 19: 1–12.

60. Lapchak PA, Araujo DM, Nefti F. Cholinergic regulation of hippocampal brain derived neurotrophic factor mRNA expression: evidence from lesion and chronic cholinergic drug treatment studies. *Neurosci* 1993; 52 (3): 575–85.
61. Lombardi VRM, Windisch M, Garcia M et al. Effects of Cerebrolysin on *in vitro* primary microglial and astrocyte rat cell cultures. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999; 21 (5): 331–8.
62. Masliab E, Armassolo F, Veinbergs I et al. Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 62 (2): 239–45.
63. Masliab E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today Barc* 2012; 48: 3–24.
64. Moessler H. Новые данные о церебролизине: эффективность, базирующаяся на доказательствах. *Фарматека*. 2007; 42 (6): 33–42. / Moessler H. *Novye dannye o tserebrolizine: effektivnost', baziruiushchaisia na dokazatel'stvakh. Farmateka*. 2007; 42 (6): 33–42 [in Russian]
65. Muresanu DF, Rainer M, Moessler H. Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. *J Neural Transm* 2002; 62: 277–85.
66. Noor NA, Mohammed HS, Mourad IM et al. A promising therapeutic potential of cerebrolysin in 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Life Sc* 2016; 155: 174–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2016.05.022>
67. Plosker GL, Gauthier S. Церебролизин. Аспекты применения при деменции обзор оригинальной статьи. *Международ. неврол. журн*. 2010; 2: 109–21. / Plosker GL, Gauthier S. *Tserebrolizin. Aspekty primeneniia pri dementsii obzor original'noi stat'i. Mezhdunar. неврол. zburn*. 2010; 2: 109–21. [in Russian]
68. Raina P, Santaguida P, Ismaila A et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379–97.
69. Reinprecht I, Gschanes A, Windisch M et al. Two peptidergic drugs increase the synaptophysin immunoreactivity in brains of 24-month-old rats. *Histochem J* 1999; 31 (6): 395–401.
70. Robinson DM, Keating GM. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2006; 66 (11): 1515–34.
71. Robinson DM, Plosker GL. Galantamine extended release. *CNS Drugs* 2006; 20 (8): 673–81.
72. Rockenstein E, Mallory M, Mante M et al. Effects of Cerebrolysin on amyloid- β deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2002; 62: 327–36.
73. Rockenstein E, Adame A, Mante M et al. The neuroprotective effects of Cerebrolysin in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with improved behavioural performance. *J Neural Transm* 2003; 110 (11): 1313–27.
74. Rockenstein E, Torrance M, Mante M et al. Cerebrolysin decreases amyloid- β production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2006; 83 (7): 1252–61.
75. Rockenstein E, Mante M, Adame A et al. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2007; 113 (3): 265–75.
76. Rockenstein E, Ubhi K, Mante M et al. Neuroprotective effects of cerebrolysin in a Pinks-like model of tauopathy. *Alzheimer Dementia* 2012; 8 (4): 405.
77. Rockenstein E, Desplats P, Ubhi K et al. Neuro-peptide treatment with Cerebrolysin improves the survival of neural stem cell grafts in an APP transgenic model of Alzheimer disease. *Stem Cell Res* 2015; 15 (1): 54–67. DOI: 10.1016/j.scr.2015.04.008
78. Rockenstein E, Ubhi K, Mante M et al. Neuroprotective effects of Cerebrolysin in triple repeat Tau transgenic model of Pick's disease and fronto-temporal tauopathies. *BMC Neurosci* 2015; 26 (16): 85. DOI: 10.1186/s12868-015-0218-7
79. Romagnani S. TH1 and TH2 in human diseases. *Clin Immunol Immunopath* 1996; 80: 225–35.
80. Satou T, Itob T, Fujimoto M, Hashimoto S. Neurotrophiclike effects of FPF-1070 on cultured neurons from chick embryonic dorsal root ganglia. *Jpn Pharmacol Ther* 1994; 22: 205–12.
81. Schwab M, Bauer R, Zweiner U. Physiological effects and brain protection by hypothermia and Cerebrolysin after moderate forebrain ischemia in rats. *Exp Toxicol Pathol* 1997; 49: 105–16.
82. Schwab M, Schaller R, Bauer R, Zweiner U. Morphological effects of moderate forebrain ischemia combined with short-term hypoxia in rats protective effects of Cerebrolysin. *Exp Toxicol Pathol* 1997; 49: 29–37.
83. Scott LJ, Goa KL. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2000; 60 (5): 1095–122.
84. Seow D, Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52 (10): 620–9.
85. Spencer CM, Noble S. Rivastigmine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1998; 13 (5): 391–411.
86. Sugita Y, Kondo T, Kanazawa A et al. Protective effect of FPF 1070 (Cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil - detection of hydroxyl radicals with salicylic acid. *No To Shinkei* 1993; 45 (4): 325–31.
87. Tatebayashi Y, Lee MH, Li I et al. The dentate gyrus neurogenesis: A therapeutic target for Alzheimer disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 105: 225–32.
88. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2013; 91 (2): 167–77. DOI: 10.1002/jnr.23142
89. Valouskova V, Francis-Turner L. The short-term influence of β -FGF, NGF and Cerebrolysin on the memory impaired after fimbria-fornix lesion [abstract]. *J Neural Transm* 1996; 47: 280.
90. Windbolz E, Gschanes A, Windisch M et al. Two peptidergic drugs increase the synaptophysin immunoreactivity in brains of 6-week-old rats. *Histochem J* 2000; 32 (2): 79–84.
91. Windisch M. *Cognition-enhancing (nootropic) drugs brain mechanisms and psychotropic drugs*. CRC Press. Boca Raton. New York. London. Tokyo 1996; 13: 239–57.
92. Windisch M, Gschanes A, Haner-Paier B. Neurotrophic activities and therapeutic experience with a brain-derived peptide preparation, ageing and dementia. *J Neural Transm* 1998; 53: 289–98.
93. Wronski R, Kronawetter S, Hutter-Paier B et al. A brain derived peptide preparation reduces the translation dependent loss of a cytoskeletal protein in primary cultured chicken neurons. *J Neural Transm* 2000; 59: 263–72.
94. Xiong H, Wojtowicz JM, Baskys A. Brain tissue hydrolysate acts on presynaptic adenosine receptors in the rat hippocampus. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73 (8): 1194–7.
95. Yang LPH, Keating GM. Rivastigmine transdermal patch: in the treatment of dementia of the Alzheimer's type. *CNS Drugs* 2007; 21 (11): 957–65.
96. Zhang Ch, Chopp M et al. Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke. *J Neurosci Res* 2010; 88: 3275–81.

Сведения об авторах

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

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

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

Эглонил®: замечательное триединство – атипичный антипсихотик, психосоматический препарат и антидепрессант. К 50-летию создания препарата

Р.А. Беккер¹, Ю.В. Быков²

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

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

✉yubykov@gmail.com

Аннотация

Эглонил® – это известный с 1969 г. атипичный антипсихотик с сильными антидепрессивными, анальгетическими и анксиолитическими свойствами. Он обладает наряду с психотропными эффектами целым рядом полезных для общесоматической практики соматотропных и вегетотропных эффектов, в частности противорвотным, прокинети́ческим, вегетостабилизирующим, орексигенным и др. В данной юбилейной статье мы сначала кратко знакомим читателя с историей создания Эглонила и с личностью его создателя, Луи Эжена Джастина-Безансона. Затем мы рассказываем о необычных рецепторных фармакологических свойствах Эглонила и рассматриваем доказательную базу для его клинического применения в психиатрии, наркологии, неврологии и общесоматической медицине.

Ключевые слова: Эглонил, сульпирид, атипичный антипсихотик, антидепрессант, шизофрения, шизотипическое расстройство, депрессивные расстройства, дистимия, тревожные расстройства, язвенная болезнь желудка, синдром раздраженного кишечника, психосоматические расстройства.

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эглонил®: замечательное триединство – атипичный антипсихотик, психосоматический препарат и антидепрессант. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (6): 32–40.

Eglonil®: a wonderful trinity – an atypical antipsychotic, a psychosomatic drug and an antidepressant. To the 50th anniversary of the start of its clinical use

R.A. Bekker¹, Yu.V. Bykov²

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

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

✉yubykov@gmail.com

Abstract

Eglonil® is an atypical antipsychotic with strong antidepressant, analgesic and anxiolytic properties. It is in clinical use since 1969. Along with its main psychotropic effects, Eglonil® also has a number (or, better to say, a plenty) of somatotropic effects. In particular, it possesses strong antiemetic, anti-vertigo, prokinetic, orexigenic, vegetative stabilizing and many other effects. These clinical effects of Eglonil® are very useful in different areas of general medicine. In this anniversary article, we first briefly acquaint the reader with the history of creation of this wonderful drug and with the person of its creator, Louis Eugène Justin-Besançon. Then we discuss some unusual and distinctive pharmacological properties of Eglonil®. After this, we thoroughly review the evidence base for clinical use of Eglonil® in psychiatry, addiction medicine, neurology and general medicine.

Key words: Eglonil, sulphiride, atypical antipsychotic, antidepressant, schizophrenia, schizotypal disorder, major depression, dysthymia, anxiety disorders, peptic ulcer, irritable bowel syndrome, psychosomatic disorders.

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Eglonil®: a wonderful trinity – an atypical antipsychotic, a psychosomatic drug and an antidepressant. To the 50th anniversary of the start of its clinical use. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (6): 32–40.

Краткая историческая справка

История создания Эглонила® весьма любопытна и поучительна. Изначально перед двумя фармакологами, работавшими на небольшую французскую компанию «Лаборатория Делгранж», – Луи Эженом Джестином-Безансоном (см. рисунок) и его учеником Шарлем Лавиллем – руководство компании поставило задачу добиться усиления антиаритмических свойств, уменьшения токсичности, удлинения периода полувыведения и повышения биодоступности при приеме внутрь известного антиаритмика прокаи́намида (новокаи́намида) путем создания его аналогов (W. Sneader, 2005; A. William, 2008).

В то время еще не было известно, что прокаи́намид, обладая антиаритмическими свойствами, является также слабым блокаторм D₂-дофаминовых рецепторов и одновременно – слабым ингибитором обратного захвата дофамина (J. Woodward и соавт., 1995). Однако об эффективности прокаи́намида в лечении хореи Гентингтона и о его

способности иногда вызывать тремор и акатизию (и то, и другое, как мы знаем сегодня, обусловлено как раз D₂-блокирующими свойствами прокаи́намида) сообщения в литературе уже имелись (W. Demyer и соавт., 1954; J. Lazarte и соавт., 1955).

Если бы Луи Джастин-Безансон с самого начала знал об этих рецепторных и клинических свойствах прокаи́намида, то его путь к созданию первого бензамидного антипсихотика (АП) Эглонила, безусловно, был бы намного короче (W. Sneader, 2005; A. William, 2008).

Серия последовательных модификаций молекулы прокаи́намида, предпринятая Луи Джестином-Безансоном и Шарлем Лавиллем, привела их к созданию сначала орто-хлор-прокаи́намида (в 1957 г.), а затем, уже в 1964 г., первого сульфонилзамещенного бензамиды – метоклопрамида. При этом, вопреки их ожиданиям, оказалось, что и орто-хлор-прокаи́намид, и метоклопрамид, в отличие от прокаи́намида, не оказывают антиаритмического дей-

ствия, зато обладают сильными противорвотными свойствами (L. Justin-Besancon, 1957; K. Staniszewski, 1960; L. Justin-Besancon, C. Laville, 1964).

В дальнейшем, изучая действие метоклопрамида на животных, Луи Джастин-Безансон и Шарль Лавилль обратили внимание, что этот препарат вызывает у них каталепсию – эквивалент экстрапирамидного синдрома (ЭПС) у человека (C. Laville, 1964; W. Sneader, 2005; A. William, 2008).

Поскольку тогда уже было известно, что способность вызывать у экспериментальных животных каталепсию наряду с противорвотной активностью является характерным свойством всех известных тогда АП, то оба ученых логически предположил, что метоклопрамид тоже может оказаться эффективным АП. Он был передан клиницистам для проведения исследований с участием человека. Однако в клинике обнаружилось, что у человека метоклопрамид хотя и оказывает сильное противорвотное действие и иногда действительно вызывает ЭПС или акатизию, но не является эффективным АП (W. Sneader, 2005; A. William, 2008).

Тем не менее Луи Джастин-Безансон не разочаровался и не отступился от возникшей у него идеи найти новый эффективный АП среди сульфонилзамещенных бензамидов. Еще одна модификация молекулы метоклопрамида породила героя нашего нынешнего обзора – сульпирид (W. Sneader, 2005; A. William, 2008).

В 1965 г. сама молекула сульпирида и методы ее промышленного синтеза были запатентованы. В 1967–1968 гг. появились первые публикации от создателей сульпирида, посвященные доклиническому изучению эффектов сульпирида на животных (L. Justin-Besancon и соавт., 1967; C. Laville и соавт., 1968). В 1968–1969 гг. были опубликованы результаты нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые подтвердили, что сульпирид действительно является высокоэффективным, безопасным и хорошо переносимым АП (P. Borenstein и соавт., 1968; P. Naugas и соавт., 1969).

В том же 1969 г. на основании результатов упомянутых РКИ сульпирид получил регистрацию во Франции и поступил в продажу под торговым названием «Догматил®». В 1972 г. он стал доступен под этим же названием в Западной Германии, Италии, Швейцарии, а уже в следующем, 1973 г. – в Японии. В Британии сульпирид появился только в 1983 г. С опозданием он появился и в СССР под торговым названием «Эглонил®» (W. Sneader, 2005; A. William, 2008).

В 1991 г. компания «Лаборатория Делгранж» вместе с патентами на замещенные бензамиды приобрела более крупная французская компания – «Синтелабо». Одним из мотивов этого приобретения были как раз высокая прибыльность продаж замещенных бензамидов (метоклопрамида, сульпирида, амисульприда, тиаприда) и их популярность на рынке. Позднее, в результате еще одного слияния, компания «Синтелабо» стала подразделением крупной международной фармацевтической компании «Санофи» (W. Sneader, 2005; A. William, 2008).

Краткая фармакологическая характеристика

Еще на ранних этапах изучения клинической эффективности Эглонила исследователи и практикующие клиницисты обратили внимание на то, что Эглонил® так же, как и клозапин, очень редко вызывает выраженный ЭПС. Несмотря на это оба препарата оказались высокоэффективными АП. Это было весьма необычно в 1960-е и 1970-е годы, в те времена, когда постулировалось, что антипсихотическая активность того или иного препарата прямо пропорциональна его способности вызывать «нейролептический синдром», или «нейролепсию» (т.е. ЭПС), и что препарат, лишенный такой способности, эффективным АП быть попросту не может (S. Stahl, 2013).

Луи Эжен Джастин-Безансон (1901–1989), главный фармаколог «Лаборатории Делгранж» (позднее «Санофи-Синтелабо»), создатель серии замещенных бензамидов.



Причины того, что Эглонил® столь редко вызывает выраженный ЭПС во всем диапазоне антипсихотических доз, вплоть до 1800 мг/сут, долгое время оставались непонятными ученым. Лишь сравнительно недавно было показано, что Эглонил® и Солиан® (амисульприд), в отличие от так называемых «типичных АП», являются не «молчаливыми» или нейтральными антагонистами, а слабыми парциальными агонистами D₂-дофаминовых рецепторов (S. Stahl, 2013).

Парциальная агонистическая активность Эглонила и Солиана по отношению к D₂-рецепторам гораздо ниже, чем у арипипразола (в случае Эглонила – 15% от активности дофамина, у арипипразола – 30% от активности дофамина, принимаемой за 100%). Тем не менее этой слабой парциальной D₂-агонистической активности Эглонила оказывается достаточно, чтобы уменьшить вероятность возникновения ЭПС при лечении им, даже в высоких дозах, и придать Эглонилу выраженные антиагитивные, активизирующие, растормаживающие, психоэнергизирующие свойства: способность уменьшать негативную симптоматику шизофрении и других расстройств шизофренического спектра, особенно апато-абулию, заторможенность, аутизацию (S. Stahl, 2013).

Таким образом, именно Эглонил® наряду с клозапином правильно считать родоначальниками класса «атипичных АП» (ААП). Источники, которые отдают «пальму первенства» в создании класса ААП рисперидону, на самом деле грешат против исторической истины. Эти источники незаслуженно принижают роль Эглонила и клозапина в истории психиатрии. Оба препарата сыграли весьма важную роль не только в улучшении практического лечения больных шизофренией, в повышении их качества жизни, но и в науке. А именно, оба эти препарата способствовали осознанию и учеными, и практикующими врачами того факта, что мощный антипсихотический эффект вовсе не обязательно сопряжен с возникновением выраженных ЭПС, и постепенному отказу от примитивной и чрезмерно упрощенной «дофаминовой теории шизофрении» в пользу более сложных и многофакторных теорий, таких как теория «дофамин/серотонинового дисбаланса» (S. Stahl, 2013).

Кроме того, уже на ранних этапах клинического применения Эглонила стало известно, что он является не только эффективным ААП, но и антидепрессантом (АД), и анксиолитиком, причем его антидепрессивное и анксиолитическое действие проявляется в гораздо меньших дозах, чем антипсихотическое (S. Stahl, 2013).

Антидепрессивное действие малых доз Эглонила связывают, в частности, с тем, что он в малых дозах сильнее блокирует пресинаптические «тормозные» ауторегуляторные

D₂-дофаминовые рецепторы, чем постсинаптические. Это приводит к усилению выделения дофамина в синапс и к проявлению антидепрессивного, психоэнергизирующего, активирующего, растормаживающего эффекта. Интересно, что антидепрессивное и энергизирующее, растормаживающее, активирующее действие Эглонила становится заметным с первых дней терапии, в отличие от большинства АД, для которых характерен временной лаг около 2–3 нед с момента начала лечения и до появления первых признаков терапевтического эффекта (S. Stahl, 2013).

При лечении депрессивных, тревожных и дистимических состояний Эглонил® часто комбинируют с различными другими АД. При этом достигаются не только ускорение наступления антидепрессивного и противотревожного эффекта и его усиление (потенцирование), но и коррекция таких нередких побочных эффектов ряда АД (например, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС, или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСиН, или кломипрамина), как тошнота, рвота, снижение аппетита вплоть до полной анорексии (S. Stahl, 2013).

Эглонил®, подобно метоклопрамиду, Тиапридалу и Солиану, обладает также свойствами сильного парциального агониста 5-HT₁-подтипа серотониновых рецепторов. Это вносит свой вклад как в его противорвотную активность и в его эффективность в качестве прокинетики (промоторика), стимулятора и регулятора перистальтики в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), так и в его антидепрессивную, анксиолитическую и анальгетическую активность (M. Tonini и соавт., 2003).

Кроме того, Эглонил® и Солиан® также обладают уникальным, отсутствующим у всех других АП свойством – парциальной агонистической активностью к GHB-рецепторам (рецепторам к эндогенной γ -оксималяной кислоте) и способностью увеличивать экспрессию GHB-рецепторов. Предполагается, что это рецепторное свойство Эглонила вносит свой вклад в его антидепрессивное, анксиолитическое и антипсихотическое действие, и объясняет, почему Эглонил® в антипсихотических дозах вызывает так мало ЭПС (M. Maitre и соавт., 1994; C. Ratomponirina и соавт., 1998).

Эглонил® является одним из наиболее селективных по отношению к дофаминовым рецепторам среди всех существующих АП и АД. В частности, он не обладает клинически значимым родством к α -адренорецепторам, М-холинорецепторам, H₁-гистаминовым рецепторам и к большинству подтипов серотониновых рецепторов. Это предопределяет практически полное отсутствие у Эглонила потенциала вызывания таких характерных для многих других АП и АД побочных эффектов, как чрезмерная сонливость и седация, ортостатическая гипотензия и тахикардия, сухость во рту, запоры, мидриаз, задержка мочи и др. (РЛС, Эглонил, 2018).

Такой фармакологический профиль Эглонила обуславливает его хорошую переносимость, малое количество побочных эффектов, высокую безопасность его даже при грубой передозировке, а также хорошую комплаентность (S. Stahl, 2013).

Эглонил® – психотропный или нейротропный препарат?

С самого зарождения психофармакологии было известно, что многие из так называемых «психотропных препаратов» имеют кроме основного своего «психотропного» действия также многообразные полезные для общесоматической практики соматотропные и вегетотропные эффекты (например, противорвотный, противозудный, противокашлевой, вегетостабилизирующий и т.п.). Напомним, что даже исторически первый АП – хлорпромазин –

пришел в психиатрическую практику из анестезиологии, где он изначально применялся в составе комплексной премедикации перед общей анестезией как седативное, противорвотное и вегетостабилизирующее средство (S. Stahl, 2013).

Кроме того, давно известно также и то, что многие соматические заболевания часто сопровождаются илиотягаются коморбидностью с депрессивными и/или тревожными состояниями. Некоторые же соматические заболевания, такие как артериальная гипертензия, псориаз или бронхиальная астма, имея четкий соматический патофизиологический субстрат, тем не менее обнаруживают значительную зависимость течения от внешних психогенных, стрессовых факторов, присоединения тревоги и/или депрессии. Таким образом, эти заболевания имеют отчасти психосоматическую природу, хотя и не могут рассматриваться как всецело и полностью психосоматические. Поэтому при целом ряде соматических заболеваний адьювантное к основному лечению назначение «психотропных препаратов», в частности АД и анксиолитиков, является весьма показанным и обоснованным (S. Stahl, 2013).

Тем не менее современная статистика показывает, что, несмотря на все это, многие врачи общей практики (ВОП) и врачи других непсихиатрических специальностей до сих пор продолжают испытывать своего рода суеверный, мистический страх перед любым «вмешательством в психику пациента», перед назначением любых «психотропных препаратов» или же ошибочно полагают, что не имеют на это формального юридического права. Эта проблема сохраняет свою актуальность даже в таких странах, как США, Канада, Австралия, страны-члены Евросоюза, где вся медицинская система основана на том, что подавляющее большинство легких и средней тяжести депрессивных и тревожных состояний лечатся (или, по крайней мере, должны лечиться) у семейного врача или ВОП и где регулярно проводится обучение ВОП как методам диагностики и лечения депрессий и тревожных состояний, так и методикам применения различных «психотропных препаратов» (АД, АП, анксиолитиков и др.) в общесоматической практике (S. Stahl, 2013).

Дорогостоящее обращение к психиатру в этих медицинских системах, в идеале, должно практиковаться только в тяжелых случаях депрессии или тревожного состояния, или в терапевтически резистентных, или в диагностически сложных и запутанных случаях, с которыми ВОП самостоятельно справиться не может. Более того, даже в тех случаях, когда оказывается необходимым обращение за консультацией к психиатру, в промежутках между редкими консультациями у психиатра такого пациента все равно продолжает вести ВОП, в том числе и в плане психического состояния и коррекции «психотропной терапии». Однако на практике так не очень получается: значительная часть ВОП на Западе стремятся полностью «сбывать» пациентов с психиатрическими диагнозами в руки психиатров и не очень стремятся разбираться в их психическом состоянии или самостоятельно корректировать «психотропную терапию» с одобрения психиатра при возникновении такой необходимости в промежутках между визитами пациента к психиатру (S. Stahl, 2013).

В странах же СНГ (включая Россию), где обучению ВОП методам диагностики и лечения депрессивных и тревожных состояний и методикам подбора и применения «психотропных препаратов» долгое время уделялось недостаточно внимания и где вся медицинская система изначально была рассчитана не на обращение пациентов с легкими формами депрессии и тревожных состояний к ВОП, а на использование сети психоневрологических диспансеров, эта проблема стоит еще острее.

Известный психофармаколог S. Stahl считает, что этот мистический, суеверный страх многих ВОП и врачей непсихиатрических специальностей перед любым «вмешательством в психику пациента», перед назначением любых «психотропных препаратов» является дожившим до наших дней, до XXI в., отголоском старых, донаучных представлений, когда психика человека представлялась чем-то сверхъестественным, мистическим, принципиально непознаваемым и даже, возможно, имеющим божественную природу. Сегодня мы знаем, что все протекающие в психической жизни человека процессы имеют материальный субстрат – процессы, протекающие в его головном мозгу (S. Stahl, 2013).

В свете этого S. Stahl предлагает для избавления ВОП и врачей других специальностей от этого мистического страха перед «вмешательством в психику пациента» достаточно радикальный подход – полный отказ от понятия «психотропный препарат» в пользу более научно корректного, более современного и более материалистически заряженного понятия «нейротропный препарат». Он также предлагает ВОП всегда помнить о том, что само понятие ВОП или семейного врача предполагает, что врач этой специализации должен, в идеале, «видеть пациента целиком», весь его организм, все его органы и системы, и помнить, что мозг – такой же орган тела, как и любой другой, и что он тоже может страдать и нуждаться в лечении. Мозг тоже входит в сферу ведения ВОП наряду с прочими органами тела пациента. В идеале ВОП должен заниматься всеми проблемами пациента комплексно – в том числе и проблемами его психики, по крайней мере теми, с которыми ВОП в состоянии справиться (S. Stahl, 2013).

Далее S. Stahl пишет о том, что ВОП и другим общесоматическим врачам не следует бояться при наличии соответствующих показаний назначать препараты, которые в действующих фармакологических классификациях формально относятся, например, к АП, или к АД, в совершенно другом качестве – например, в качестве противорвотных, снотворных, противозудных или противорвотных средств. Потому что многие из «психотропных» (на самом деле – нейротропных) препаратов в малых дозах (меньших, чем требуемые для достижения «основного» их психотропного эффекта, в соответствии с которым они и отнесены к классу, например, АД или АП) проявляют совершенно другие свойства (S. Stahl, 2013).

В качестве двух ярких иллюстраций этого тезиса S. Stahl приводит кветиапин, который в дозе 25–50 мг на ночь является исключительно снотворным препаратом, в дозах 100–300 мг/сут – АД и анксиолитиком, а в дозах 400–800 мг/сут – эффективным ААП, и героя нашего нынешнего обзора – Эглонила®, который в дозе 50–150 мг/сут является противорвотным средством и промоториком в ЖКТ, в дозах 200–600 мг/сут – АД и анксиолитиком, а от 600–800 до 1800 мг/сут – эффективным ААП (S. Stahl, 2013).

Таким образом, профессор S. Stahl на базе этих двух примеров еще раз подчеркивает, что врачам и пациентам не следует бояться слова «антипсихотик» или «нейролептик», как и слова «антидепрессант», и не следует рассматривать тот или иной нейротропный препарат, формально отнесенный к классу АП или АД, исключительно в качестве такового – в малых дозах у него могут быть совершенно другие свойства и другие сферы применения (S. Stahl, 2013).

Доказательная база для применения Эглонила в психиатрии

Шизофрения и другие расстройства психотического спектра

Как и любой другой АП, изначально Эглонила® изучался прежде всего в лечении шизофрении, шизоаффективного расстройства (ШАР) и других расстройств психотического спектра (РПС). Многочисленные двойные слепые

МЕМАНТАЛЬ®

МЕМАНТИН



СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИИ

Мемантин из Западной Европы в несколько раз экономичней оригинального мемантина*

- ◆ Исследование по биофармацевтической эквивалентности проведено независимой компанией в Европе на сверхточном спектрометре¹
- ◆ Терапевтическая (клиническая) эквивалентность показана в рандомизированных исследованиях с оригинальным мемантином²
- ◆ Получено разрешение для продажи в Великобритании, Германии, Голландии, Португалии и Франции³



Произведено: Сан Био де Лоберга, Испания «Синтон Испания Л.С.»

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

¹ Data on file Quinta Analitica Liseijn Wisman 2012

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

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

плацебо-контролируемые РКИ и целый ряд систематических обзоров и метаанализов, включая авторитетные Кохрановские обзоры, регулярно подтверждают высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость Эглонила в лечении шизофрении, ШАР и других РПС (В. Soares и соавт., 2000; E. Lai и соавт., 2013).

Эглонил® в низких и средних дозах бывает особенно эффективен в лечении депрессивной, субдепрессивной (дистимической) и негативной (особенно апатоабулической) симптоматики шизофрении. В высоких дозах Эглонил® эффективно устраняет и продуктивную симптоматику шизофрении, но не теряет при этом своих антидепрессивных, антидепрессивных и активирующих, растормаживающих свойств (L. Pani и соавт., 2002).

Благодаря уникальным особенностям своего рецепторного профиля и механизма действия, включающим парциальный агонизм к GHB-рецепторам и к 5-HT₄-подтипу серотониновых рецепторов, Эглонил® также бывает эффективным в комбинации с клозапином при терапевтически резистентной шизофрении, в том числе в случаях терапевтически резистентной шизофрении, частично резистентных даже к монотерапии клозапином (J. Wang и соавт., 2010).

Интересно отметить, что при совместном применении Эглонила или Солиана с клозапином не только усиливается антипсихотическое действие клозапина, но и уменьшается такой частый неприятный побочный эффект клозапина, как избыточная секреция слюны (гиперсаливация) и слюнотечение (сиалорея); A. Kreinin и соавт., 2005; S. Praraj и соавт., 2011.

Шизотипическое расстройство

Известно, что лечение шизотипического расстройства (ШТР), или, как оно называлось ранее, «вялотекущей неврозоподобной или психопатоподобной шизофрении», часто сталкивается со значительными терапевтическими трудностями. Это обусловлено важными нейробиологическими и клиническими отличиями ШТР от шизофрении, ШАР и других истинных РПС. Выявление этих отличий не только на клиническом, но и на нейробиологическом уровне привело к тому, что, например, в DSM-5 ШТР отнесли не к РПС, а к расстройствам личности (A. Raine и соавт., 1995; O. Mason и соавт., 2015).

Одним из заметных клинических отличий ШТР от шизофрении, ШАР и других РПС являются значительно больший удельный вес негативной, когнитивной и депрессивной (или субдепрессивной) симптоматики в общей картине болезни, малая представленность в ней продуктивной психопатологической симптоматики (которая ограничивается, например, лишь «странными, культурно необъяснимыми, идеями и убеждениями» или метафизической интоксикацией, но не носит характер явного бреда). Отсюда некоторые другие ныне устаревшие названия для ШТР – «бедная симптомами шизофрения», «латентная шизофрения» (A. Raine и соавт., 1995; O. Mason и соавт., 2015).

Другим важным отличием ШТР от шизофрении, ШАР и других РПС является различная реакция пациентов с этими заболеваниями на психофармакологическое лечение. Так, например, у больных шизофренией добавление к АП медицинских психостимуляторов, таких как амфетамин, метилфенидат, для коррекции дофаминергического дефицита в префронтальной коре и улучшения когнитивного функционирования, уменьшения негативной симптоматики шизофрении требует от врача большой осторожности и ассоциируется со значительным риском обострения или рецидива психоза, усиления продуктивной психопатологической симптоматики. В то же время пациенты с ШТР достаточно хорошо переносят терапевтические дозы психостимуляторов (даже в монотерапии, без добавления АП).

Их когнитивное функционирование при этом улучшается подобно тому, как это происходит у пациентов с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (A. Raine и соавт., 1995; O. Mason и соавт., 2015).

В то же время пациенты с ШТР гораздо хуже переносят мощные АП, чем пациенты с шизофренией, ШАР и другими РПС. В частности, у пациентов с ШТР при применении мощных АП гораздо чаще развиваются выраженные ЭПС или акатизия, или усугубляется негативная, когнитивная и депрессивная симптоматика, развиваются нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром (НИДС), нейролептическая депрессия, вторичные нейролептик-индуцированные когнитивные нарушения, чем у пациентов с шизофренией или ШАР (A. Raine и соавт., 1995; O. Mason и соавт., 2015).

В свете этого Эглонил®, как ААП «двойного действия», способный в малых дозах оказывать продофаминергическое, стимулирующее, активирующее, энергизирующее действие (подобно психостимуляторам), а в больших – антидофаминергическое, антипсихотическое и к тому же хорошо переносимый пациентами с ШТР, сравнительно редко вызывающий у них выраженные ЭПС или акатизию, НИДС или нейролептическую депрессию и обладающий, наоборот, собственной антидепрессивной активностью, может быть одним из наиболее оптимальных ААП для лечения ШТР (A. Raine и соавт., 1995; O. Mason и соавт., 2015).

Несмотря на то, что антипсихотическая активность Эглонила в целом рассматривается как сравнительно умеренная, ее в большинстве случаев оказывается вполне достаточно для лечения ШТР, а также состояний «высокого клинического риска развития психоза» или состояний, подозрительных на возможный продром шизофрении (S. Stahl, 2013).

Депрессивные расстройства и дистимия

Как мы уже неоднократно упоминали выше, Эглонил® обладает выраженной антидепрессивной активностью, проявляющейся во всем диапазоне его терапевтических доз: от малых – «собственно антидепрессивных» до высоких – «собственно антипсихотических» (S. Stahl, 2013).

Еще в 1983 г. в двойном слепом сравнительном РКИ было показано, что при лечении больших депрессивных эпизодов в рамках униполярного рекуррентного депрессивного расстройства низкие дозы Эглонила в монотерапии по эффективности сопоставимы с эталонным АД амитриптилином, но при этом лучше переносятся и дают меньше побочных эффектов (H. Standish-Barry и соавт., 1983).

С тех пор высокая клиническая эффективность, хорошая безопасность и переносимость Эглонила при лечении депрессий неоднократно подтверждались и в двойных слепых РКИ, и в открытых натуралистических исследованиях. Важно, что антидепрессивный эффект Эглонила благодаря особенностям его механизма действия (прямое воздействие на 5-HT₄-серотониновые рецепторы, пресинаптические D₂-рецепторы, GHB-рецепторы) наступает с первых дней, без типичного для других АД временного лага в 2–3 нед ожидания (S. Stahl, 2013).

Эглонил® часто используют при лечении депрессий не в монотерапии, а в комбинациях с другими АД. При этом достигаются не только усиление (потенцирование) и ускорение наступления антидепрессивного эффекта, но и уменьшение или предотвращение таких типичных побочных эффектов от применения СИОЗС, СИОЗСиН, кломипрамина, как тошнота, рвота, снижение аппетита вплоть до полной анорексии, запоры (H. Uchida и соавт., 2005).

Благодаря особенностям своего механизма действия Эглонил® часто оказывается эффективным адъювантом для добавления к АД при лечении ТРД и помогает преодолеть резистентность.

Особую сложность в клинической практике нередко представляет лечение дистимических расстройств, т.е. сравнительно легких депрессивных или даже субдепрессивных (с симптоматикой субклинического уровня) расстройств, но зато имеющих тенденцию к затяжному, хроническому течению. Пациенты с дистимией часто в недостаточной степени реагируют или вообще никак не реагируют на применение стандартных АД (например, СИОЗС, СИОЗСиН, трициклических антидепрессантов), или плохо переносят либо совсем не переносят их. Между тем низкие дозы Эглонила бывают весьма эффективны и хорошо переносятся у пациентов с дистимией (L. Pani и соавт., 2002).

Известно, что психотические и субпсихотические формы депрессий в целом труднее поддаются лечению, чем непсихотические. В частности, психотические и субпсихотические депрессии хуже поддаются монотерапии АД. Для лечения этих форм депрессий, как правило, необходимо сочетание АД и АП либо применение электросудорожной терапии. При этом наиболее предпочтителен для лечения депрессий выбор среди АП такого препарата, который обладает собственной антидепрессивной активностью и одновременно – низким потенциалом вызывания ЭПС и НИДС. Эглонила®, обладая всеми этими свойствами, может рассматриваться как один из наиболее желательных вариантов выбора АП для сочетания с АД при лечении психотических и субпсихотических депрессий (S. Stahl, 2013).

Стоит особо отметить, что депрессивные состояния и дистимия являются официально зарегистрированными показаниями к применению Эглонила во многих странах (РЛС, Эглонила, 2018).

Тревожные, невротические и связанные со стрессом расстройства

Эглонила® обладает выраженной анксиолитической активностью, которую связывают, в частности, с его парциальным агонизмом к 5-НТ₄-серотониновым рецепторам и к GHB-рецепторам. В связи с этим Эглонила® как в монотерапии, так и в комбинациях с АД и анксиолитиками эффективен в лечении различных тревожных расстройств (ТР), различных неврозов и связанных со стрессом расстройств, в частности генерализованного ТР, панического расстройства, социального ТР, посттравматического стрессового расстройства, в том числе в случаях, резистентных к применению других АД и анксиолитиков (E. Nunes и соавт., 2012; C. Bell и соавт., 2013; Ю.В. Быков и соавт., 2016).

Интересно отметить, что в одном российском исследовании обнаружили корреляцию между исходным уровнем серотонина в плазме пациентов до начала лечения и потенциальной эффективностью Эглонила в качестве анксиолитика (V. Vil'yanov и соавт., 2015).

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра

Эглонила® эффективен в качестве адъюванта для добавления к серотонинергическим АД (СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамину) при обсессивно-компульсивном расстройстве и при различных расстройствах обсессивно-компульсивного спектра (РОКС), в том числе устойчивых к монотерапии АД (C. Miodownik и соавт., 2015; A. Rothenberger и соавт., 2018).

Добавление Эглонила особенно эффективно и особенно показано в случаях коморбидности обсессивно-компульсивного расстройства или РОКС с теми или иными тикозными расстройствами или с синдромом Туретта (A. Rothenberger и соавт., 2018).

Среди тех РОКС, при которых, судя по литературным данным, добавление Эглонила к серотонинергическому АД бывает эффективно, упоминаются, в частности, трихо-

тиллопатия и экскориативное расстройство (навязчивое расцарапывание кожи); C. Meyers и соавт., 1985.

Расстройства пищевого поведения

Благодаря удачному сочетанию противорвотного, прокинетического, антидепрессивного и анксиолитического эффектов, а также своей способности вызывать повышение аппетита и прибавку массы тела Эглонила® эффективен в лечении таких расстройств пищевого поведения, как нервная анорексия, нервная булимия. При этом Эглонила® не только способствует нормализации аппетита и прибавке массы тела, препятствует возникновению привычных спонтанных рвот у больных с нервной анорексией или эффективному вызыванию рвоты после переиздания у больных с нервной булимией, но и уменьшает проявления коморбидной депрессии и тревоги, компульсивную озабоченность своим весом и т.п. (T. Niyaма и соавт., 2009).

Доказательная база для применения Эглонила в общесоматической медицине

В неврологии

В неврологии Эглонила® применяется для лечения и профилактики приступов мигрени, головной боли напряжения, а также в составе комплексной терапии хронических болевых синдромов различного генеза (M. Siniachkin и соавт., 1997; J. Kochanowski, 1999).

Кроме того, Эглонила® в неврологии имеет применение также при вестибулярных нарушениях, головокружениях (вертиго) разного генеза (психогенного, сосудистого, при болезни Меньера, морской и воздушной болезни, вертебробазиллярной недостаточности, она же синдром позвоночной артерии, и др.), при центральной («мозговой») икоте, тошноте и рвоте, при соматоформных вегетативных дисфункциях – СВД (K. Helling, H. Scherer, 2005; T. Niyaма и соавт., 2009).

Стоит особо отметить, что мигрень, головная боль напряжения, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, вертебробазиллярная недостаточность, другие головокружения периферического и центрального генеза, СВД являются официально зарегистрированными показаниями к применению Эглонила во многих странах (РЛС, Эглонила, 2018). Уже одно это говорит о том, сколь велика и убедительна доказательная база для такого применения Эглонила.

Интересно отметить, что, по некоторым данным, Эглонила® при СВД бывает особенно эффективен в тех случаях, когда кризы протекают с преимущественно вагоинсулярной симптоматикой (тошнота, резкая слабость, озноб, холодный пот, гипогликемия, гипотензия, ортостатические обмороки). В то же время большинство других психотропных препаратов эффективны преимущественно в подавлении симпатoadренальных кризов, относительно мало влияя на вагоинсулярную симптоматику (T. Niyaма и соавт., 2009).

В гастроэнтерологии

Наиболее известен за пределами психиатрии и неврологии Эглонила® именно в гастроэнтерологии. Здесь он применяется в качестве противорвотного средства при тошноте и рвоте периферического генеза, в качестве гастропротектора, промоторика, антирефлюксного и антисекреторного средства – в комплексном лечении эзофагитов, гастритов, дуоденитов (особенно с повышенной кислотностью желудка), гастропарезов различного генеза (в частности, диабетического гастропареза), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и рефлюкс-эзофагита, функциональной диспепсии, в лечении и профилактике стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки (N. Rasheed и соавт., 2010).

Применяется Эглонил® также в комплексной терапии язвенной болезни желудка (ЯБЖ), язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), дискинезии желчевыводящих путей, хронических холециститов и панкреатитов (Е. Belova, 2007; I. Tsimmerman и соавт., 2007).

Стоит особо отметить, что почти все упомянутые гастроэнтерологические заболевания являются официально зарегистрированными показаниями к применению Эглонила во многих странах (РЛС, Эглонил, 2018). Это свидетельствует о большой накопленной доказательной базе для применения Эглонила в гастроэнтерологии.

Важно отметить, что при хеликобактерном гастрите, ЯБЖ и ЯБДК применение Эглонила в составе комплексной терапии не только улучшает результаты лечения основного заболевания, но и попутно уменьшает тошноту и рвоту, вызываемую применением в составе эрадикационных схем таких антибиотиков, как метронидазол (Е. Belova, 2007; I. Tsimmerman и соавт., 2007). Эглонил® с успехом применяется в качестве промоторика и анальгетика, регулятора перистальтики ЖКТ при лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК), особенно при вариантах СРК с преобладанием болевого синдрома или с преобладанием запоров, а также при функциональных запорах (М. Sato и соавт., 2006).

В дерматологии

Умеренной антипсихотической и антиобсессивной активности Эглонила часто оказывается вполне достаточно для купирования психозов, протекающих с тактильными галлюцинациями, сенестопатиями и другими обманами телесного чувства, пресцирующими на кожу, и/или протекающих с дерматозойным бредом («бредовых паразитозов»), а также для лечения эксфолиативного расстройства (навязчивого расчесывания кожи) и трихотилломании. Между тем эти пациенты часто сначала попадают в поле зрения дерматологов, а не психиатров (С. Meyers и соавт., 1985).

Высокую эффективность адьювантного применения Эглонила в комплексной терапии различных зудящих дерматозов и психодерматозов, а также идиопатического или психогенного кожного зуда, соматоформного и амплифицированного зуда, эксфолиативного расстройства, трихотилломании, бредовых паразитозов, систематически подтверждают и российские ученые (А.Б. Смулевич, 2006; И.Ю. Дороженок и соавт., 2006; М.А. Терентьева и соавт., 2007; И.Ю. Дороженок, 2011).

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, Эглонил®, которому в этом году исполнилось ровно 50 лет со дня начала клинического применения, сохраняет свою актуальность и востребованность по сей день. Этот препарат замечателен тем, что он как бы «един в трех лицах», представляя собой одновременно и ААП (один из первых в истории, второй после клозапина), и АД, и психосоматический препарат с многообразными соматотропными и вегетотропными эффектами, которые находят применение в целом ряде областей соматической медицины.

В психиатрии Эглонил® с успехом применяется в лечении шизофрении (особенно с выраженной негативной и депрессивной симптоматикой), а также ШАР и других психозов, ШТР, депрессивных расстройств и дистимии, различных тревожных, невротических и связанных со стрессом расстройств (в том числе генерализованное ТР, паническое расстройство, социальное ТР, посттравматическое стрессовое расстройство), РОКС, тикозных расстройств и синдрома Туретта, при различных расстройствах пищевого поведения.

В неврологии Эглонил® с успехом используется в лечении мигреней, хронических головных болей напряжения,

головокружений различного генеза, вертебробазилярной недостаточности, СВД, центральной икоты, центральной тошноты и рвоты, различных болевых синдромов.

В гастроэнтерологии Эглонил® применяется в комплексном лечении гастропарезов, ЯБЖ и ЯБДК, гастритов, дуоденитов, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и рефлюкс-эзофагита, СРК, дискинезии желчевыводящих путей, хронических холециститов и панкреатитов, в дерматологии – при зудящих дерматозах и психодерматозах. Мы перечислили в заключении лишь малую часть известных применений Эглонила в общесоматической практике.

Таким образом, Эглонил® является уникальным препаратом с широким спектром психотропной, вегетотропной и соматотропной активности.

Литература/References

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. *Поль Кильхольц и его вклад в мировую психиатрию. Дневник психиатра.* 2016; 3: 3–6. / Bekker R.A., Bykov Yu.V. *Pol' Kilkhol'ts i ego vklad v mirovuiu psikiatriiu. Dnevnik psikiatra.* 2016; 3: 3–6. [in Russian]
2. Бурчинский С.Г. *Возможности малых нейролептиков в кардиологической практике. Здоров'я України.* 2014; 3: 10–1. / Burchinskii S.G. *Vozmozhnosti mal'nykh neiroleptikov v kardiologicheskoi praktike. Zdorov'ia Ukraini.* 2014; 3: 10–1. [in Russian]
3. Быков Ю.В., Беккер Р.А. *Сультририд в терапии тревожных расстройств и тревожной симптоматики в рамках иных расстройств (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия.* 2016; 18 (5): 25–33. / Bykov Yu.V., Bekker R.A. *Effectiveness of an atypical antipsychotic sulpiride in the therapy of various anxiety disorders and anxiety symptoms present in other disorders (a review of the literature). Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2016; 18 (5): 29–37. [in Russian]
4. Дороженок И.Ю., Львов А.Н. *Терапия психических расстройств в дерматологической практике: современный взгляд на проблему. Рос. журн. кожных и венерических болезней.* 2006; 4: 16–21. / Dorozhenok I.Iu., L'vov A.N. *Terapiia psikhicheskikh rasstroistv v dermatologicheskoi praktike: sovremennyi vzgliad na problemu. Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei.* 2006; 4: 16–21. [in Russian]
5. Дороженок И.Ю. *Терапия психодерматологических расстройств (лекция). Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2011; 2: 31–4. / Dorozhenok I.Iu. *Terapiia psikhodermatologicheskikh rasstroistv (leksiia). Dermatology (Suppl. Consilium Medicum).* 2011; 2: 31–4. [in Russian]
6. Дробижев М.Ю., Кикта С.В., Мачильская О.В. *Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016; 15 (4): 88–97. / Drobizhev M.Iu., Kikta S.V., Machil'skaia O.V. *Kardiopsikiatriia. Problemy perevoda. Kardiovaskuliarnaiia terapiia i profilaktika.* 2016; 15 (4): 88–97. [in Russian]
7. Жукова Н.В., Кривошеева И.М. *Опыт применения сультририда у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Таврический журн. психиатрии.* 2011; 15 (2): 51. / Zbukova N.V., Krivosheeva I.M. *Opyt primeneniia sul'pirida u bol'nykh bronkhial'noi astmoi v sochetanii s gastroezofageal'noi refl'uksnoi bolezniu. Tavricheskii zhurn. psikiatrii.* 2011; 15 (2): 51. [in Russian]
8. Жукова Н.В. *Возможности контроля над течением бронхиальной астмы. Крымский терапевт. журн.* 2008; 2 (1): 54–5. / Zbukova N.V. *Vozmozhnosti kontrolia nad techeniem bronkhial'noi astmy. Krymskii terapevt. zhurn.* 2008; 2 (1): 54–5. [in Russian]
9. Завьялова Н.Е., Салмина-Хвостова О.И., Любичева Н.И. *Применение сультририда в комплексном лечении опиоидной наркомании. Сиб. вестн. психиатрии и наркологии.* 2011; 3: 81–4. / Zav'ialova N.E., Salmina-Khvostova O.I., Liubicheva N.I. *Primenenie sul'pirida v kompleksnom lechenii opiinnoi narkomanii. Sib. vestn. psikiatrii i narkologii.* 2011; 3: 81–4. [in Russian]
10. РЛС. Эглонил. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_207.htm / RLS. Eglonil. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_207.htm [in Russian]

11. Сивякова О.Н., Кониук Е.Ф. Диагностика и коррекция синдрома вегетативной дисфункции с вовлечением сердечно-сосудистой системы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2005; 4: 92. / Siviakova O.N., Koniuk E.F. Diagnostika i korrektsiia sindroma vegetativnoi disfunktsii s вовлечением serdechno-sosudistoi sistemy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2005; 4: 92. [in Russian]
12. Смуглевич А.Б. Психические расстройства в дерматологической клинике. Психические расстройства в общей медицине. 2006; 1: 4–9. / Smulevich A.B. Psikhicheskie rasstroistva v dermatologicheskoi klinike. *Mental Disorders in General Medicine*. 2006; 1: 4–9. [in Russian]
13. Терентьева М.А., Львов А.Н. Клиника и терапия невротических экскориаций. *Психиатрия*. 2007; 1 (25): 14–26. / Terent'eva M.A., Lvov A.N. Klinika i terapiia nevroticheskikh ekskoriatsii. *Psikhiatriia*. 2007; 1 (25): 14–26 [in Russian]
14. Широких Ю.В., Кузнецов С.И., Шаповалова Н.В. Современные подходы к диагностике и интенсивной терапии кардиалгического синдрома Х. *Вестн. интенсивной терапии*. 2008; 1: 7–11. / Shirokikh Yu.V., Kuznetsov S.I., Shapovalova N.V. Sovremennye podkhody k diagnostike i intensivnoi terapii kardialgicheskogo sindroma Kh. *Vestn. intensivnoi terapii*. 2008; 1: 7–11. [in Russian]
15. Юровская И.И., Артемьева М.С., Александрова М.Р. Влияние психоэмоционального состояния больных с аритмиями на течение сердечной патологии. *Технологии живых систем*. 2011; 8 (4): 61–4. / Iurovskaia I.I., Artem'eva M.S., Aleksandrova M.R. Vliianie psikhoemotsional'nogo sostoiianiia bol'nykh s aritmiiami na techenie serdechnoi patologii. *Tekhnologii zbiuykh sistem*. 2011; 8 (4): 61–4. [in Russian]
16. Ястребов Д.В., Чеберда О.А., Костычева Е.А. Эффективность препарата «Эглек» (сульпирид) в качестве средства заместительной терапии у больных, длительно принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005; 7 (4): 200–6. / Iastrebov D.V., Cheberda O.A., Kostycheva E.A. Effektivnost' preparata "Eglek" (sul'pirid) v kachestve sredstva zamestitel'noi terapii u bol'nykh, dlitel'no primimaiushchikh benzodiazepinovyie trunkvilizatory. *Psykhiatry and Psykhopharmakotherapy*. 2005; 7 (4): 200–6. [in Russian]
17. Bell C, Bhibha S, Colboun H et al. The response to sulphiride in social anxiety disorder: D2 receptor function. *J Psychopharmacol* 2013; 27 (2): 146–51.
18. Belova E.V. The effect of sulphirid in treatment of patients with gastric and duodenal erosions and ulcers. *Klin Med (Mosk)* 2007; 85 (7): 70–3.
19. Bendele AM, Spaethe SM, Benslay DN, Bryant HU. Anti-inflammatory activity of pergolide, a dopamine receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259 (1): 169–75.
20. Bernard JP, Vignon E, Coche B. Trial of Sulpiride in asthma. *Hospital study. J Med Lyon* 1971; 52 (218): 1639–45.
21. Birrell MA, Crispino N, Hele DJ et al. Effect of dopamine receptor agonists on sensory nerve activity: possible therapeutic targets for the treatment of asthma and COPD. *Br J Pharmacol* 2002; 136 (4): 620–8.
22. BNF74: British national formulary. British Medical Association, 2017.
23. Borenstein P, Cujo P, Champion C, Olivenstein C. Study of a new psychotropic agent: sulphiride (1403 RD). II. Clinical and electroencephalographic study. *Ann Med Psychol (Paris)* 1968; 2 (1): 90–9; 100–8.
24. Cabezas GA, Israili ZH, Velasco M. The actions of dopamine on the airways. *Am J Ther* 2003; 10 (6): 477–86.
25. Cabezas GA, Lezama Y, Velasco M. Dopaminergic modulation of human bronchial tone. *Arch Med Res* 2001; 32 (2): 143–7.
26. Cecchi M, Marconi A, Stomaci N et al. Urodynamic evaluation of the effects of metoclopramide on the function of the detrusor muscle. *Minerva Urol Nefrol* 1988; 40 (4): 257–9.
27. Chaudhuri TK, Fink S, Burger R, Palmer JD. The effect of metoclopramide treatment on diabetic cystoparesis. *JAMA* 1988; 259 (11): 1646.
28. Chung MM, Chetty KG, Jerome D. Metoclopramide and asthma. *Ann Intern Med* 1985; 103 (5): 809.
29. Cumba UG, de Albuquerque ER. Treatment of orthostatic hypotension with metoclopramide. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63 (4): 309–10.
30. Delanian L. Clinical study of the action of a new molecule, veralipride, on menopausal psychofunctional disorders. *Sem Hop* 1980; 56 (37–38): 1468–70.
31. Demyer W, Dyken M. Oral procaine amide treatment of Huntington's chorea. *Am J Med Sci* 1954; 228 (1): 70–2.
32. Desai D, Gupta K, Kumar R, Biswas A. Levosulpiride-induced neuroleptic malignant syndrome in rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep* 2018; pii: bcr-2018-224679.
33. DUBY JJ, Campbell RK, Setter SM et al. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61 (2): 160–73.
34. Geller LI, Glinskaia TP, Nikolaeva LI, Petrenko VF. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma. *Ter Arkh* 1990; 62 (2): 69–72.
35. Gupta VK. Recurrent syncope, hypotension, asthma, and migraine with aura: role of metoclopramide. *Headache* 2005; 45 (10): 1413–6.
36. Helling K, Scherer H. Vertigo attacks – current therapy. *Laryngorhinootologie* 2005; 84 (11): 838–40.
37. Helms MN, Chen XJ, Ramosevac S et al. Dopamine regulation of amiloride-sensitive sodium channels in lung cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290 (4): L710–L722.
38. Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S et al. Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 (4): 537–46.
39. Jali MV, Joglekar MD. Metoclopramide and "asthma". Case report. *Indian J Med Sci* 1988; 42 (2): 27–8.
40. Justin-Besancon L, Laville C. Antiemetic action of metoclopramide with respect to apomorphine and hydergine. *C R Seances Soc Biol Fil* 1964; 158: 723–7.
41. Justin-Besancon L, Thominet M, Laville C, Margarit J. Chemical constitution and biological properties of sulphiride. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1967; 265 (17): 1253–4.
42. Justin-Besancon L. Ortho-chloro-procaine amide and its anti-emetic properties. *C R Seances Soc Biol Fil* 1957; 151 (1): 58–9.
43. Kaya D, Ellidokuz E, Onrat E et al. The effect of dopamine type-2 receptor blockade on autonomic modulation. *Clin Auton Res* 2003; 13 (4): 275–80.
44. Khosboo V, Haydel R Jr. Effect of antireflux treatment on asthma exacerbations in nonatopic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44 (3): 331–5.
45. Kochanowski J. Prophylactic treatment of migraine. *Neurol Neurochir Pol* 1999; 32 (Suppl. 6): 75–80.
46. Kreinin A, Epshtein S, Sheinkman A, Tell E. Sulpiride addition for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: preliminary study. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2005; 42 (1): 61–3.
47. Lai EC, Chang CH, Kao Yang YH et al. Effectiveness of sulphiride in adult patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39 (3): 673–83.
48. Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. *Headache* 1994; 34 (1): 20–4.
49. Laville C, Margarit J. The influence of sulphiride on motor activity and vigilance in the mouse. *Pathol Biol* 1968; 16 (11): 663–5.
50. Laville C. Effects of metoclopramide on the central nervous system (turning shaft and traction tests in mice, catalepsy tests in rats). *Pathol Biol* 1964; 12: 723–5.
51. Lazarte JA, Baars CW, Pearson JS. Results in the treatment of Huntington's chorea with procaine amide hydrochloride. *Am J Med Sci* 1955; 229 (6): 676–7.
52. Maitre M, Ratomponirina C, Gobaille S et al. Displacement of [3H] gamma-hydroxybutyrate binding by benzamide neuroleptics and prochlorperazine but not by other antipsychotics. *Eur J Pharmacol* 1994; 256 (2): 211–4.
53. Mason O, Claridge G. *Schizotypy: New dimensions*. 1st Ed. Routledge, 2015.
54. Meyers C, Vranckx C, Elgen K. Psychosomatic disorders in general practice: comparisons of treatment with flupentixol, diazepam and sulphiride. *Pharmatherapeutica* 1985; 4 (4): 244–50.

55. Miodownik C, Bergman J, Lerner PP et al. Amisulpride as add-on treatment for resistant obsessive-compulsive disorder: retrospective case series. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38 (1): 26–9.
56. Mitchell WC, Venable DD. Effects of metoclopramide on detrusor function. *J Urol* 1985; 134 (4): 791–4.
57. Nayrac P, Desan J, Vandamme G, Arnott G. Clinical trial of a new neuroleptic: sulpiride. *Lille Med* 1969 (Suppl. 2); p. 237.
58. Nestler JE, Stratton MA, Hakim CA. Effect of metoclopramide on diabetic neurogenic bladder. *Clin Pharm* 1983; 2 (1): 83–5.
59. Nunes EA, Freire RC, Dos Reis M et al. Sulpiride and refractory panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 223 (2): 247–9.
60. Pani L, Gessa GL. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (3): 247–53.
61. Prabaraj SK, Ray P, Gandotra S. Amisulpride improved debilitating clozapine-induced sialorrhea. *Am J Ther* 2011; 18 (3): e84–e85.
62. Privat Y, Lluçia P. Therapeutic action of sulpiride in several psychodermatoses (preliminary study in 185 patients). *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1971; 78 (5): 516–20.
63. Quereux C, Ezes H, Deltour G et al. A new therapeutic approach to menopausal sudden flushes and psychofunctional disorders. *Sem Hop* 1980; 56 (37–38): 1453–9.
64. Raine A, Todd Lencz T, Mednick SA. Schizotypal Personality. 1st Ed. Cambridge University Press, 1995.
65. Rasheed N, Ahmad A, Singh N et al. Differential response of A 68930 and sulpiride in stress-induced gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 643 (1): 121–8.
66. Ratomponirina C, Gobaïlle S, Hodé Y et al. Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates gamma-hydroxybutyrate receptors in vivo and in cultured cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 346 (2–3): 331–7.
67. Rico-Villademoros F, Calandre EP, Slim M. Current status of atypical antipsychotics for the treatment of fibromyalgia. *Drugs Today (Barc)* 2014; 50 (6): 435–44.
68. Rico-Villademoros F, Rodriguez-Lopez CM, Morillas-Arques P et al. Amisulpride in the treatment of fibromyalgia: an uncontrolled study. *Clin Rheumatol* 2012; 31 (9): 1371–5.
69. Rimón R. Depression in rheumatoid arthritis. *Ann Clin Res* 1974; 6 (3): 171–5.
70. Robillard J, Plante M, Rollet J. Study of sulpiride in rheumatologic practice. *Lyon Med* 1971; 225 (2): 149–54.
71. Roessner V, Schoenefeld K, Buse J et al. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette Syndrome. *Neuropharmacology* 2013; 68: 143–9.
72. Rothenberger A, Roessner V. Psychopharmacotherapy of obsessive-compulsive symptoms within the framework of Tourette syndrome. *Curr Neuropharmacol* 2018.
73. Saporito F, Andò G, Di Bella G, Oreto G. Acute heart failure due to pheochromocytoma crisis after levosulpiride administration. *Int J Cardiol* 2014; 175 (2): 383–4.
74. Sato M, Murakami M. Treatment for irritable bowel syndrome-psychotropic drugs, antidepressants and so on. *Nihon Rinsbo* 2006; 64 (8): 1495–500.
75. Shapiro GG, Christie DL. Gastroesophageal reflux and asthma. *Clin Rev Allergy* 1983; 1 (1): 39–56.
76. Siniachkin MS, Vein AM, Voznesenskaia TG, Gerber VD. Sulpiride in the prophylactic treatment of migraine. *Zh Neurol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1997; 97 (11): 28–32.
77. Sneider W. Drug discovery: a history. John Wiley and Sons, 2005.
78. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001162.
79. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, 2013.
80. Standish-Barry HM, Bouras N, Bridges PK, Watson JP. A randomized double blind group comparative study of sulpiride and amitriptyline in affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1983; 81 (3): 258–60.
81. Staniszewski K. A comparative antiemetic study of o-chlor-procaine-amide and chlorpromazine in dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1960; 124: 263–73.
82. Stoica E, Enulescu O. A new trend in the therapy of orthostatic arterial hypotension: prevention by propranolol or metoclopramide of the excessive adrenaline release of brainstem infarct patients with postural hypotension. *Rom J Neurol Psychiatry* 1995; 33 (3–4): 203–14.
83. Tonini M, De Giorgio R, Spelta V et al. 5-HT₄ receptors contribute to the motor stimulating effect of levosulpiride in the guinea-pig gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2003; 35 (4): 244–50.
84. Tsimmerman IS, Vologzhanina LG. Characteristics of a combined course of duodenal ulcer and gastroesophageal reflux disease. *Klin Med (Mosk)* 2007; 85 (3): 53–8.
85. Ucbida H, Takeuchi H, Suzuki T et al. Combined treatment with sulpiride and paroxetine for accelerated response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 (6): 545–51.
86. Valencia MH, Arias Mde J, González CC et al. Safety of vernalipride for the treatment of vasomotor symptoms of menopause. *Menopause* 2014; 21 (5): 484–92.
87. Venable DD. The effect of metoclopramide treatment on diabetic cystoparesis. *JAMA* 1988; 259 (22): 3269.
88. Vil'yanov VB, Kremenitskaya SA, Solov'eva NV. The efficacy of sulpiride in patients with anxiety disorders depending on the serum serotonin concentrations. *Zh Neurol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2015; 115 (10): 62–5.
89. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD008125.
90. William A. Sittig's pharmaceutical manufacturing encyclopedia. William Andrew. 3rd Ed. 2008.
91. Woodward JJ, Compton DM, Balster RL, Martin BR. In vitro and in vivo effects of cocaine and selected local anesthetics on the dopamine transporter. *Eur J Pharmacol* 1995; 277 (1): 7–13.

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

Результаты эфферентно-комбинированной терапии больных, страдающих депрессией

Н.В. Исмаилов✉

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Республика Азербайджан

✉nadirismayilov@psychiatry.az

Аннотация

Предпосылки. Эфферентно-комбинированная терапия (ЭКТ), примененная нами как лечебный метод депрессии, содержит в себе дезинтоксикационные, иммуностимулирующие и психокорректирующие компоненты. Этот метод качественно отличается от традиционной терапии антидепрессантами и потенциально может служить надежной альтернативой при депрессиях тяжелой и средней степени тяжести.

Цель. Выполнить методический критический анализ доказательств эффективности ЭКТ при лечении депрессии тяжелой и средней степени тяжести.

Метод. В исследование включались амбулаторные больные с основным диагнозом «депрессивный эпизод тяжелой и средней степени» по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, проходившие лечение с 2002 по 2016 г.

Результаты. Диагноз депрессивного эпизода поставлен 450 пациентам: тяжелый депрессивный эпизод – 316 (70,22%) случаев, средней степени – 134 (29,78%) случая. Все наблюдения велись вне зависимости от пола и возраста.

Выводы. Существуют неоспоримые данные, подтверждающие эффективность ЭКТ как одного из методов лечения депрессии: качественная ремиссия достигнута у 378 (84,05%) пациентов, некачественная ремиссия – у 63 (14,05%), не отмечены положительные результаты у 9 (1,90%) пациентов. Необходимо расширение исследования для определения роли ЭКТ как одного из методов терапии больных, страдающих депрессией.

Ключевые слова: эфферентно-комбинированная терапия, терапевтическая эффективность, лечение депрессии.

Для цитирования: Исмаилов Н.В. Результаты эфферентно-комбинированной терапии больных, страдающих депрессией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (6): 41–45.

Efferent combination treatment results therapy for patients with depression

N.V. Ismailov✉

Azerbaijan Medical University, Baku, Republic of Azerbaijan

✉nadirismayilov@psychiatry.az

Abstract

Prerequisites. Efferent-combination therapy (ECT), which we used as a therapeutic method for depression, contains disintegration, immunostimulating and psychocorrection components. This method is qualitatively different from traditional therapy with antidepressants and can potentially serve as a reliable alternative to a specialist.

Aim. Perform a methodical critical analysis of evidence of the effectiveness of ECT in the treatment of depression of moderate and severe severity.

Method. Examined patients were allocated to all outpatients with a basic diagnosis of ICD-10 of moderate and severe depressive episodes. The study included patients undergoing treatment from 2002 to 2016.

Results. A depressive episode was diagnosed to 450 patients. The prevalence of severe depressive episodes was 316 (70.22%) people; the prevalence of moderate severity of episodes was 134 (29.78%) people. All observations are independent of gender and age.

Conclusions. There is indisputable evidence confirming the effectiveness of ECT in the treatment of depression: high-quality remission 84.05% (378 people), poor-quality remission 14.05% (63 people), unnoticed positive results in 1.90% (9 people). Expanding research is needed to determine the role of ECT as one of the therapies in people with depression.

Key words: efferent-combination therapy, therapeutic efficacy, treatment of depression.

For citation: Ismailov N.V. Efferent combination treatment results therapy for patients with depression. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (6): 41–45.

Лечение депрессии различного происхождения и клинического течения в настоящее время является одним из проблемных вопросов современной психиатрии. На сегодняшний день медикаментозная терапия остается основным методом лечения, но не всегда достаточно эффективным и рентабельным для большого числа пациентов [8–11]. Это является существенным доводом в поддержку использования другого более эффективного метода, в частности дезинтоксикационно-иммуностимулирующего [3, 4, 6].

Как известно, в терапии антидепрессантами и так называемой дезинтоксикационно-иммунобиологической терапии существуют значительные проблемы, включая недостаточное число специалистов. За последние 15 лет нами разработан и внедрен в практику метод эфферентно-комбинированной терапии (ЭКТ). Наши результаты неконтролируемых исследований терапии депрессивных рас-

стройств опубликованы ранее [2, 4, 6]. В данной публикации обобщены все изменения и, самое главное, терапевтические результаты обследованных больных (n=450), страдающих депрессией средней и тяжелой степени тяжести.

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности ЭКТ в сравнении с общепринятой терапией антидепрессивными препаратами.

Метод

Мы исследовали, в какой степени депрессивные расстройства связаны с интоксикацией (аутоинтоксикацией) организма. Ведь показатели, свидетельствующие о наличии интоксикационного компонента, очевидны. Это ускоренная работа сердечно-сосудистой системы. Очень часто (в 90% случаев) пульс участников исследования достигал 110–125 уд/мин. Кроме того, наличие интоксикации проявлялось в общем статусе больных – отсутствие зрачково-

Таблица 1. Число и возраст обследованных пациентов (n=450)

Диагноз	Число, n	Пол		Возраст, лет
		мужской	женский	
F31.3 Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод умеренной (средней) тяжести депрессии	60	25	35	15–55
• 30 Без соматических симптомов	40	20	20	
• 31 С соматическими симптомами	25	10	15	
F31.4 Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии без психотических симптомов	45	20	25	22–65
F31.5 Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами	92	40	52	15–58
F32.1 Умеренный депрессивный эпизод	74	18 14	22 20	16–60
• 10 Без соматических симптомов	40			
• 11 С соматическими симптомами	34			
F32.2 Тяжелый депрессивный эпизод без психотических симптомов	64	30	34	40–67
F32.3 Тяжелый депрессивный эпизод с психотическими симптомами	115	56	59	42–66
Всего	450	203	247	15–67

го рефлекса, тошнота и другие нарушения, неполадки желудочно-кишечного тракта, снижение аппетита, расстройство сна и т.д. Таким образом, любая значительная взаимосвязь наличия интоксикации и изменения иммунного статуса больных депрессией склоняет нас в сторону наличия этих нарушений, которые непосредственно могут быть связаны с расстройством иммунобиологического статуса организма.

Критерии и методы включения и исключения для этого исследования описаны ранее [4–6]. Отбирались пациенты, страдающие депрессией средней и тяжелой степени тяжести, согласно критериям, определенным по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (**табл. 1**).

Пациенты исключались из исследования, если депрессивное расстройство возникало в результате значимых терапевтических, хирургических и прочих заболеваний.

Включали в исследование пациентов старше 15 лет, страдающих депрессиями средней и тяжелой степени тяжести, протекающими с проявлениями беспокойства.

ЭКТ проводилась как основное терапевтическое мероприятие. В другой группе больных, которая состояла из 130 человек, проводилась общепринятая терапия антидепрессантами. Результаты включали улучшение психотических симптомов, межличностной и социальной адаптации, качества жизни, удовлетворение участников как лечением, так и способом получения специализированной помощи. Оценка качества каждого исследования проводилась на основании дизайна исследования, совокупности, группы сравнения и результатов для обобщения. Из-за разнородности этих компонентов мы не могли применять стандартный статистический синтез, поэтому результаты, представленные в табл. 1, представляют собой поративный синтез.

ЭКТ (1-я группа, n=320). В основе этого метода лежит мембранный плазмаферез, описанный в литературе [1, 3].

Очищение крови – дезинтоксикационная терапия проводилась, как правило, в 3 сеанса (изредка в 4 сеанса) с интервалом 1–4 дня с применением в каждом сеансе ультрафиолетового облучения крови [1, 3, 5, 7].

Для проведения мембранного плазмафереза использовался плазмодифилтр ПФМ-800 (Москва, Россия), для перекачки крови применялся кровный монитор диализного аппарата Гамбро АК-10-90 (Швеция). Для ультрафиолетового облучения крови – аппарат Мустанг (Москва, Россия), а также внутрисосудистые одноразовые оптико-волоконные проводники (Москва, Россия).

За сутки до лечения в 1 и 2-й группе всем больным выполнены исследования: электрокардиография, электроэнцефалография, ультразвуковое исследование щитовидной железы, клинический анализ крови и анализ на гормоны щитовидной железы (Т3, Т4, ТSH), исследовано количество лития в крови. Также у всех больных в обеих группах проводилось определение сатурации крови, т.е. измерялось парциальное давление кислорода в крови с помощью пальцевого датчика. У всех больных оценивалось изменение субъективных данных, касающихся изменения настроения, степень общения с окружающими, принятие более самостоятельных решений в элементарных бытовых вопросах, заметное уменьшение эгоистического поведения, разительное уменьшение степени упрямства, степень снижения тревоги, замкнутости, уменьшение страдания от одиночества.

В основной группе непосредственно перед сеансами плазмафереза всем больным повторно проводилось ЭКГ-исследование; с целью демодуляции внутривенно вводили 1200 мл жидкости: 0,9% раствор натрия хлорида (400 мл) + раствор Рингера (400 мл) + 5% раствор глюкозы (400 мл). Также сделана системная гепаринизация (150–250 ЕД/кг массы тела). В каждом сеансе удалялся 30% объем циркулирующей плазмы. К концу сеанса у всех больных был снят остаточный эффект антикоагулянта натрия цитрата, использование которого входит в методику. С целью восстановления объема циркулирующей плазмы всем больным внутривенно повторно вводили 1200 мл жидкости: 0,9% раствор натрия хлорида (400 мл) + 10% раствор кальция глюконата (10 мл) + раствор Рингера 400 мл + 5% раствор глюкозы (400 мл) + Панангин (10 мл) + 10% раствор Рибоксина (10 мл) + витаминный комплекс Демотон-В (2 мл). Также всем больным вводили клеточные протекторы: Картан (5 мл), Эссенциале (5 мл), Актонегин (2 мл).

После указанной терапии со следующего дня начинались инъекции аутогемотерапии с добавлением в кровь 100 мг раствора (ампульного) Эглонила, всего 10 сеансов. Одновременно больные получали Анафранил (25 мг) в виде инъекции внутримышечно 2 раза в день в течение 10–15 дней. Далее Анафранил назначался в виде таблеток по 25–50 мг 2–3 раза в сутки. Такая терапия продолжалась не менее 3–6 мес.

Для нормализации ночного сна по вечерам больные принимали Амитриптилин (12,5–25,0 мг), Феназепам (1–3 мг) и Корвалол (по 20–30 капель), все 3 препарата одновременно. Эта комбинация в нашей практике нормализовала сон в течение 7–9 ч.

При необходимости назначались психотропные препараты (Рисполепт, Роксизапин и т.д.).

Все больные, как правило, получали психокорректирующие препараты (Циклодол, Акинетон).

По продолжительности лечения проводилось не менее 3 мес, а иногда – 6 мес.

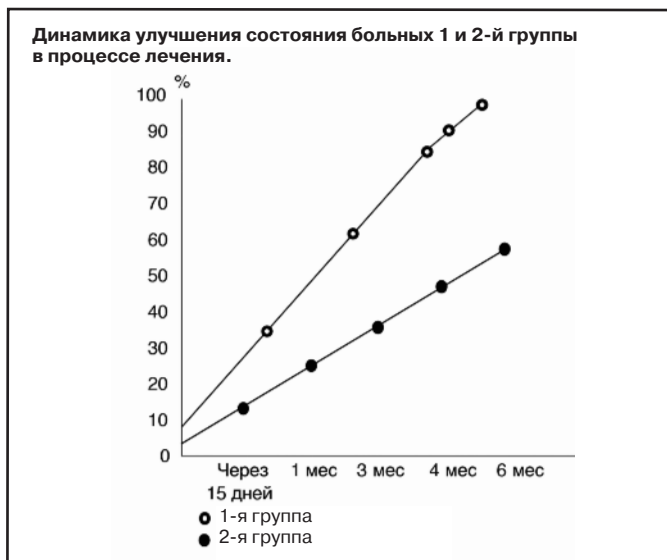


Таблица 2. Характер и частота встречаемости психотравмирующих и других факторов в обеих группах (n=450)

Фактор	Число больных	
	n	%
Сложные внутрисемейные отношения	140	31,10
Психические травмы	178	39,56
Роды как стрессовый фактор	52	11,56
Неблагополучие новорожденных	35	7,78
Без особых причин	45	10,00

Терапия, названная нами «эфферентно-комбинированная», дополнялась витаминотерапией (группы В, С, Е).

Лечение антидепрессантами (2-я группа, n=130).

В эту группу вошли больные, клинически и патогенетически схожие с пациентами, вошедшими в 1-ю группу. Допускалось несколько вариантов терапии. Данная вариативность была возможной, так как главной целью исследования было определить, улучшает ли любое активное антидепрессивное лечение прогноз заболевания по сравнению с 1-й группой. Тем не менее распределение по разным вариантам терапии строго оговаривалось в протоколе («Клинический протокол по диагностике и лечению биполярных аффективных расстройств», Баку, 2009 г.).

Терапия велась селективным ингибитором обратного захвата норадреналина – мirtазапином нетрициклическим α₂-антогонистом, который усиливает как норадренергическую, так и серотонинергическую передачу. В случае отказа от данного лечения или его неэффективности после 1-месячного применения предлагалась иная терапия селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) – циталопрамом. Удовлетворительным ответ на лечение считался в случае как минимум 50% снижения показателей по шкале Гамильтона для оценки депрессии (NDRS: Hamilton, 1960) по сравнению с исходными. Другим вариантом лечения была «индивидуальная терапия», которая определялась лечащим врачом-психиатром. Пациенты посещали своего психиатра в среднем 1 раз в 10 дней в течение всего периода лечения, равного 6 мес.

Эффективность лечения. Сравнительная эффективность ЭКТ и терапии антидепрессантами показала статистически достоверные различия в уравнениях 95% доверительного интервала на основании клинико-статистического анализа. Оценка объединенного общего размера эффекта на основании клинического анализа для определения объединенного отношения уровней и их доверительных показателей для всех исследований дала значение 1:4, отражая значительное превосходство лечения в 1-й группе (ЭКТ).

ЭКТ показала более высокий уровень терапевтических результатов по сравнению с антидепрессантами (см. рисунок).

Результаты

Развитию психогенных и непсихогенных депрессивных состояний в некоторых случаях способствовали психические травмы (в 20% случаев). В остальных случаях в развитии депрессивного эпизода никаких ощутимых причин не отмечалось, т.е. болезнь возникала как бы спонтанно, без особых поводов. В 10,5% случаев в качестве психотравмирующей ситуации выступало неблагополучие, связанное с новорожденными детьми: рождение недоношенного ребенка (45,6%) или ребенка с тяжелой врожденной патологией (24,2%), родовая травма (20,0%). В остальных случаях (11,2%) никаких серьезных причин не оказалось.

Основной симптоматикой всех групп были классические симптомы депрессивного эпизода: значительная утрата физической энергии, отсутствие радости, плаксивость, расстройства сна и аппетита, временами появление суицидальных мыслей («не вижу смысла жизни»); тревожные расстройства носили характер опасений не справиться с предстоящими жизненными трудностями, сопровождались апатией, собственной беспомощностью. Среди обследованных были случаи отягощенной наследственности (депрессия и другие психические заболевания, такие как шизофрения, болезнь Альцгеймера).

На основании изложенного можно утверждать, что психические травмы (неблагополучие внутрисемейных отношений) могут выступать в качестве психотравмирующей ситуации и служить причиной развития депрессии при наличии определенных условий: акцентуаций личности и измененной реактивности организма.

Данные о частоте встречаемости различных вариантов психотравмирующих факторов представлены в табл. 2.

На основании учета уровня достоверности по χ²-критерию Пирсона различия между 1 и 2-й группами составили 37,77% (достоверность p<0,01). При тревожно-депрессивном типе расстройств ведущей в клинической картине была ангинозная симптоматика в сочетании с болезнью и сниженным настроением. Структура депрессивных переживаний зависела от характера психотравмирующей ситуации. В большинстве случаев основной темой депрессивных мыслей были переживания о своей будущей жизни, жизни детей и других членов семьи. Тревожные расстройства у пациентов характеризовались чувством неопределенной опасности, ожиданием надвигающихся неприятных событий, очень часто – катастрофы. Отмечались соматические проявления тревоги в виде тремора рук, лабильности артериального давления, учащения пульса (110–125 уд/мин), потливости. Частая плаксивость являлась одним из основных признаков депрессивного эпизода. Обращали не себя внимание «беспокойная» мимика, тревожные лица, бегающий взгляд, замедленная, а иногда ускоренная речь.

Истерико-депрессивные расстройства выявлены лишь при психогенных депрессиях и не были связаны соматогенными и эндогенными депрессиями. Это позволяет сделать вывод об относительной нозологической специфичности данного феномена, логического типа расстройств. Сниженное настроение при истерическом типе депрессии сочеталось с демонстративным поведением и преувеличением тяжести имеющихся расстройств. В структуре депрессивных переживаний доминировали темы собственного здоровья, тогда как беспокойства о других членах семьи отмечались значительно в меньшей степени. Характерным оказались конверсионные симптомы в виде ошушения «комка в горле», «слабости в конечностях» и т.д. Очень часто отмечались раздражительность, склонность к

бурным аффективным реакциям на малозначимые события. Имели место такие проявления, как рыдание, жалобы на «недостаток внимания», «отсутствие помощи в уходе», «непонимание тяжести их состояния».

Астенодепрессивный тип характеризовался подавленным настроением, снижением физической активности, а также наличием слабости, повышенной утомляемости, чувства понижения жизненного тонуса. У пациентов наблюдались снижение толерантности к повседневным нагрузкам, истощаемость. Типичными были когнитивные затруднения, проявлявшиеся в субъективных переживаниях «трудностей сосредоточения», «периодических ощущениях пустоты в голове», в увеличении времени ответов на задаваемые вопросы. Нередко отмечались проявления психической гиперестезии. Пациенты жаловались, что «звуки кажутся слишком громкими», «свет режет глаза», «раздражает прикосновение одежды», «мешает присутствие находящихся рядом людей». Меланхолический тип депрессий характеризовался относительной равномерностью и чистотой депрессивной триады. Клиническая картина определялась беспричинным пессимизмом, унынием, подавленностью, явлениями идеаторной и моторной заторможенности.

Обсуждение. Главный результат данного исследования показал ограничение клинической эффективности при лечении депрессии антидепрессантами (51% эффекта). Уровень конечных результатов в группе, где применялся метод ЭКТ, был заметно выше и статистически достоверно отличался от результатов во 2-й группе, где применялись только антидепрессанты ($p < 0,001$).

Систематический обзор, выполненный в соответствии с британскими справочными рекомендациями, выявил ограниченную эффективность всех типов антидепрессантов в краткосрочных рандомизированных контролируемых исследованиях депрессивных расстройств [14, 16, 17, 20, 21]. В более ранних обзорах, посвященных лечению юношеской депрессии, сделан вывод, что трициклические антидепрессанты неэффективны, особенно у детей препубертатного возраста, с небольшой эффективностью в юношеском возрасте [14, 17, 21]. В обзорах, посвященных СИОЗС, также предполагается ограниченная эффективность антидепрессантов в различных возрастных группах больных депрессией, длительное действие флуоксетина не может быть выгодно при использовании у молодых пациентов [14, 19]. То, что антидепрессанты, и особенно СИОЗС, обладают способностью поднимать настроение у молодых людей, можно предположить, исходя из значительного риска у этих пациентов развития возбужденного или маниакального состояния во время лечения тяжелой депрессии [16, 17].

На основании статистических данных обнаружен положительный эффект ЭКТ у пациентов с глубокой (тяжелой) депрессией по сравнению с использованием трициклических антидепрессантов [12, 13, 15, 18].

Несмотря на некоторые положительные стороны лечения антидепрессантами, у пациентов с депрессией в любом возрасте с высоким риском суицида обычное применение трициклических антидепрессантов не рекомендуется в виду их известного кардиотоксического действия при передозировке.

Плохое разделение ответа на антидепрессанты и ЭКТ может отражать набор в исследование юношей с относительно гетерогенными заболеваниями, которые могли удовлетворять номинальным диагностическим критериям тяжелого (глубокого) депрессивного расстройства, но чьи симптомы могли не соответствовать классическим нарушениям, таким как эндогенные и меланхолические черты, ассоциирующиеся с глубокой депрессией у взрослых. Улучшение диагностических методов и методов клиниче-

ской оценки может повысить надежность диагностики глубоких депрессивных расстройств у молодых людей, хотя необязательно находить действующие сравнения с глубоким депрессивным синдромом у взрослых [19–21].

Вопрос оценки риска/пользы назначения антидепрессантов при юношеской депрессии требует критической оценки относительно значения умеренного размера эффекта, обычно основанного на 50% ослаблении симптоматики, оцененной, как описано здесь, против действительной клинической эффективности, которую необходимо изучать у пациентов.

Исходы в будущих исследованиях могут быть расширены при увеличении размеров выборки, включении пациентов с более тяжелой депрессией из других (более молодых) возрастных групп. Исследования также должны включать информацию по проценту лиц со слабой или умеренной депрессией в начале исследования. Более того, результаты всех хорошо спланированных исследований должны быть общедоступны независимо от исхода, в связи с тем что публикационная ошибка может повлиять на доступные показатели эффективности или побочные эффекты в метаанализе, на которые опираются терапевтическая практика и политика здравоохранения. К первоочередным задачам необходимо отнести развитие более безопасного, эффективного с точки зрения затрат и доступного краткого и длительного лечения депрессии со специальным решением по различиям между возрастными группами.

Выводы

Учитывая наличие аутоинтоксикации в патогенезе депрессивных расстройств, использование эфферентной и иммуностимулирующей терапии можно считать обоснованными методами лечения депрессии, так как при этом усиливается эффект активной дезинтоксикации, снимается токсический стресс. Метод ЭКТ может быть введен как постоянный комплекс терапии депрессивных расстройств в случаях доказанного наличия интоксикации и неэффективности традиционных антидепрессантов.

Литература/References

1. Воинов В.А., Зеликсон В.А. Мембранный плазмафорез. СПб, 1997. / Voinov V.A., Zelikson V.A. Membrannyi plazmaforez. SPb., 1997. [in Russian]
2. Гусейнов В.А. и др. Экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение крови в практической медицине. Баку, 2000. / Guseinov V.A. i dr. Ekstrakorporal'noe ultrafioletovoe oblucenie krvi v prakticheskoj meditsine. Baku, 2000. [in Russian]
3. Жосанов В.Ю. Эфферентная терапия фармакорезистентных состояний в психиатрической практике. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 1994. / Zbosanov V.Iu. Efferentnaja terapija farmakorezistentnykh sostojanii v psixiatricheskoj praktike. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Rostov n/D, 1994. [in Russian]
4. Исмаилов Н.В., Гусейнов Б.А. Оптимизация традиционных методов лечения больных в психиатрической практике с использованием методов эфферентной терапии. Азербайджанский психиатрический журнал. 2004; 8: 37–42. / Ismailov N.V., Guseinov B.A. Optimizatsiya traditsionnykh metodov lecheniia bol'nykh v psixiatricheskoj praktike s ispol'zovaniem metodov efferentnoj terapii. Azerbaidzhanskii psixiatricheskii zhurnal. 2004; 8: 37–42. [in Russian]
5. Исмаилов Н.В., Гусейнов В.А., Кочарли Ф.Х. и др. Вариант снятия синдрома абстиненции наркотического генеза. Азербайджанский психиатрический журнал. 2007; 13: 27–41. / Ismailov N.V., Guseinov V.A., Kocharli F.Kh. i dr. Variant sniatii sindroma abstinentzii narkoticheskogo geneza. Azerbaidzhanskii psixiatricheskii zhurnal. 2007; 13: 27–41. [in Russian]
6. Исмаилов Н.В., Гусейнов Б.А. Эфферентные методы в лечении психически больных. Азербайджанский психиатрический

- журнал. 2016; 30: 10–9. / *Ismailov NV, Guseinov BA. Efferentnye metody v lechenii psikhicheski bol'nykh. Azerbaidzhanskii psikhiatricheskii zhurnal. 2016; 30: 10–9. [in Russian]*
7. Малин Д.И. Плазмаферез в психиатрии и наркологии. М.: Спутник, 1997. / *Malin D.I. Plazmaforez v psikhiatrii i narkologii. M.: Sputnik, 1997. [in Russian]*
 8. Baldessarini RS, Feada GL, Hennen J. Risk of mania with serotonin reuptake inhibitors vs. tricyclic antidepressants in children, adolescents and young adults. *Arch Pediatr Med* 2005; 159: 298–9.
 9. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE et al. Childhood and adolescent depression: review of the past ten years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1427–39.
 10. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE et al. Childhood and adolescent depression: review of the past 10 years. Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1575–83.
 11. Birmaher B, Heydi P. Biological studies in depressed children and adolescents. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 149–57.
 12. Critical Appraisal Programme. Checklist for Appraising RCTs. CASP, 2004. <http://www.pbri.nhs.uk/PHD/resources/btm/>
 13. Department of Health. Treatment Choice in Psychological Therapies and Counselling. Evidence Based Clinical Practice Guideline. Department of Health, 2001.
 14. Jureidini JN, Doeckel CJ, Mansfield PR et al. Efficacy and Safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004; 328: 879–83.
 15. Morrato EN, Libby AM, Orton HD et al. Frequency of provider contact after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 42–50.
 16. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Update Software*, 2002.
 17. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D et al. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: meta-analysis. *BMJ* 1995; 310: 897–901.
 18. National Health Service Centre for Reviews and Dissemination. Improving the recognition and management of depression in primary care. *Eff Health Care*, 2002; 7: 1–11.
 19. National Institute for Health and Clinical Excellence national Collaborating Centre for Mental Health. Depression: Management of Depression in Primary and Secondary care. NICE 2004. [http://www.nice.org.uk/cg023/NICE Guidelines](http://www.nice.org.uk/cg023/NICE%20Guidelines)
 20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guidelines for the Management of Panic Disorder and Generalized Anxiety Disorder. NICE 2004. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=235400/>
 21. National Institute for Clinical Excellence. Depression in children and Young People: identification and Management in Primary Community and Secondary Care (CG28). NICE 2005. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg028/fullguideline.pdf/>

Сведения об авторе

Исмаилов Надир Веданович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии Азербайджанского медицинского университета. E-mail: nadirismayilov@psychiatry.az

Алкоголь, агрессия и исполнительские когниции (обзор литературы, сообщение 1)

Н.В. Хмара¹, О.А. Скугаревский²

¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь;

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

✉sKugarevsky@tut.by

Аннотация

Обобщены результаты по влиянию алкоголя на исполнительские когниции и проявления агрессии на разных этапах потребления алкоголя, в том числе и на доклинической стадии. Рассмотрены возможные причины потребления алкоголя и основные современные теоретические модели, которые объясняют влияние алкоголя на изменение поведения человека. Рассмотрено взаимное влияние когнитивных функций, исполнительских когниций и алкоголя. На основании данных литературы представлены различные формы агрессивного поведения при употреблении алкоголя в зависимости от гендерных различий, влияния факторов внешней среды и наличия сопутствующих психических отклонений. Выявлена большая частота встречаемости реактивной агрессии в связке «алкоголь–агрессия». Установлена недостаточная изученность влияния доклинического употребления алкоголя на исполнительские когниции и нарушение поведения – агрессию.

Ключевые слова: алкоголь, агрессия, когнитивные функции, модели, исполнительские когниции.

Для цитирования: Хмара Н.В., Скугаревский О.А. Алкоголь, агрессия и исполнительские когниции (обзор литературы, сообщение 1). Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (6): 46–49.

Alcohol, aggression and executive functioning (literature review, post 1)

N.V. Khmara¹, O.A. Skugarevsky²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus;

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

✉sKugarevsky@tut.by

Abstract

This literature review summarizes the results of the influence of alcohol on performance cognition and aggressive trends at various stages of alcohol consumption, including the preclinical stage. Possible causes of consumption and the main modern theoretical models explaining the effect of alcohol on the changes in human behavior are considered. The inter influence of cognitive functions, performance cognition and alcohol is considered. Based on the literature, various forms of aggressive behavior connected with alcohol use are presented, depending on gender differences, the influence of environmental factors and the presence of concomitant mental disorders. A high frequency of reactive aggression in the alcohol – aggression combination has been revealed. Insufficient knowledge of the effect of the preclinical alcohol consumption on the performance cognition and aggression has been established.

Key words: alcohol, aggression, cognitive functions, models, executive functions.

For citation: Khmara N.V., Skugarevsky O.A. Alcohol, aggression and executive functioning (literature review, post 1). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (6): 46–49.

Алкогольная зависимость вызывает много разнообразных негативных последствий. Воздействие на когнитивные функции – одно из таких влияний [7]. Однако опрос, проведенный на территории Америки, Новой Зеландии и Европы, показал, что люди, страдающие алкогольной зависимостью, реже воспринимаются как больные психическими расстройствами [44]. Отчасти это мнение поддерживается сообщениями, что малые дозы алкоголя могут быть полезны и выступать в качестве нейропротектора для лиц среднего и пожилого возраста [36].

Изучение влияния разных доз алкоголя на человека привело к появлению таких понятий, как «проблемное употребление алкоголя» и «употребление с риском вредных последствий». На сайте Всемирной организации здравоохранения даны определения данным терминам. «Проблемное употребление алкоголя» – это такая модель употребления алкоголя человеком, которая увеличивает риск либо для употребляющего, либо для других лиц. Второе понятие – «употребление с риском вредных последствий» – это не только физические риски, но и социальные, которые значимы с точки зрения общественного здравоохранения, несмотря на отсутствие какого-либо текущего расстройства у конкретного потребителя [1].

Накопилось большое количество данных, демонстрирующих связь между хроническим, острым употреблением алкоголя и разными типами агрессивных актов на

самых различных уровнях [39] – насилие в семье, сексуальное насилие [18, 29, 48], нападения, грабежи [20], убийства [16].

Исследования, направленные на индивидуума, показывают, что сформированные привычки и уровень употребления алкоголя положительно коррелируют с вероятностью как самостоятельного совершения насильственных действий [49, 10], так и вероятностью стать жертвой [45]. Ряд авторов указывают, что алкоголь больше способствует проявлению физических актов насилия, чем вербальной агрессии [49]. В отношении влияния частоты и степени опьянения выводы неоднозначны. Так, команды A. Richardson и S. Wells (2003 г.) сообщают о большем влиянии степени опьянения [42, 50], тогда как L. Kraus и соавт. (2009 г.) делают вывод, что частота употребления, возможно, имеет большее значение [28].

Исследования «событие–агрессия» указывают: значительная доля насильственных актов происходит вскоре после употребления алкоголя. S. Wells и соавт. (2000 г.) сообщили, что после употребления алкоголя наблюдались споры в 38% случаев, в 57% – угрозы и в 68% – физические нападения [49]. Исследования, в которых в лабораторных условиях исследовали острую интоксикацию алкоголем, обнаружили, что влияние алкоголя на проявление агрессии у мужчин сильнее, чем у женщин [21, 41]. Например, A. Attwood и соавт. (2009 г.), исследуя способность интер-

претации аффекта лица по фотографиям после употребления алкоголя, сообщают, что мужские лица распознаются как агрессивные чаще [4]. Это различие может быть частично опосредовано половыми гормонами [5]. В то же время социальные нормы, в которых мужская гендерная роль связана с доминированием, а женская – сопровождается эмпатией и заботой, также могут способствовать преобладанию мужской агрессии над женской. В последние годы формируются новые взаимоотношения между полами, это дает «разрешение» женщинам действовать «мужским образом», и, как результат, пьянство среди женщин растет [37]. Эти изменения в обществе могут уменьшить гендерный разрыв и в связке «алкоголь–агрессия». Эксперимент P. Giancola и соавт. (2002 г.) выявил, что алкоголь усиливает агрессию как у мужчин, так и у женщин с высоким уровнем гнева [23]. Хотя лица, совершающие насилие в баре, чаще мужчины, но и инциденты женского насилия не редкость [19].

Лабораторные исследования агрессии в основном проводятся при использовании заданий «учитель–ученик» (A. Buss, 1961) или времени реакции Тейлора (S. Taylor, 1967). При употреблении алкоголя в обоих случаях демонстрируется преимущественно средний уровень проявления агрессии, хотя максимальные цифры также были зарегистрированы [34]. Лица, употребляющие алкоголь, чаще реагируют на провокацию агрессией, чем лица без употребления [3].

Известно, что не каждое распитие алкоголя приводит к проявлению какой-либо формы агрессии. Метаанализ 30 исследований, проведенный В. Bushman и Н. Соорер в 1990 г., показал, что при сравнении групп, в которых лица получали алкоголь, и групп, в которых респонденты думали, что получали плацебо, а на самом деле это был также алкоголь, не выявил прямой связи между употреблением алкоголя и проявлением различных форм агрессии [11]. Это наводит на мысль, что существуют дополнительные факторы, которые приводят к проявлению враждебности. В то же время S. Chermack и соавт. (1997 г.) сообщили о влиянии алкоголя на агрессию независимо от ожиданий респондентов, их вывод: алкоголь может способствовать актам насилия при высоком уровне провокации [15]. Те же авторы указали, что алкоголь влияет на всех этапах «до эскалации», «эскалации» и «постэскалации» и ведет к скорейшему формированию возбуждения и более медленному снижению напряжения на каждой стадии [47].

Агрессия при употреблении алкоголя, по-видимому, связана с тремя компонентами: растормаживанием, дезорганизацией поведения и обострением враждебных импульсов [40]. Предложено несколько объяснений того, как употребление алкоголя может увеличить вероятность агрессии. Например, на биохимическом уровне эффект алкоголя возникает за счет снижения поведенческого торможения, усиления возбуждения и нарушения когнитивного функционирования высшего порядка: формируются нарушения исполнительских функций и поведенческого контроля [6, 12, 14, 24]. Поиск биологических коррелятов агрессии связывают с медиаторными системами серотонина и γ -аминомасляной кислоты [8, 33, 35]. Предполагается, что алкоголь вызывает поведенческую расторможенность, воздействуя на миндалины, гиппокамп и особенно лобные доли головного мозга [2, 31, 32]. Эти процессы контролируются префронтальными областями головного мозга и особенно уязвимы к воздействию алкоголя как при непосредственном употреблении, так и на фоне алкогольной зависимости [27, 31, 38]. Следовательно, социально неприемлемое или рискованное поведение после употребления алкоголя может возникнуть, так как нарушаются фронтальные регуляторные системы, которые обычно препятствуют импульсивному ответу.

Вальдоксан®

Агомелатин

Возвращение к активной жизни [1]



Полнота счастья и в этом поцелуе

Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых



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 терапии]. 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 нарушения функции печени, такими как ожирение/избыточная масса тела/неалкогольный жировой гепатоз, диабет, употребление алкоголя в значительных количествах и прием препаратов, способных вызвать нарушение функции печени. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан* пациентам с исходно повышенной активностью трансаминаз (выше верхней границы нормы, но не более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы). Периодичность проведения функциональных печеночных проб: Функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов (см. «Способ применения и дозы»). При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови, следует провести повторное исследование в течение 48 часов. В процессе лечения: Лечение препаратом Вальдоксан* следует немедленно прекратить в случае появления симптомов и признаков возможного нарушения функции печени (таких как темная моча, обесцвеченный стул, желтизна кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость), повышение 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. Биполярные расстройства/мания/гипомания: Следует соблюдать осторожность. При появлении симптомов мании 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 рекомендовано: 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 головкружение, сонливость – частые побочные эффекты агомелатина. Побочное действие*: Часто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень, тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота, повышение активности АЛТ и/или АСТ, полнота, боль в спине, утомляемость, тревога. Нечасто: парестезии, синдром «беспокойных ног», шум в ушах, экзема, кожный зуд, крапивница, нечеткое зрение, акитация и связанные с ней симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, ночные кошмары, необычные сновидения. Редко: тахития, 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. Неуточненной частоты: суицидальные мысли или суицидальное поведение. Лекародержательские свойства*: Агомелатин – догидрат метанонинергических рецепторов 5-HT_{2C} и антагонист серотониновых 5-HT_{2C}-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 внеклеточного серотонина. Форма выпуска*: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 10 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. Мартинотти Г. и соавторы. Журнал «Клиническая психофармакология». 2012; 32:487-491.

РЕКЛАМА

АО «Сервье», 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru



1 таблетка всегда вечером

Исследователи выделяют группу лиц, у которых начальные дозы дают меньше седации, повышают самооценку и такие эффекты, как «симпатия», «желание пить больше». Повышенная чувствительность к вышперечисленным «полезным» свойствам алкоголя у лиц, ищущих «сильные ощущения», может способствовать чрезмерному употреблению алкоголя и приводить к злоупотреблению. Установлено, что люди с высоким уровнем чувствительности к «полезным эффектам» проявляют большее нарушение тормозного контроля после употребления алкоголя, чем люди с низким уровнем [17]. Таким образом, можно предполагать, что поведенческий контроль является одним из посредников в отношениях «алкоголь–агрессия». Алкоголь также может косвенно способствовать агрессии через свои анксиолитические свойства, уменьшая тревогу и смещая оценку в восприятии ситуаций в более угрожающую или враждебную сторону и/или уменьшая склонность к смягчению при угрозе [43].

Предполагается также, что алкоголь способствует искажению восприятия того, что происходит в социуме, и ведет к ошибочной трактовке событий как угрозы или провокации. На основании этих данных была сформирована двухфакторная модель R. Geen (1990 г.) для объяснения феномена «алкоголь–агрессия»: социальные факторы, сопровождаемые разочарованием или провокациями, при взаимодействии с «фоновыми» факторами (тревожность и поведенческий контроль) формируют возбуждение и гнев. Согласно этой теории алкоголь влияет как на первую, так и на вторую группу факторов.

Другое объяснение предложено С. Steele и соавт. (1990 г.) в гипотезе алкогольной миопии. Согласно этой модели, алкоголь сужает фокус внимания через влияние на когнитивные способности обработки информации. Это ведет к фиксации внимания на провокационных, а не сдерживающих признаках во враждебных ситуациях [22, 25, 26]. Употребление алкоголя обычно сопровождается социальным взаимодействием, эффект близорукости может приводить к враждебной интерпретации нейтральных и неоднозначных событий и влиять на эмоциональные реакции в сторону проявления гнева.

Данные гипотезы относятся к группе теорий ожидания. Основным принципом этой группы теорий является то, что потребление алкоголя активизирует «ожидание негативной реакции в свой адрес» и, как следствие, проявление агрессии. A. Borders и соавт. (2006 г.) показали, что лица, которые ожидали проявление агрессии при употреблении алкоголя, с большей вероятностью ее проявляли, чем лица без таких ожиданий. Концентрация алкоголя на проявление агрессии имела меньшее значение, чем мысли об агрессии [26].

В 2010 г. В. Subra и соавт. подтвердили данное предположение двумя экспериментами, в обоих исследованиях было по две группы. Группы №1 получили информацию об алкоголе или оружии, группы №2 – нейтральную информацию. На фоне получаемой информации участникам обеих групп было предложено решать семантические и визуальные задачи. В обоих экспериментах участники групп №1 во время решения задач проявили больше раздражения к экспериментатору, что позволило сделать вывод: воздействуя через когнитивные механизмы, можно увеличить уровень враждебности [46].

Подтверждает этот вывод еще ряд работ, которые посвящены исследованию навязчивых размышлений (руминаций) «о невозможности получения желаемого результата» [13], особенно если данные размышления были связаны с негативными эмоциями [30]. Показано, что если употребление алкоголя сопровождалось навязчивыми размышлениями и находилось в связи с негативными эмоциями, то даже небольшое или умеренное потребление алкоголя вело к увеличению агрессии и способствовало большему по-

треблению алкоголя [9]. Помимо объяснения индивидуальных различий эти теории подразумевают, что склонность человека к проявлению агрессии, связанная с алкоголем, может со временем меняться, если убеждения изменяются в ответ на новый опыт или обучение. Например, переживание как жертвы или преступника, связанное с актом проявления агрессии в состоянии алкогольного опьянения, может увеличить риск проявления агрессии, если инцидент укрепляет уверенность в том, что алкоголь и агрессия связаны между собой. С клинической точки зрения вмешательства, которые бросают вызов этим убеждениям, могут быть эффективными для людей с историей проблемного поведения после употребления алкоголя.

Настоящая публикация является первой частью обзора литературы, посвященного влиянию алкоголя на проявление агрессии. В следующем сообщении будет рассмотрено влияние алкоголя на когнитивные функции, исполнительские когниции и участие алкоголя – исполнительских когниций в формировании агрессии.

Литература/References

1. Злоупотребление психоактивными веществами. Всемирная организация здравоохранения. URL: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition3/ru/ (Дата обращения 20.09.2019). / Zloupotreblenie psikhoaktivnymi veshchestvami. Vsemirnaya organizatsiia zdravookhraneniia. URL: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition3/ru/ (Data obrasbcheniia 20.09.2019). [in Russian]
2. Abernathy K, Chandler LJ, Woodward JJ. Alcohol and the prefrontal cortex. *International review of neurobiology*. Acad Press 2010; 91: 289–320.
3. Aviles F et al. Alcohol's effect on triggered displaced aggression. *Psychology Addict Behav* 2005; 19 (1): 108.
4. Attwood AS et al. Effects of alcohol consumption and alcohol expectancy on the categorisation of perceptual cues of emotional expression. *Psychopharmacology* 2009; 204 (2): 327–34.
5. Archer J. Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30 (3): 319–45.
6. Bartholow BD et al. Effects of alcohol consumption and alcohol susceptibility on cognition: a psychophysiological examination. *Biological Psychology* 2003; 64 (1–2): 167–90.
7. Bernardin F, Mabeut-Bosser A, Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry* 2014; 5: 78.
8. Bevilacqua L et al. A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature* 2010; 468 (7327): 1061–6.
9. Borders A, Barnwell SS, Earleywine M. Alcohol aggression expectancies and dispositional rumination moderate the effect of alcohol consumption on alcohol related aggression and hostility. *Aggress Behav* 2007; 33 (4): 327–38.
10. Bye EK. Alcohol and violence: use of possible confounders in a time series analysis. *Addiction* 2007; 102 (3): 369–76.
11. Bushman BJ, Cooper HM. Effects of alcohol on human aggression: An integrative research review. *Psychol Bull* 1990; 107 (3): 341–54.
12. Bushman BJ. Effects of alcohol on human aggression. *Recent developments in alcoholism*. Springer, Boston, MA, 2002; p. 227–43.
13. Bushman BJ, Bonacci AM, Pedersen WC et al. Chewing on it can chew you up: effects of rumination on triggered displaced aggression. *J Pers Soc Psychol* 2005; 88 (6): 969.
14. Casbon TS, Curtin JJ, Lang AR et al. Deleterious effects of alcohol intoxication: diminished cognitive control and its behavioral consequences. *J Abnormal Psychology* 2003; 112 (3): 476.
15. Chermack ST, Giancola PR. The relation between alcohol and aggression: An integrated biopsychosocial conceptualization. *Clin Psychol Rev* 1997; 17 (6): 621–49.
16. Darke S. The toxicology of homicide offenders and victims: a review. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29 (2): 202–15.
17. Fillmore MT, Ostling EW, Martin CA et al. Acute effects of alcohol on inhibitory control and information processing in high and low sensation-seekers. *Drug Alcohol Dependence* 2009; 100 (1–2): 91–9.

18. Foran HM, O'Leary KD. Alcohol and intimate partner violence: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2008; 28 (7): 1222–34.
19. Forsyth AJM, Lennox JC. Gender differences in the choreography of alcohol-related violence: An observational study of aggression within licensed premises. *J Substance Use* 2010; 15 (2): 75–88.
20. Franklin FA, LaVeist TA, Webster DW et al. Alcohol outlets and violent crime in Washington DC. *West J Emerg Med* 2010; 11 (3): 283.
21. Giancola PR, Helton EL, Osborne AB et al. Men and women, alcohol and aggression. *Exp Clin Psychopharmacol* 2009; 17 (3): 154–64.
22. Giancola PR, Josephs RA, DeWall CN et al. Applying the attention-allocation model to the explanation of alcohol-related aggression: Implications for prevention. *Subst Use Misuse* 2009; 44 (9–10): 1263–79.
23. Giancola PR. The influence of trait anger on the alcohol aggression relation in men and women. *Alcoholism: Clin Exp Res* 2002; 26 (9): 1350–8.
24. Giancola PR. Executive functioning: a conceptual framework for alcohol-related aggression. *Exp Clin Psychopharmacol* 2000; 8 (4): 576–97.
25. Giancola PR, Corman MD. Alcohol and aggression: A test of the attention-allocation model. *Psychological Sci* 2007; 18 (7): 649–55.
26. Giancola PR, Duke AA, Ritz KZ. Alcohol, violence, and the alcohol myopia model: Preliminary findings and implications for prevention. *Addict Behav* 2011; 36 (10): 1019–22.
27. Harris GJ et al. Frontal white matter and cingulum diffusion tensor imaging deficits in alcoholism. *Alcoholism Clin Exp Res* 2008; 32 (6): 1001–13.
28. Kraus L et al. Association of average daily alcohol consumption, binge drinking and alcohol-related social problems: Results from the German Epidemiological Surveys of Substance Abuse. *Alcohol Alcohol* 2009; 44 (3): 314–20.
29. Leonard KE, Senchak M. Prospective prediction of husband marital aggression within newlywed couples. *J Abnormal Psychology* 1996; 105 (3): 369.
30. Lyubomirsky S, Nolen-Hoeksema S. Effects of self-focused rumination on negative thinking and interpersonal problem solving. *J Personality Social Psychology* 1995; 69 (1): 176.
31. Makris N, Oscar-Berman M, Jafar SK et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biol Psychiatry* 2008; 64 (3): 192–202.
32. Marinkovic K, Oscar-Berman M, Urban T et al. Alcoholism and dampened temporal limbic activation to emotional faces. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33 (11): 1880–92.
33. Miczek KA, Fish EW, De Almeida RM et al. Role of alcohol consumption in escalation to violence. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1036 (1): 278–89.
34. McCloskey MS, Berman ME, Echevarria DJ et al. Effects of acute alcohol intoxication and paroxetine on aggression in men. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33 (4): 581–90.
35. Montoya ER, Terburg D, Bos PA, Honk J. Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motiv Emot* 2012; 36 (1): 65–73.
36. Neafsey EJ, Collins MA. Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2011; 7: 465.
37. Newberry M, Williams N, Caulfield L. Female alcohol consumption, motivations for aggression and aggressive incidents in licensed premises. *Addict Behav* 2013; 38 (3): 1844–51.
38. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology Rev* 2007; 17 (3): 239–57.
39. Pibl RO, Sutton R. Drugs and aggression readily mix; so what now? *Subst Use Misuse* 2009; 44 (9–10): 1188–203.
40. Pibl RO, Lemarquand D. Serotonin and aggression and the alcohol-aggression relationship. *Alcohol Alcohol* 1998; 33 (1): 55–65.
41. Quinn PD, Stappenbeck CA, Fromme K. An event-level examination of sex differences and subjective intoxication in alcohol-related aggression. *Exp Clin Psychopharmacol* 2013; 21 (2): 93.
42. Richardson A, Budd T. Young adults, alcohol, crime and disorder. *Criminal Behav Mental Health* 2003; 13 (1): 5–16.
43. Sayette MA. An appraisal-disruption model of alcohol's effects on stress responses in social drinkers. *Psychol Bull* 1993; 114 (3): 459–76.
44. Schomerus G, Lucht M, Holzinger A et al. The stigma of alcohol dependence compared with other mental disorders: a review of population studies. *Alcohol Alcohol* 2010; 46 (2): 105–12.
45. Shepherd JP, Sutherland I, Newcombe RG. Relations between alcohol, violence and victimization in adolescence. *J Adolescence* 2006; 29 (4): 539–53.
46. Subra B, Muller D, Bègue L et al. Automatic effects of alcohol and aggressive cues on aggressive thoughts and behaviors. *Pers Soc Psychol Bull* 2010; 36 (8): 1052–7.
47. Taylor SP, Chermack ST. Alcohol, drugs and human physical aggression. *J Stud Alcohol Suppl* 1993 (11): 78–88.
48. Testa M. The impact of men's alcohol consumption on perpetration of sexual aggression. *Clin Psychology Rev* 2002; 22 (8): 1239–63.
49. Wells S, Grabam K, West P. Alcohol-related aggression in the general population. *J Stud Alcohol* 2000; 61 (4): 626–32.
50. Wells S, Grabam K. Aggression involving alcohol: relationship to drinking patterns and social context. *Addiction* 2003; 98 (1): 33–42.

Сведения об авторах

Хмара Наталья Викторовна – соискатель каф. психиатрии и медицинской психологии УО БГМУ; ст. преподаватель каф. неврологии, нейрохирургии с курсами психиатрии и медицинской реабилитации УО «Гомельский ГМУ». E-mail: grintuch1@gmail.com

Скугаревский Олег Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии и медицинской психологии УО БГМУ. E-mail: skugarevsky@tut.by

Нейропсихологические корреляты субъективного благополучия в позднем возрасте

А.И. Ерзин[✉], А.Ю. Ковтуненко, Е.Ю. Антохин

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

[✉]alexerzini@gmail.com

Аннотация

Представлены результаты исследования нейропсихологических факторов благополучного старения у лиц позднего возраста. Обследованы 226 человек (средний возраст 70,56±9,9 года), из них 121 – условно здоровый человек, 56 человек с легкими когнитивными нарушениями и 49 человек с сосудистыми поражениями головного мозга. Установлено, что основными нейропсихологическими коррелятами субъективного благополучия у пожилых выступают смысловая память и антиципация.

Ключевые слова: геронтопсихология, когнитивная геронтология, поздний возраст, нейропсихология, благополучное старение, субъективное благополучие.

Для цитирования: Ерзин А.И., Ковтуненко А.Ю., Антохин Е.Ю. Нейропсихологические корреляты субъективного благополучия в позднем возрасте. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (6): 50–54.

Neuropsychological correlates of subjective well-being in the elderly

A.I. Erzin[✉], A.Yu. Kovtunenکو, E.Yu. Anthohin

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

[✉]alexerzini@gmail.com

Abstract

The results of the study of neuropsychological factors of successful aging in people of late age are presented. 226 people (mean age 70.56±9.9) were examined, 121 of them are healthy people, 56 people with mild cognitive impairment and 49 people with cerebrovascular diseases. It was established that the main neuropsychological correlates of subjective well-being in the elderly are semantic memory and anticipation.

Key words: gerontopsychology, cognitive gerontology, elderly, neuropsychology, successful aging, subjective well-being.

For citation: Erzin A.I., Kovtunenکو A.Yu., Anthohin E.Yu. Neuropsychological correlates of subjective well-being in the elderly. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (6): 50–54.

Введение

Поздний возраст традиционно связан с нарастающими негативными изменениями в физическом, когнитивном и социальном функционировании [1–5]. Соматическая патология, нейрокогнитивные дисфункции, дефицит финансового обеспечения, социальное отчуждение и чувство одиночества – основные трудности, с которыми, как правило, сталкивается пожилое население [2, 6]. Между тем вопреки наличию заболеваний и сужению социального окружения некоторые пожилые люди имеют сравнительно высокий уровень психологического благополучия, что является важной детерминантой оптимального функционирования [7–12]. Психологическое (субъективное) благополучие носит системный характер, охватывая различные аспекты когнитивного, эмоционального и поведенческого реагирования, и представляет собой эвдемическую характеристику удовлетворенности жизнью и ее основными сферами [13]. В контексте этой дефиниции применительно к позднему возрасту мы полагаем уместным использовать термины «благополучное старение» или «успешное старение» [7, 9–11]. Эти термины, определенно, описывают высокий уровень функционирования пожилых лиц в таких сферах, как физическое, психическое здоровье, профессиональная и досуговая деятельность, межличностные взаимоотношения, экономическое благосостояние. Тем не менее в рамках проблемы субъективного благополучия, как мы полагаем, даже при наличии физических недугов и относительно невысокого финансового положения можно испытывать удовлетворенность жизнью, поскольку это чувство зависит не только от объективных физических предпосылок, но и от личностных детерминант индивида.

В научной литературе имеется значительное число материалов, посвященных изучению нейропсихологических

аспектов благополучного старения [10, 14–17]. При этом взаимосвязь нейрокогнитивных характеристик с субъективным благополучием в позднем возрасте обнаруживает ограниченное представление в научных публикациях. Между тем нейропсихологические факторы являются одними из важнейших предпосылок, обеспечивающих успешное социальное, эмоциональное и физическое функционирование, следовательно, предполагается, что они вносят значимый вклад в субъективное благополучие, в том числе пожилых лиц.

Цель

Очевидно, поздний возраст зачастую ассоциирован с накапливающимся нейрокогнитивным дефицитом, с чем, по всей видимости, связано снижение уровня субъективного благополучия. В данной работе мы сделали попытку установления взаимосвязей между субъективными параметрами благополучного старения и состоянием высших психических функций у людей позднего возраста как с наличием органической психопатологической симптоматики, так и без нее.

Материалы и методы

Были обследованы 226 человек в возрасте 60–94 лет (средний возраст 70,56±9,9 года), из них 79 мужчин и 147 женщин. Исследование проходило в неврологических и санаторно-оздоровительных учреждениях г. Оренбурга. Основными критериями исключения из выборки были:

- 1) сниженная критичность к своему состоянию/заболеванию;
- 2) наличие тяжелых заболеваний и состояний, препятствующих эффективному выполнению экспериментально-психологических заданий.

В выборку вошли 121 условно здоровый человек, 56 человек с легкими когнитивными нарушениями и 49 человек с очаговыми и диффузными поражениями головного мозга сосудистого генеза без синдрома деменции.

Для оценки субъективного благополучия у пожилых применялась «Методика диагностики благополучного старения» (α -Кронбаха=0,910; коэффициент эмпирической валидности $r=0,763$), состоящая из 70 пунктов и 7 субшкал, отражающих удовлетворенность такими сферами жизни, как здоровье, финансовое благополучие, семья, социальное взаимодействие, временная перспектива, работа и хобби, личностный рост и позитивные эмоции [18]. Батарея нейропсихологических тестов включала в себя функциональные пробы на зрительный гнозис, соматосенсорный гнозис, слуховой гнозис, праксис позы, динамический праксис, реципрокную координацию, пространственный праксис, конструктивный праксис, оральный праксис, произвольное внимание, кратковременную и долговременную память, смысловую память, критичность и абстрактно-логическое мышление [19]. Эффективность выполнения нейропсихологических заданий оценивалась по системе 0–2, где 0 – испытуемый не смог верно справиться с заданием/отказался от выполнения; 1 – выполнил задание в замедленном темпе и/или допускал единичные ошибки; 2 – быстро и верно справился с заданием. Степень сохранности мнестических процессов измерялась с помощью методики заучивания 10 слов А.Р. Лурия. Произвольное внимание оценивалось на основе средних временных показателей выполнения заданий по таблицам Шульце. Кроме того, применялась методика диагностики антиципации, представляющая собой стандартизированный набор из 16 диагностических карт с изображением ситуаций, исход которых нужно спрогнозировать обследуемым [20]. Оценивались время выполнения заданий, точность антиципации и ее ведущий уровень (сенсомоторный, перцептивный, представленческий и речемысленный).

Для статистической обработки полученных данных использовались методы описательной статистики (оценивались средние значения измеряемых параметров и стандартное отклонение), t-критерий Стьюдента для анализа различий между выборками, коэффициент корреляции Пирсона для выявления взаимосвязей между переменными, а также структурное моделирование с целью установления характера и силы влияния нейропсихологических факторов на уровень благополучного старения. При этом в качестве достоверных нами использовались данные, полученные при статистической обработке на уровне 0,05 и $\chi^2=1,613$; количество степеней свободы – 1; степень вероятности – 0,204. Все расчеты производились в программах IBM SPSS Statistics 22 и Amos 22.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных в ходе исследования результатов показал, что среднее значение индекса благополучного старения (ИБС) по выборке – 397,94, что соответствует категории «ниже нормы». Высокие значения по субъективному благополучию выявлены у 26,55% опрошенных. У остальных участников исследования набраны баллы ниже средних нормативных показателей.

Анализ структуры компонентов благополучного старения показал, что на 1-м месте по выраженности оказалась шкала «Семья» ($M=72,5$), описывающая получение удовольствия от частого пребывания в кругу близких людей и теплые отношения с детьми, внуками, правнуками и другими родственниками. Вторая по выраженности шкала – «Личностный рост и позитивные эмоции» ($M=58,9$). На 3-м месте расположилась шкала «Работа и хобби» ($M=57,5$). Менее выраженные и приблизительно равные значения получены по шкалам «Здоровье» ($M=54,3$), «Социальное взаи-

Таблица 1. Результаты исследования нейропсихологических параметров у пожилых

Нейропсихологические показатели	M	SD
Зрительный гнозис	1,45	0,765
Соматосенсорный гнозис	1,26	0,848
Слуховой гнозис	1,45	0,775
Праксис позы	1,44	0,611
Динамический праксис	1,18	0,667
Реципрокная координация	1,17	0,694
Пространственный праксис	1,31	0,829
Конструктивный праксис	1,28	0,826
Оральный праксис	1,46	0,788
Механическое запоминание	5,11	1,865
Долговременная память	3,19	2,364
Смысловая память	1,40	0,885
Критичность	1,31	0,797
Абстрактно-логическое мышление	1,00	0,466
Внимание	74,09	64,4
Антиципация (точность)	4,71	3,42
Антиципация (время решения)	24,66	62,07

модействие» ($M=54$), «Финансовое благополучие» ($M=53,3$) и «Временная перспектива» ($M=53,6$).

Исследование нейропсихологических аспектов благополучного старения позволило уточнить, что у большинства обследованных нами пожилых лиц степень сохранности высших психических функций находилась в умеренных границах или ниже нормы (табл. 1). Учитывая, что примерно 1/2 выборки имела те или иные когнитивные нарушения, выявленные особенности можно считать вполне релевантными имеющимся симптомам. В целом эту часть выборки можно охарактеризовать как имеющую умеренное когнитивное снижение. У условно здоровых пожилых лиц наличие ошибок при выполнении заданий на гнозис, праксис, память, внимание и мышление носило не столь выраженный характер, однако скорость выполнения все же была невысокой по сравнению с нормативными показателями, свойственными лицам молодого и зрелого возраста.

Сравнивая нейропсихологические показатели у лиц с низким и высоким ИБС (табл. 2), мы установили, что по большинству измеряемых параметров лица с разным уровнем субъективного благополучия существенно не отличались.

Однако по таким показателям, как соматосенсорный гнозис, конструктивный праксис, смысловая память и точность антиципации (общий балл) лица с высоким ИБС набрали в среднем больше баллов (на уровне статистической тенденции). По уровню сохранности кратковременной памяти, произвольного внимания и скорости решения антиципационных задач участники с высоким ИБС продемонстрировали более высокие показатели, и эти различия имели более высокую значимость. На основании этих данных можно судить о большей функциональной эффективности лобных отделов у пожилых людей, испытывающих более высокую удовлетворенность собственной жизнью. Вероятно, это связано с более высокой нейропластичностью, обеспечивающей произвольную саморегуляцию, контроль и высокую мотивацию достижений.

Результаты сравнительного анализа уровней антиципации у лиц с низким и высоким ИБС представлены на рис. 1. Как видно из представленной диаграммы, пожилые лица с высокими показателями субъективного благополучия демонстрируют более выраженный представленческий и речемысленный уровень антиципации, нежели лица с

ТОЧКА ЗРЕНИЯ / POINT OF VIEW

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа нейропсихологических параметров у пожилых с различным уровнем субъективного благополучия

Нейропсихологические показатели	Низкий ИБС*		Высокий ИБС	
	М	SD	М	SD
Зрительный гнозис	1,48	0,769	1,39	0,778
Соматосенсорный гнозис**	1,45	0,736	1,86	0,949
Слуховой гнозис	1,58	0,620	1,19	0,981
Праксис позы	1,53	0,567	1,28	0,669
Динамический праксис	1,22	0,659	1,12	0,697
Реципрокная координация	1,23	0,717	1,06	0,659
Пространственный праксис	1,43	0,817	1,11	0,832
Конструктивный праксис**	1,46	0,811	1,92	0,760
Оральный праксис	1,66	0,701	1,11	0,832
Кратковременная память***	4,94	1,804	5,40	1,974
Долговременная память	3,33	2,606	2,95	1,962
Смысловая память**	1,46	0,859	1,91	0,946
Критичность	1,44	0,746	1,10	0,852
Абстрактно-логическое мышление	1,00	0,525	1,00	0,354
Внимание***	80,08	66,13	64,11	62,3
Антиципация (точность)**	5,1	3,18	6,6	2,13
Антиципация (время решения)***	56,3	10,4	24,72	6,4

*ИБС; **различия достоверны на уровне тенденции (0,05); ***различия достоверны на высоком уровне значимости (0,01).

Таблица 3. Результаты анализа взаимосвязей между ИБС и высшими психическими функциями

Высшие психические функции	ИБС
Зрительный гнозис	0,123
Соматосенсорный гнозис	-0,176
Слуховой гнозис	-0,119
Праксис позы	-0,223
Динамический праксис	0,035
Реципрокная координация	0,110
Пространственный праксис	-0,064
Конструктивный праксис	-0,112
Оральный праксис	-0,193
Кратковременная память*	0,212
Долговременная память	0,079
Смысловая память*	0,240
Критичность	0,020
Абстрактно-логическое мышление	0,176
Внимание	-0,123
Антиципация (точность)	0,068
Антиципация (время решения)*	-0,167

*Корреляции достоверны на уровне тенденции (0,05).

Рис. 1. Результаты сравнительного анализа уровней антиципации у пожилых с различным уровнем субъективного благополучия (%).

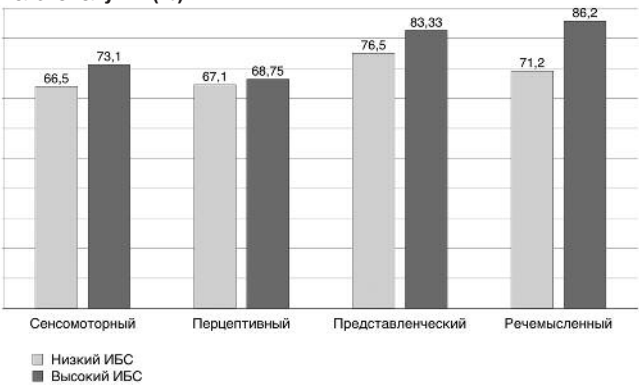
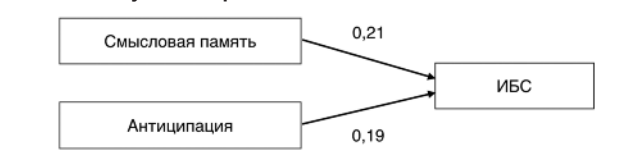


Рис. 2. Модель влияния нейрокогнитивных факторов на благополучное старение.



низким ИБС (0,01). Также для группы пожилых с более высоким субъективным благополучием характерна большая выраженность сенсомоторного уровня антиципаторных процессов (0,05). По перцептивному уровню достоверных различий выявлено не было.

Анализируя корреляции ИБС с основными высшими психическими функциями, мы установили, что субъективное благополучие на уровне тенденции положительно связано с кратковременной памятью и смысловой памятью и отрицательно связано со временем решения задач на прогнозирование (табл. 3).

Эти данные, вероятно, свидетельствуют о высокой роли передних отделов головного мозга, слуховой коры и нейродинамических параметров когнитивных процессов в фор-

мировании субъективного благополучия. В то же время остальные нейропсихологические показатели, как оказалось, достоверно не связаны с благополучным старением.

С целью верификации данных, полученных с помощью корреляционного анализа Пирсона, мы использовали метод структурного моделирования, чтобы отсеять мало значимые нейропсихологические факторы (рис. 2). Анализ показал, что из всех исследованных нами нейропсихологических параметров наибольшее влияние на психологическое благополучие в позднем возрасте оказывают смысловая память и антиципация (скорость прогнозирования).

Высокий уровень благополучия в пожилом возрасте, таким образом, находится в определенной зависимости от

способности запоминать, удерживать и воспроизводить наиболее важные и существенные события, явления, стороны и отношения предметов, а также от нейродинамической составляющей способности прогнозировать, предвосхищать события и с высокой скоростью принимать соответствующие решения.

Выводы

Исследование показало, что пожилые лица, вне зависимости от наличия у них соматической патологии или органических психических расстройств, могут испытывать сравнительно высокий уровень субъективного благополучия. Та часть выборки, которой свойственны показатели благополучного старения выше среднего, характеризуется более высокими параметрами соматосенсорного прогноза, конструктивного праксиса, смысловой памяти, кратковременной памяти, произвольного внимания и антиципации. С одной стороны, как мы полагаем, этому способствует относительная сохранность нейродинамических факторов функционирования мозга. С другой стороны, и это подтверждают последние данные по когнитивной геронтологии [10, 15–17], людям с благополучным старением свойственна более развитая нейропластичность, за счет чего протекание основных высших психических функций становится возможным на оптимальном уровне даже в позднем возрасте.

Анализ влияния нейропсихологических показателей на ИБС показал, что наибольший вес среди нейрокогнитивных факторов имеют такие параметры, как антиципация и смысловая память. К смысловой памяти относится способность локальных систем головного мозга фиксировать, сохранять и корректно воспроизводить наиболее существенные связи между объектами и наиболее значимые события жизни. Антиципация предполагает предвосхищение результата собственных действий или какой-либо ситуации. Имея различные психологические уровни организации, как было установлено, антиципация у лиц с высоким ИБС характеризуется более сохранными перцептивным и речемысленным уровнями. Также отмечается и более высокая скорость решения заданий на прогнозирование, что подтверждает связь с нейродинамическими параметрами. В целом, полученные нами данные о роли нейропсихологических факторов в субъективном благополучии указывают на большое значение лобных (а именно префронтальных) отделов в формировании субъективно-психологических характеристик благополучного старения.

Публикация подготовлена в рамках научно-исследовательского проекта, поддержанного грантом президента Российской Федерации (№МК-5837.2018.6, соглашение №075-02-2018-588).

Литература/References

1. Будза В.Г., Антохин Е.Ю., Болов П.О. Оренбургская психиатрия на рубеже веков. Хрестоматия. Т. I: Геронтопсихиатрия. Оренбург: Изд-во ОрГМА, 2014. / Budza V.G., Antokhin E.Yu., Bolov P.O. *Orenburgskaya psikhiiatriia na rubezhe vekov. Khrustomatiia. T. I: Gerontopsikhiatriia. Orenburg: Izd-vo OrGMA, 2014. [in Russian]*
2. Дробизhev М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В., Антохин Е.Ю. Фармакотерапия и деменция. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (10): 110–16. / Drobizhev M.Yu., Fedotova A.V., Kikta S.V., Antokhin E.Yu. *Farmakoterapiia i dementsiia. Zhurn. neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2016; 116 (10): 110–16. [in Russian]*
3. Левада О.А., Трашлин А.В. Распространенность психопатологических и поведенческих нарушений на этапах развития субкортикальной сосудистой деменции в пожилом и старческом возрасте. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (3): 63–8. / Levada O.A., Trašlin A.V. *Rasprostranennost' psikhopatologičeskikh i povedenčeskikh narušenii na etapakh razvitiia subkortikal'noi sosudistoï dementsii v pozbilom i starčeskom vozraste. Psycbiatry and Psycbopharmacotherapy. 2013; 15 (3): 63–8. [in Russian]*
4. Шахпанорова Н.В., Кадыков А.С. Сосудистая деменция и эффективность применения церебролизина. Психиатрия и психофармакотерапия. 2011; 13 (3): 36–40. / Shakhpanorova N.V., Kadykov A.S. *Sosudistaia dementsiia i effektivnost' primeneniia tserebrolizina. Psycbiatry and Psycbopharmacotherapy. 2011; 13 (3): 36–40. [in Russian]*
5. Christensen H. What cognitive changes can be expected with normal aging? *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 768–75.
6. Друзь В.Ф., Олейникова И.Н., Палаева Р.И. и др. Клинико-социальные предпосылки одинокого проживания психически больных позднего возраста. Доктор.Ру. 2017; 1 (130): 55–8. / Druz' V.F., Oleinikova I.N., Palaeva R.I. i dr. *Kliniko-sotsial'nye predposylki odinokogo prozhivaniia psikhicheski bol'nykh pozdnego vozrasta. Doktor.Ru. 2017; 1 (130): 55–8. [in Russian]*
7. Baltes PB, Baltes MM. Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In: Baltes PB, Baltes MM, ed. *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1990; p. 1–34.*
8. Hartley A, Angel L, Castel A et al. Successful aging: The role of cognitive gerontology, *Experimental Aging Research* 2018; 44 (1): 82–93. DOI: 10.1080/0361073X.2017.1398849
9. Havighurst T.J. Successful aging. *Gerontologist*, 1961; 1: 8–13. DOI: 11.1.8/1.1.8
10. Mora F. Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15: 45–52.
11. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: Usual and successful. *Science* 1987; 237: 143–9.
12. Tangestani Fard M, Stough C. A Review and Hypothesized Model of the Mechanisms That Underpin the Relationship Between Inflammation and Cognition in the Elderly. *Front Aging Neurosci* 2019; 11: 56. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00056. eCollection 2019.
13. Ерзин А.И., Семенова Т.С. В борьбе со стигмой. Психологическое благополучие гомосексуальных подростков: монография. М.: Библио-Глобус, 2016. / Erzin A.I., Semenova T.S. *V bor'be so stigmoi. Psikhologičeskoe blagopoluchie gomoseksual'nykh podrostkov: monografiia. M.: Biblio-Globus, 2016. [in Russian]*
14. Ерзин А.И., Ковтуненко А.Ю. Нейрокогнитивные функции при благополучном старении. Часть 1: современное состояние проблемы. *Neurodynamics. Журн. клин. психологии и психиатрии.* 2019; 1: 1–18. / Erzin A.I., Kovtunencko A.Yu. *Neirokognitivnye funktsii pri blagopoluchnom starenii. Chast' 1: sovremennoe sostoianie problemy. Neurodynamics. Zhurn. klin. psikhologii i psikhiatrii. 2019; 1: 1–18. [in Russian]*
15. Vance DE, Kaur J, Fazeli PL et al. Neuroplasticity and Successful Cognitive Aging: A Brief Overview for Nursing. *J Neurosci Nurs* 2012; 44 (4).
16. Vance DE, Crowe M. A proposed model of neuroplasticity and cognitive reserve in older adults. *Activities, Adaptation and Aging* 2006; 30 (3): 61–79. DOI: 10.1300/J016v30n03_04
17. Verry M, Moysse E, Krantic S. Successful Cognitive Aging: Between Functional Decline and Failure of Compensatory Mechanisms. *Bio-Med Res Int* 2015. Article ID 367407.
18. Геращенко Н.А., Ерзин А.И. Аprobация методики «Индекс благополучного старения». Материалы 5-й международной научно-практической конференции «Душевное здоровье населения на границе Европы и Азии»; с. 48–56. / Geraschenko N.A., Erzin A.I. *Aprobatsiia metodiki "Indeks blagopoluchnogo stareniiia". Materialy 5-i mezbduarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Dushevnoe zdorov'e naseleniia na granitse Evropy i Azii"; s. 48–56. [in Russian]*
19. Балашова Е.Ю., Ковязина М.С. Методы нейропсихологической диагностики. Хрестоматия. М.: МПСИ, МОДЭК, 2009. / Balas-

ТОЧКА ЗРЕНИЯ / POINT OF VIEW

bova Eliu, Koviazina M.S. Metody neiropsikbologicheskoj diagnostiki. Kibrestomatia. M.: MPSI, MODEK, 2009. [in Russian]

20. Родионова ТА, Абдульманова Н.Р. Пилотажное исследование психометрических возможностей новой методики диагностики антиципации. *Материалы Международного молодеж-*

*ного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2016». М., 2016; с. 1–2. / Rodionova TA, Abdul'manova N.R. Pilotazhnoe issledovanie psikhometriceskikh vozmozhnostei novoi metodiki diagnostiki antitsipatsii. *Materialy Mezhdunarodnogo molodezhnogo nauchnogo foruma "LOMONOSOV-2016". М., 2016; s. 1–2. [in Russian]**

Сведения об авторах

Ерзин Александр Игоревич – канд. псих. наук, доц. каф. клинической психологии и психотерапии ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: alexerzini@gmail.com

Ковтуненко Анастасия Юрьевна – выпускница фак-та клин. псих. ФГБОУ ВО ОрГМУ. E-mail: a_ju_kovtunenko@mail.ru

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



Психиатрия и психотерапия

Журнал имени

П.Б.ГАННУШКИНА

Время – деньги

Зигмунд Фрейд – основатель
теории психоанализа



Огюст Анри Форель – создатель
психологической картины мозга
человека



Benjamin Rush

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



Бенджамин Раш – автор первых
американских трудов в области
психиатрии



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

Рокона®

ФЛУВОКСАМИН 50 и 100 мг

Мощный ингибитор обратного захвата серотонина с высоким сродством к сигма-1 рецепторам¹

НЕ БОЙСЯ, Я С ТОБОЙ



- для терапии депрессий различного типа (в т.ч. *тревожных*) и обсессивно-компульсивных расстройств^{1,2}
- повышает уровень собственного мелатонина²
- производится только из европейской субстанции³



Реклама

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

115201, г. Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7

Тел. +7 495 231-1512, факс +7 495 231-1509, www.sotex.ru

1. Инструкция по медицинскому применению.

2. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. Int J Clin Pract. 2006;60(4):482-91.

3. Сведения из Государственного реестра лекарственных средств (сайт grls.rosminzdrav.ru). Фармацевтическая субстанция флувоксамин производства Синтон.с.р.о., Чехия.

Информация предназначена для медицинских, фармацевтических работников.

