



№2 | том 23 | 2021

журнал имени

ISSN 2075-1761

П.Б. ГАННУШКИНА

психиатрия и психофармакотерапия





**ПОРТАЛ «CON-MED.RU»**  
и Журнал имени П.Б. Ганнушкина  
«Психиатрия и психофармакотерапия»  
представляют вашему вниманию  
уникальный образовательный проект



## **УЧЕНЫЙ СОВЕТ**

**Серия лекций по актуальным проблемам современной психиатрии**  
**ЛЕКТОРЫ** — ведущие западные психиатры — звезды зарубежной психиатрии

профессора Charles Nemeroff (USA), H-J Moeller (Germany), Silvana Galderisi (Italy),  
Celco Arango (Spain), Steven Stahl (USA) и многие другие.

Синхронный перевод на русский язык — молодые ученые Российского общества психиатров.  
Комментарии, ответы на вопросы слушателей: Эксперты — ведущие специалисты РОП.  
Руководитель проекта: профессор П.В. Морозов.

**СМОТРИТЕ И СЛУШАЙТЕ ВСЕ ЛЕКЦИИ в ПРОГРАММЕ «УЧЕНЫЙ СОВЕТ»**  
**на портале «CON-MED.RU»**

В качестве «закрепляющего» материала наш «Ученый Совет» продолжает отправлять  
вам электронные версии статей, опубликованных в наших журналах,  
по темам, затронутым на последних заседаниях.

**Ученый Совет — УС — Мотай себе на ус!**



Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина — издание Российского общества психиатров (РОП), рецензируемый научно-практический журнал для профессионалов в области здравоохранения. Основан в 1999 году П.В. Морозовым. Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина индексируется в следующих электронных поисковых системах/базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science, Google Scholar

Том 23, №2, 2021 / Vol. 23, No.2, 2021



Журнал имени П.Б.Ганнушкина  
 Gannushkin Journal

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА**  
 П.В. Морозов, д.м.н., проф.

**EDITOR-IN-CHIEF**  
 P.V.Morozov, prof. Dr. Sci.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**  
 А.С. Аведисова, д.м.н., проф.  
 Ю.А. Александровский, чл.-кор. РАН  
 А.В. Андрищенко, д.м.н.  
 И.П. Анохина, акад. РАН  
 А.Е. Бобров, д.м.н., проф.  
 Н.А. Бохан, акад. РАН  
 Д.С. Данилов, д.м.н.  
 Э.Б. Дубницкая, д.м.н., проф.  
 Н.Н. Иванец, чл.-кор. РАН  
 М.В. Иванов, д.м.н., проф.  
 С.В. Иванов, д.м.н., проф.  
 Б.А. Казаковцев, д.м.н., проф.  
 В.В. Калинин, д.м.н., проф.  
 М.А. Кинкулькина, чл.-кор. РАН  
 В.Н. Краснов, д.м.н., проф.  
 Г.П. Костюк, д.м.н., проф.  
 Е.Г. Костюкова, к.м.н.  
 В.И. Крылов, д.м.н., проф.  
 Н.А. Мазаева, д.м.н., проф.  
 В.Э. Медведев, к.м.н., доцент  
 М.А. Морозова, д.м.н., проф.  
 С.Н. Мосолов, д.м.н., проф.  
 Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.  
 С.А. Овсянников, д.м.н., проф.  
 А.Б. Смулевич, акад. РАН  
 Н.В. Треушникова, к.м.н.  
 Г.М. Усов, д.м.н., проф.  
 А.Б. Шмуклер, д.м.н., проф.

**EDITORIAL COUNCIL**  
 A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci.  
 Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assoc. Member RAS  
 A.V.Andryuschenko, Dr. Sci.  
 I.P.Anokhina, prof. Assoc. Member RAS  
 A.E.Bobrov, prof. Dr. Sci.  
 N.A.Bohan, prof. Assoc. Member RAS  
 D.S.Danilov, Dr. Sci.  
 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.Kinkulkina, prof. Assoc. Member RAS  
 V.N.Krasnov, prof. Dr. Sci.  
 G.P.Kostjuk, prof. Dr. Sci.  
 E.G.Kostukova, Ph. D.  
 V.I.Krylov, prof. Dr. Sci.  
 N.A.Mazaeva, prof. Dr. Sci.  
 V.E.Medvedev, Ph. D., Associate Professor  
 M.A.Morozova, prof. Dr. Sci.  
 S.N.Mosolov, prof. Dr. Sci.  
 N.G.Neznanov, prof. Dr. Sci.  
 S.A.Ovsiannikov, prof. Dr. Sci.  
 A.B.Smulevich, prof. Member RAS  
 N.V.Treushnikova, Ph.D.  
 G.M.Usov, prof. Dr. Sci.  
 A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ**  
 Председатель — A.Jablensky (Перт)  
 С.А. Алтынбеков (Алматы)  
 Э.Ш. Ашуров (Ташкент)  
 Т.И. Галако (Бишкек)  
 Н.В. Измайлов (Баку)  
 Н.А. Марута (Харьков)  
 А.Э. Мелик-Пашаян (Ереван)  
 О.А. Скугаревский (Минск)

**INTERNATIONAL COUNCIL**  
 Н.И. Ходжаева (Ташкент)  
 J.Rybakowski (Познань)  
 C.Soldatos (Афины)  
 D.Moussaoui (Касабланка)  
 G.Milavic (Лондон)  
 J.Sinzelle (Париж)  
 T.Shulze (Мюнхен)  
 J.Chihai (Кишинев)

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

**По вопросам рекламы и продвижения:**  
**COFACTOR**  
 117292, Москва, ул. Кедрова, д. 21, корп. 1  
 info@cofactor.ru  
 +7 (495) 255-01-04  
 cofactor.ru

Издатель: ИП Морозов П.В.  
 Адрес издателя: 119071, Москва, Ленинский пр-т, 16, 15  
 Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электровзводская, 21  
 Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
 Рег. номер: ПИ № ФС77-73902.  
 Общий тираж: 30 тыс. экз.  
 Учредитель: ИП Морозов П.В.  
 Издание распространяется бесплатно.  
 Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте con-med.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. 2021 г.  
 Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENT**

<b>В ФОКУСЕ</b>		<b>FOCUS ON</b>	
Биполярное расстройство		Bipolar Disorders	
А.В. Павличенко, А.С. Губина	4	A.V. Pavlichenko, A.S. Gubina	4
<b>ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ</b>		<b>RESEARCHER – TO THE PRACTICE</b>	
Обзор эффективности и безопасности применения мемантина в клинической практике: фокус на нейродегенеративных заболеваниях		A review of the evidence regarding efficacy and safety of memantine in clinical practice: a focus on neurodegenerative diseases	
Ю.В. Быков, Р.А. Беккер	17	Yu.V. Bykov, R.A. Bekker	17
<b>Дисморфическое расстройство: гетерогенные факторы риска и клинико-динамические характеристики</b>		<b>Dysmorphic disorder: heterogeneous risk factors and clinical-dynamic characteristics</b>	
В.Э. Медведев	29	V.E. Medvedev	29
<b>Психопатологические проявления у врачей на фоне профессионально обусловленной циркадной дизритмии</b>		<b>Psychopathological manifestations of doctors on the background of professionally determined circadian dysrhythmia</b>	
А.Ф. Крот, О.А. Скугаревский, Н.К. Григорьева	37	A.F. Krot, O.A. Skugarevsky, N.K.Grigorieva	37
<b>У НАШИХ ДРУЗЕЙ</b>		<b>FROM OUR FRIENDS</b>	
Эффективность и безопасность карипразина для лечения шизофрении с негативными симптомами при недостаточной эффективности предшествующей антипсихотической терапии: наблюдательное исследование (расширенный реферат)		The efficacy and safety of cariprazine for the treatment of schizophrenia with negative symptoms with insufficient effectiveness of the previous antipsychotic therapy: observational research (extended abstract)	
Е. Rancans, Z. Borbála Dombi, P. Mátraí, Á. Barabácssy, B. Sebeб, I. Skrivelec, G. Németh	42	E. Rancans, Z. Borbála Dombi, P. Mátraí, Á. Barabácssy, B. Sebeб, I. Skrivelec, G. Németh	42
<b>ТОЧКА ЗРЕНИЯ</b>		<b>POINT OF VIEW</b>	
«Убей меня нежно!», или лечение смертью (об эвтаназии). Часть II		Killing me softly! Or treatment by death (on euthanasia) Part II	
Н.А. Зорин	50	N.A. Zorin	50
<b>COVID-19</b>		<b>COVID-19</b>	
Внесет ли психофармакология вклад в терапию COVID-19?		Will psychopharmacology contribute to COVID-19 therapy?	
П.В. Морозов	58	P.V. Morozov	58
<b>ЮБИЛЕЙ</b>		<b>ANNIVERSARY</b>	
90-летие А.В.Смулевича	62	90 years of A.B.Smulevich	62

**Решением ВАК Минобрнауки России журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук**

# Биполярное расстройство

**А.В. Павличенко**

к.м.н., старший преподаватель учебного центра ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ»

**А.С. Губина**

ординатор ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ»

## Резюме

Биполярное расстройство (БР) – рецидивирующее аффективное расстройство, характеризующееся возникновением маниакальных, смешанных или гипоманиакальных эпизодов или симптомов; БР I типа – наличие в настоящее время (или в анамнезе) одного или более маниакальных или смешанных эпизодов; БР II типа – существование одного или более гипоманиакальных и минимум одного депрессивного эпизода; циклотимия – нестабильность настроения в течение минимум 2-х лет, включающая симптомы гипомании и симптомы депрессии и приводящая к снижению функционирования.

**Ключевые слова:** биполярное расстройство, БР-I, БР-II, циклотимия.

**Для цитирования:** А.В. Павличенко. Биполярное расстройство. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 2: 4–16.

## Bipolar Disorders

**A.V. Pavlichenko**

Ph.D., senior teacher of the educational center GBUZ "PKB No. 1 DZM"

**A.S. Gubina**

resident of GBUZ "PKB No. 1 DZM"

## Summary

Bipolar Disorder (BD) is a recurrent affective disorder characterized by the onset of manic, mixed, or hypomanic episodes or symptoms; BD type I – the current (or history) of one or more manic or mixed episodes; BD type II – the existence of one or more hypomanic episodes and at least one depressive episode; Cyclothymia - mood instability for at least 2 years, including symptoms of hypomania and symptoms of depression and leading to decreased functioning.

**Key words:** bipolar disorders, BD type 1, BD type II, cyclothymia.

**For citation:** A.V. Pavlichenko. Bipolar Disorders. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 2: 4–16.

### СЛАЙД 1. Определение биполярного расстройства

В МКБ-11 биполярные и сходные расстройства – это эпизодические аффективные расстройства, определяющиеся возникновением маниакальных, смешанных или гипоманиакальных эпизодов или симптомов. Они, как правило, чередуются с депрессивными эпизодами или периодами возникновения депрессивных симптомов.

Для диагностики биполярного расстройства I типа достаточно наличие по крайней мере одного маниакального или смешанного эпизода в настоящее время или в анамнезе. Кроме того, при биполярном расстройстве I типа характерно чередование данных эпизодов с депрессивными. Хотя некоторые эпизоды могут быть гипоманиакальными, в анамнезе должен быть хотя бы один развернутый маниакальный или смешанный эпизод. Также в анамнезе не должно отмечаться маниакальных или смешанных эпизодов.

Было выделено несколько групп симптомов, позволяющих клиницисту дифференцировать биполярное расстройство I типа от биполярного расстройства II типа. В частности, на уровне симптомов, при биполярном расстройстве I типа тяжесть симптомов больше, госпитализации чаще связаны с маниями, в то время как при биполярном расстройстве II типа тяжесть симптомов меньше, в клинике заболевания доминируют депрессивные симптомы, и госпитализации чаще связаны именно с депрессиями. Также при биполярном расстройстве II типа чаще встречается хроническое течение и длительность аффективных эпизодов дольше. Также при биполярном расстройстве II типа чаще, чем при биполярном расстройстве I типа, наблюдается переход от депрессий к мании.

Основными признаками циклотимического расстройства является нестабильное настроение в течение не менее двух лет, проявляющееся многочисленными гипоманиакальными и депрессивными симптомами. Гипоманиакальная симптоматика при этом может как удовлетворять, так и не удовлетворять критериям гипоманиакального эпизода по длительности и/или продолжительности. Во время депрессивного периода количество и продолжительность депрессивных симптомов недостаточны для того, чтобы полностью отвечать диагностическим требованиям депрессивного эпизода.

Аффективные симптомы присутствуют большую часть времени. Хотя короткие бессимптомные интервалы допустимы при таком диагнозе. Длительные бессимптомные периоды (например, продолжающиеся 2 месяца или более) никогда не должны наблюдаться с момента возникновения расстройства.

#### Библиография

1. ВОЗ. Классификация МКБ-11, 2019. Доступно по ссылке: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1563440232>. Доступ: август 2019
2. Suppes T, Kelly DI, Perla JM. Challenges in the management of bipolar depression. J Clin Psychiatry. 2005;66(suppl 5):11-16.

### СЛАЙД 2. Бремя биполярного расстройства

- Распространенность БР I типа в течение жизни составляет около 1%, а БР II типа – 1,5–2,5% населения;
- БР I типа с одинаковой частотой встречаются как у мужчин, так и у женщин, а БР II типа более распространено среди женщин;
- Первый эпизод БР обычно происходит в 20–30-летнем возрасте (пик – 15–25 лет), но длительность нелеченой болезни составляет 5–10 лет;
- У 90% лиц с первым маниакальным эпизодом в дальнейшем развиваются повторные аффективные приступы;
- Высокий риск суицида: 0,4% ежегодно (в 20 раз выше, чем в популяции).

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность биполярного расстройства I типа в течение жизни в развитых странах составляет около 1%, и этот показатель одинаков для разных культур и этнических групп. Эпидемиология биполярного расстройства II типа менее установлена, так как используются противоречивые критерии, но считается, что распространенность биполярного расстройства II типа составляет 1,5-2,5%. Биполярное расстройство I типа с одинаковой частотой встречается как у мужчин, так и у женщин, а биполярное расстройство II типа более распространено среди женщин. Если же рассматривать весь спектр биполярных расстройств, включая подпороговые мании и депрессии, то распространенность в течение жизни всех состояний составит 4-12%. Первый эпизод биполярного расстройства обычно развивается в 15-25 лет, однако интервал между первым манифестным приступом и началом лечения составляет 5-10 лет.

**Библиография**

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:593-602.
2. Hantouche EG, Adiskal HS, Lancrenon S, et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). J Affect Disord. 1998;50:163-173.
3. Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. J Affect Disord. 2003; 73:133-146.

**СЛАЙД 3. Классификация биполярного расстройства в МКБ-10**



**Библиография**

1. В03. Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10). 1992. Российский перевод на сайте РОП: [https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=МКБ-10\\_c\\_гиперссылками.pdf](https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=МКБ-10_c_гиперссылками.pdf)

**СЛАЙД 4. Критерии мании в МКБ-11**

- **Обязательные признаки:** повышенное настроение и повышенная активность, которые длятся не менее одной недели;
- **Дополнительные признаки:** быстрая речь, скачка идей, повышенная самооценка, сниженная потребность во сне, повышенная отвлекаемость, импульсивное поведение, лабильность настроения;
- Симптомы не являются проявлением другого заболевания и вызывают **значительные нарушения в различных сферах функционирования;**
- Маниакальный синдром, возникающий на фоне лечения и выходящий за рамки ожидаемых физиологических эффектов, квалифицируется как маниакальный эпизод;
- Маниакальные эпизоды могут как включать, так и не включать психотические симптомы.

Оба из обязательных признаков маниакального эпизода возникают одновременно и сохраняются большую часть дня, практически каждый день как минимум на протяжении одной недели, за исключением случаев сокращения их продолжительности в ходе лечения.

- 1) Крайне выраженное эмоциональное состояние, характеризующееся эйфорией, раздражительностью или экспансивностью, что значительно отличается от обычного настроения индивидуума.
- 2) Повышенная активность или субъективное ощущение повышенной энергии, что значительно отличается от свойственного индивидууму обычного уровня.

Некоторые из следующих симптомов, значительно отличающихся от свойственного индивидууму обычного поведения или субъективного состояния:

- Быстрая речь или ощущение внутреннего позыва к говорливости (например, индивидуум говорит настолько быстро, что его трудно прервать, или сообщает о чувстве внутреннего позыва быть более говорливым, чем обычно).
- Скачка идей или ощущение быстрой смены мыслей (например, речь с быстрыми и в некоторых случаях нелогичными переходами от одной мысли к другой; индивидуум сообщает, что его мысли быстро бегут или даже скачут, и ему трудно удерживаться в рамках одной темы).
- Повышенная самооценка или ощущение величия (например, индивидуум считает, что может выполнять задания, выходящие за рамки уровня его умений, или что он станет знаменитым). В психотической мании это может быть представлено бредом величия.

- Сниженная потребность во сне (например, индивидуум отмечает, что чувствует себя хорошо и отдохнувшим после двух или трех часов сна). Это отличается от инсомнии, когда человек хочет спать, но не может.
- Повышенная отвлекаемость (например, индивидуум не может сосредоточиться на задании, потому что его внимание переключается на посторонние или незначительные внешние стимулы, подобные посторонним шумам, чрезмерно отвлекающим внимание во время беседы).
- Импульсивное или безрассудное поведение (например, стремление к получению удовольствия без учета потенциальных негативных последствий, или принятие важных решений без адекватного планирования).
- Часто отмечается быстрая смена эмоциональных состояний (то есть эмоциональная лабильность).

Важно отметить, что симптомы не являются проявлением другого заболевания (например, опухоль мозга) или следствием воздействия психоактивных веществ или других лекарственных средств на центральную нервную систему (например, кокаин, амфетамины), включая синдром отмены. Кроме того, симптомы должны быть достаточно выражены для того, чтобы вызвать значительные нарушения в личной, семейной, социальной, учебной, профессиональной и других важных сферах функционирования.

Маниакальный синдром, возникающий на фоне проведения антидепрессивного лечения (медикаменты, электросудорожная терапия, фототерапия, транскраниальная магнитная стимуляция) и выходящий за рамки ожидаемых физиологических эффектов, квалифицируется как маниакальный эпизод.

Маниакальные эпизоды могут как включать, так и не включать психотические симптомы. Хотя известно, что при мании могут наблюдаться все виды психотических симптомов, наиболее часто встречаются: бред величия (избранность Богом, обладание особыми влияниями и способностями), бред преследования и бред отношения (идеи о наличии заговора вследствие особенностей индивидуума или его возможностей), также может возникать бред воздействия или чуждость мыслей (вкладывание, отнятие или трансляция мыслей). Галлюцинации встречаются не часто и обычно сопровождают бред преследования или отношения. Обычно они слуховые (например, льстивые голоса), и реже зрительные (например, божественные видения), соматические или тактильные.

Манию иногда подразделяют на эйфорическую манию (с экспансивностью и чувством восторга) и раздражительную манию (с гневливостью, агрессивностью или даже буйством). Также отдельно выявляют манию с наличием психотических признаков (таких как галлюцинации, бред, формальное расстройство мышления или кататония). Более того, бред может быть «конгруэнтным» настроению (например, чувство грандиозности) или «неконгруэнтным» ведущему аффекту (например, бред преследования).

#### Библиография

1. ВОЗ. Классификация МКБ-11, 2019. Доступно по ссылке: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fentfity%2f1563440232>. Доступ: август 2019

#### СЛАЙД 5. Распространенность маниакальных симптомов при биполярном расстройстве

- **Аффективные симптомы:** раздражительность (80); эйфория (71); гипотимия (72); эмоциональная лабильность (69); экспансивность (60).
- **Когнитивные симптомы:** чувство грандиозности (78); скачка идей (71); отвлекаемость (71); растерянность (25).
- **Психотические симптомы:** любые бредовые идеи (48); идеи величия (47); персекуторные идеи (28); чувство овладения (15); любые галлюцинации (15), в том числе слуховые (18), зрительные (10), обонятельные (17); психотические симптомы в анамнезе (58), расстройства мышления (19), симптомы первого ранга по Шнайдеру (18).
- **Активность и поведение при мании:** гиперактивность (87); нарушение сна (81); агрессивное поведение (49); ускоренная речь (98); многословность (89); желание оголяться или заняться сексом (29); гиперсексуальность (57); эксцентричность (55); религиозность (39); отчетливо выраженная регрессия (28); украшения на голове (34); кататония (22); энкопрез (13).

#### Библиография

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York: Oxford University Press; 1990.

#### СЛАЙД 6. Критерии гипомании в МКБ-11

При гипомании наблюдается стойкий легкий подъем настроения или повышенная раздражительность, которые представляют собой значительное отклонение от обычного настроения индивидуума (например, изменения могут быть очевидны для людей, которые хорошо знают индивидуума). Но гипомания при этом не включает периоды повышенного или раздражительного настроения ситуационного характера (например, приподнятое настроение после окончания школы или связанное с влюбленностью). Обычно наблюдаются быстрые смены настроения (т.е. лабильность настроения). Повышенная активность или субъективное ощущение повышенной энергии представляют собой значительное отличие от привычного уровня активности индивидуума.

При гипомании симптомы недостаточно выражены для того, чтобы вызвать заметное ухудшение в профессиональной деятельности, социальной активности или в отношениях с другими людьми. Это состояние не должно сопровождаться бредом или галлюцинациями и не требует госпитализации.

Гипоманиакальный синдром, возникающий на фоне антидепрессивного лечения (медикаменты, электросудорожная терапия, фототерапия, транскраниальная магнитная стимуляция) и выходящий за рамки ожидаемых физиологических эффектов, квалифицируется как гипоманиакальный эпизод.

Возникновение одного или нескольких гипоманиакальных эпизодов при отсутствии в анамнезе аффективных эпизодов другого типа (то есть маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов) не является достаточным основанием для установления диагноза аффективного расстройства.

#### Библиография

1. ВОЗ. Классификация МКБ-11, 2019. Доступно по ссылке: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fentfity%2f1563440232>. Доступ: август 2019

**СЛАЙД 7. Показатели, ассоциирующиеся с биполярностью у пациентов с монополярной депрессией (%)**

Динамика биполярного расстройства обычно включает как большие, так и малые депрессивные эпизоды и симптомы. Среди исследователей есть множество разногласий касательно различий между униполярной и биполярной типами депрессии. Было предложено несколько дифференцирующих признаков между двумя видами депрессии и факторов, которые ассоциируются с биполярностью у лиц с так называемыми «псевдодепрессивными» состояниями. В целом биполярные пациенты менее сознательны и меньше жалуются на депрессию и снижение настроения. Есть большая вероятность того, что пациенты с биполярной депрессией не будут получать лечение и совершат суицид.

У псевдоуниполярных пациентов во время депрессивного эпизода часто случаются периоды ажитации. «Ажитированная депрессия» также носит название «смешанное депрессивное состояние». Если внимательно изучить таких пациентов, то у них также можно обнаружить другие маниакальноподобные симптомы и наследственную отягощенность по биполярному расстройству. До 70% депрессивных пациентов сообщают об отдельных маниакальных симптомах, которые, однако, не удовлетворяют критериям смешанного эпизода. В связи с тем, что ажитация и раздражительность часто встречаются в течение жизни у лиц с депрессивными состояниями, есть мнение о целесообразности включения «ажитированных депрессий» и «депрессивных смешанных состояний» в расстройстве биполярного спектра. Однако как в DSM-5, так и в МКБ-11 эти состояния были оставлены в главе «депрессивные (униполярные) расстройства».

Было показано, что у депрессивных пациентов с высокой вероятностью развития биполярного расстройства, также как и у лиц с биполярной депрессией, часто возникают такие «атипичные» депрессивные признаки, как: гиперсомния, гиперфагия, «свинцовый» паралич в ногах, повышенная чувствительность к отвержению, психомоторная заторможенность, психотические симптомы, патологическое чувство вины и лабильность настроения. Кроме того, биполярные пациенты чаще характеризуются как пациенты с более ранним началом заболевания, высоким уровнем зависимости от психоактивных веществ, элементами антисоциального поведения и наследственной отягощенности по биполярному расстройству. Последний признак является важным предиктором развития биполярного расстройства как у детей, так и у подростков.

Перечисленные в таблице признаки важны в отношении предсказания будущих маниакальных или гипоманиакальных эпизодов у лиц с псевдодепрессивными состояниями.

**Библиография**

1. Akiskal HS, Benazzi F (2004) Validating Kraepelin's two types of depressive mixed states: "depression with flight of ideas" and "excited depression". *World J Biol Psychiatry* 5(2):107–113
2. Fountoulakis K. *Bipolar Disorder An Evidence-Based Guide to Manic Depression*. Springer, 2015. 721 p.
3. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Fiorillo A, Bartoli L (2006) Agitated "unipolar" major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J Clin Psychiatry* 67(5):712–719
4. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, Vignoli S, Bemis E (1998) The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 39(2):63–71.
5. Potter WZ. Bipolar depression: specific treatments. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(suppl 18):30-36.

**СЛАЙД 8. Критерии смешанного эпизода в МКБ-11**

В МКБ-11 выделены следующие основные (необходимые) признаки смешанного эпизода:

- 1) Наличие ряда выраженных маниакальных и депрессивных симптомов, соответствующих наблюдаемым при маниакальном эпизоде и депрессивном эпизоде, которые либо возникают одновременно, либо быстро сменяют друг друга (день ото дня или в течение одного дня), на протяжении как минимум двух недель.
- 2) Симптомы не являются проявлением другого заболевания (например, опухоль мозга) или следствием воздействия психоактивных веществ или других лекарственных средств на центральную нервную систему (например, бензодиазепины), включая синдром отмены (например, синдром отмены кокаина).
- 3) Аффективные симптомы достаточно выражены, чтобы вызвать значительные нарушения в личной, семейной, социальной, учебной, профессиональной и других важных сферах функционирования, или же сопровождаются бредом или галлюцинациями. Когда в смешанном эпизоде преобладают депрессивные симптомы, то типичными маниакальными (контраполярными) симптомами являются раздражительность, скачка или наплывы мыслей, повышенная речевая активность, психомоторное возбуждение.

Когда в смешанном эпизоде преобладают маниакальные симптомы, то типичными депрессивными (контраполярными) симптомами являются дисфория, убежденность в собственной никчемности, чувство безнадежности и беспомощности, суицидальные мысли.

При неустойчивых смешанных эпизодах, при которых депрессивные и маниакальные симптомы быстро сменяют друг друга, могут отмечаться колебания настроения (от эйфории до грусти или дисфории), эмоционального реагирования (от уплощенного аффекта до интенсивного или излишнего реагирования на эмоциональные стимулы), энергии (чередование периодов повышенной и пониженной психомоторной активности, речевой активности, полового влечения или аппетита) и когнитивного функционирования (периоды активизации и торможения или замедления мыслей, внимания и памяти).

Во время смешанных эпизодов возможно возникновение бреда и галлюцинаций, которые характерны для депрессивных и маниакальных эпизодов. Смешанное состояние, возникающее на фоне проведения антидепрессивного лечения (медикаменты, электросудорожная терапия, фототерапия, транскраниальная магнитная стимуляция) и выходящее за рамки ожидаемых физиологических эффектов, квалифицируется как смешанный эпизод.

**Библиография**

1. В03. Классификация МКБ-11, 2019. Доступно по ссылке: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fid%2fentity%2f1563440232>. Доступ: апр 2019

**СЛАЙД 9. Концепции чистых и смешанных аффективных состояний в DSM-IV и DSM-5**

В DSM-III, так же как и в последующей версии американской классификации психических расстройств, был представлен категориальный подход к диагностике: для того, чтобы определить смешанный эпизод, в психическом состоянии пациента должны одновременно присутствовать не менее трех критериев мании и не менее пяти критериев депрессии, а само состояние должно продолжаться не менее недели и приводить к выраженному снижению социального функционирования.

В DSM-5 маниакальный или гипоманиакальный эпизод со смешанными чертами следует диагностировать в тех случаях, когда преодолен порог для диагностики мании (гипомании) и встречается не менее трех из следующих депрессивных симптомов:

- 1) Субъективное чувство депрессии
- 2) Снижение удовольствия
- 3) Психомоторная заторможенность
- 4) Усталость или утрата энергии
- 5) Чувство никчемности или вины
- 6) Суицидальные мысли и поведение

В DSM-5 депрессивный эпизод со смешанными чертами следует диагностировать в тех случаях, когда преодолен порог для диагностики депрессии, мании (гипомании) и встречается не менее трех из следующих маниакальных/гипоманиакальных симптомов:

- 1) Повышенное, экспансивное настроение
- 2) Завышенная самооценка или чувство грандиозности
- 3) Более ускоренная речь, чем обычно, или потребность говорить
- 4) Скачка идей или субъективное чувство, что мысли текут очень быстро
- 5) Повышенная энергия и вовлеченность в потенциально опасную деятельность
- 6) Снижение потребности во сне

#### Библиография

1. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fourth edition (DSM-IV). APA, 1994
2. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fifth edition (DSM-5). APA, 2013

### СЛАЙД 10. Дифференциальный диагноз биполярного расстройства

При многих медицинских состояниях могут встречаться симптомы, сходные с симптомами при биполярном расстройстве, включая медицинские заболевания, различные виды зависимости и психические расстройства.

В данной таблице представлены дифференциально-диагностические признаки биполярного расстройства и других состояний.

Монополярная депрессия	Отсутствие маниакальных или гипоманиакальных эпизодов в анамнезе.
Соматогенная депрессия	Состояние является следствием медицинского заболевания, например инсульта. Манифестация или эскалация расстройства настроения.
Депрессия вследствие употребления ПАВ	Эпизоды являются следствием злоупотребления ПАВ или лекарственных средств (психостимуляторы, стероиды) или воздействия токсинов. Могут быть связаны с интоксикацией или абстинентным состоянием.
Циклотимическое расстройство	Гипомания не отвечает критериям маниакального эпизода, а депрессии не отвечают критериям депрессивного эпизода.
Психотическое расстройство (шизоаффективное расстройство, шизофрения)	Периоды психотических симптомов в отсутствие выраженных аффективных симптомов. Следует принимать во внимание начало, сопутствующие симптомы, анамнез и наследственную отягощенность.
Нарциссическое расстройство личности	Чувство грандиозности, потребность в восхищении, отсутствие эмпатии с раннего детства. Грандиозность не связана с изменениями настроения или функциональным снижением.
Антисоциальное расстройство личности	Игнорирование других людей или нарушение их прав с раннего детства, что случается не только в контексте маниакального эпизода.

#### Библиография

1. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*. 2005;7(suppl 3):5-69.

### СЛАЙД 11. Биполярное расстройство и пограничное расстройство личности

Несмотря на то, что биполярное расстройство и пограничное расстройство личности имеют различные нейробиологические и психопатологические механизмы, дифференциальный диагноз между данными состояниями базируется на фенотипических особенностях, которые могут быть общими между данными расстройствами. Такие важные признаки пограничного расстройства личности, как нестабильность настроения, импульсивность и поиск риска, также часто встречаются при биполярном расстройстве. Хотя депрессивные симптомы доминируют в динамике биполярного расстройства, они также могут быть признаком пограничного расстройства личности, что усугубляет дифференциальную диагностику данных состояний.

Таким образом, внимательная психиатрическая оценка и изучение катамнеза крайне важны для правильной постановки диагноза и планирования терапии. Изучение таких симптомов и признаков, как манифестация расстройства, триггеры, длительность и частота отдельных признаков, личностные особенности, смогут обеспечить важной информацией для разграничения данных состояний, когда, например, не очень понятно, являются ли колебания настроения и импульсивность компонентом расстройства настроения или личностного расстройства.

Так, колебания настроения и аффекта при биполярном расстройстве обычно возникают эпизодически, а не постоянно, имеют тенденцию длиться дольше (дни-недели) по сравнению с транзиторными колебаниями настроения при пограничном расстройстве личности. Импульсивность, ажитация и повышенная активность при биполярном расстройстве обычно возникают в контексте острого аффективного эпизода и намного реже встречаются в эутичном периоде.

Чувство грандиозности, повышенная самооценка, возникающие при мании, контрастируют с нестабильным образом себя при пограничном расстройстве личности.



Хотя стрессы могут предшествовать аффективным эпизодам при биполярном расстройстве, особенно на ранних стадиях болезни, при пограничном расстройстве личности колебания настроения всегда связаны с различными стрессами. При биполярном расстройстве суицидальные попытки обычно встречаются в контексте депрессивного эпизода, в то время как самоповреждения намного чаще бывают в при-пограничном расстройстве личности.

Кроме того, изучение анамнеза, в частности ранних травм детства, коморбидных состояний, наследственной отягощенности, поможет в правильной диагностике данных состояний. Например, наследственная отягощенность при биполярном расстройстве достигает 70%. С другой стороны, тревожные расстройства, СДВГ, злоупотребление ПАВ чаще встречаются среди лиц с биполярным расстройством, а ПТСР, расстройства пищевого поведения и злоупотребления ПАВ чаще возникают в контексте пограничного расстройства личности.

#### Библиография

1. Briege P, Ehrh U, Marneros A. Frequency of comorbid personality disorders in bipolar and unipolar affective disorders. *Compr Psychiatry*. 2003;44(1):28-34.
2. Correa da Costa S. Bipolar disorder or borderline personality disorder? *Current Psychiatry Vol.* 18, No. 11: 27-39.
3. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(3):261-269.
4. Malhi GS, Bargh DM, Coulston CM, et al. Predicting bipolar disorder on the basis of phenomenology: implications for prevention and early intervention. *Bipolar Disord*. 2014;16(5):455-470.

### СЛАЙД 12. Скрининговое интервью для биполярного расстройства

В клинической практике используются различные стратегии для скрининга биполярного расстройства, которые включают выявление всего спектра симптомов пациента, обнаружение дополнительной информации от членов семьи или друзей и ведение ежедневного дневника нарушения настроения.

#### Кто должен проходить скрининг?

- Пациенты с депрессивными симптомами с манией или гипоманией в анамнезе
- Пациенты с необъяснимыми и неспецифическими соматическими симптомами или инвертированными вегетативными симптомами (например, гиперсомния и гиперфагия)

#### Как проводят скрининг?

- Выслушать спонтанные жалобы пациентов
- Задавать открытые и не наводящие общие вопросы о симптомах депрессии и мании
- Задавать вопросы о специфических симптомах депрессии и мании, включая длительность симптомов в рамках текущего эпизода, предыдущего эпизода (если он был), были ли при этом сложности в общении или на работе
- Всегда спрашивать о суицидальных мыслях
- Спросить о психотических симптомах
- Попросить заполнить опросник по нарушению настроения
- Спросить о наличии БР среди близких родственников
- Спросить (при возможности) родных или друзей о предыдущих эпизодах мании или гипомании
- Если неясно, попросить пациентов заполнить опросники в будущем и оценить, когда пациенты обнаруживают признаки мании или гипомании

#### Подумать об альтернативном диагнозе

- Общее медицинское состояние, которое может продуцировать общие симптомы
- Алкоголь и другие психоактивные вещества
- Препараты, которые могут вызвать подобные симптомы

#### Библиография

1. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*. 2005;7(suppl 3):5-69.

### СЛАЙД 13. Инструменты для оценки симптомов биполярного расстройства

Валидизированные рейтинговые шкалы для оценки депрессии были подробно рассмотрены в главе по депрессиям.

В психиатрической практике наиболее часто используются следующие инструменты для оценки маний:

- 1) **Шкала маний Янга (YMRS)** является клиническим инструментом, используемым для оценки выраженности маниакальных симптомов, и заполняется опытным клиницистом. Она состоит из 11 пунктов, которые заполняются при проведении клинического интервью, и оценивает состояние пациента за последние 48 часов. Четыре пункта шкалы (раздражительность, речь, содержание мыслей и агрессивное поведение) оцениваются двойными баллами от 0 до 8 баллов, остальные семь – от 0 до 4. Если выраженность (или изменение выраженности) симптомов пациента не соответствует двойному баллу, то возможна оценка его состояния промежуточными баллами (1, 3, 5, 7 вместо 2, 4, 6, 8). Подсчитывается общий балл, на основании которого оценивается состояние пациента и динамика его маниакальных симптомов: 0-12 – норма; 13–21 – гипоманиакальное состояние; 22–30 – маниакальное состояние; более 30 – выраженное маниакальное состояние.
- 2) **Диагностический опросник по биполярному расстройству HCL-32** предназначен для самостоятельного выявления симптомов гипомании в анамнезе. Общий балл по шкале HCL-32 получают путем суммации положительных ответов на 32 вопроса, предназначенных для определения самооценки пациентом периода «подъема» настроения. Главным образом он был разработан для выявления симптомов гипомании у пациентов с диагнозами большого депрессивного расстройства, дистимии, малой депрессии, короткой рекуррентной депрессии.

Лица с общим числом баллов 14 и выше обнаруживают потенциальную биполярность, поэтому у них нужно тщательно собирать анамнез жизни и болезни; по возможности желательно расспросить и кого-нибудь из ближайшего окружения пациентов. Тщательное обследование показано также представителям здорового населения, у которых, помимо общего балла 14 или выше, есть указания на любые негативные (либо сочетанные негативных и позитивных) последствия их состояния, например, в виде реакции окружающих. В то же время общее число положительных ответов, не достигающее 14, не исключает биполярности.

- 3) **Индекс биполярности состоит из пяти подразделов:** 1) описание эпизода; 2) возраст начала; 3) течение болезни и дополнительные симптомы; 4) эффект терапии; 5) наследственность. Каждый из подразделов содержит набор признаков, оцениваемых в баллах от 0 (наименьшая вероятность при биполярном расстройстве) до 20 (наибольшая вероятность при биполярном расстройстве), баллы в рамках подраздела не суммируются. Точка разделения для дифференциации биполярного расстройства, согласно данным авторов данной шкалы, соответствует значению более 60 баллов.
- 4) **Опросник для выявления депрессивных симптомов при маниакальном (гипоманиакальном) эпизоде** предназначен для выявления депрессии со смешанными чертами согласно критериям смешанного эпизода по DSM-5.

Пациента с текущим маниакальным (гипоманиакальным) состоянием просят ответить на следующие 6 вопросов:

1. У Вас возникла грусть, чувство пустоты, Вы плакали, находились в подавленном состоянии, испытывали депрессию?
2. Вы испытывали меньший, чем обычно, интерес заниматься большинством привычных дел?
3. У Вас возникало чувство, что Ваша речь, мысли или движения замедлены?
4. У Вас было чувство усталости?
5. Вы испытывали чрезмерное чувство вины?
6. Вы мечтали о том, чтобы умереть, каким-либо образом нанести себе вред, планировали совершить суицид или совершили суицидальную попытку?

Наличие трех и более депрессивных симптомов является основанием для того, чтобы заподозрить смешанное состояние.

Для оценки психотических симптомов при мании целесообразно использовать следующие инструменты:

- 1) Шкала для оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS) включает 30 пунктов и включает 3 подшкалы: позитивные, негативные симптомы и общая психопатология. PANSS обладает высокой надежностью и валидностью.
- 2) Краткая психиатрическая рейтинговая шкала (BPRS) представляет сравнительно короткую шкалу для измерения тяжести психических симптомов, но в основном психотических. Стандартная версия содержит 18 пунктов и заполняется опытным интервьюером.

#### Библиография

1. Клиническая психометрика: учебное пособие / под ред. В. А. Солдаткина; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. – 2-е изд, доп. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2018. – 338 с.
2. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В. и др. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. Современная терапия психических расстройств, № 2, 2014. 2-12
3. Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // J Affect Disord. – 2005. – Vol. 88. – P. 217–233.

#### СЛАЙД 14. Продромальные симптомы депрессии и мании со слов самих пациентов

	Начало наблюдений (%)	Повторное наблюдение через 18 мес (%)
<b>Основные продромальные симптомы мании</b>		
Отсутствие интереса ко сну или снижение длительности сна	55,3	55,3
Более целенаправленное поведение (например, делает больше, чем обычно)	44,7	55,3
Повышенная общительность	18,4	21,2
Наплывы мыслей	15,8	15,8
Раздражительность	13,2	13,2
Повышенный оптимизм	26,3	10,5
Чрезмерная возбудимость и беспокойство	21,1	10,5
Повышенная трата денег	13,2	13,2
Повышенная самооценка	10,5	15,8
Утрата интереса к еде	5,3	13,2
<b>Депрессивные продромальные симптомы</b>		
Утрата интереса к занятиям и к другим людям	28,9	36,8
Не может перестать волноваться и тревожиться	18,4	18,4
Прерывистый сон	13,2	26,3
Чувство грусти и желание заплакать	15,8	5,3
Низкая мотивация	7,9	10,5
Не может встать с кровати	13,2	13,2
Негативные мысли	13,2	7,9
Чувство усталости	7,9	26,3
Отсутствие интереса к еде	7,9	13,2

Биполярные пациенты часто хорошо сообщают о своих продромальных симптомах. Продромальные маниакальные симптомы часто проявляются поведенческими нарушениями. Четверть пациентов сообщили о трудностях в выявлении продромов депрессии, которые, как правило, были более разнообразными и состояли из сочетания поведенческих, когнитивных и соматических симптомов. Чем чаще и успешнее пациенты использовали стратегии для того, чтобы справиться с продромальными симптомами мании и депрессии в начале наблюдений (Т1), тем реже у них развиваются клинически завершённые мании и депрессии.

#### Библиография

1. Lam D, Wong G, Sham P. Prodromes, coping strategies and course of illness in bipolar affective disorder – a naturalistic study. Psychol Med. 2001;31:1397-1402.

**СЛАЙД 15. Стадии биполярного расстройства**

Стадия	Модель Berk	Модель Kapczinski
0	Повышенный риск расстройства настроения	В группе риска, семейный анамнез, симптомы тревоги и настроения
1a	Мягкие и неспецифические симптомы	Четкие периоды эутимии без симптомов, нет функционального снижения
1b	Продромальные черты (ультравысокий риск)	
2	Первый очерченный эпизод	Функциональное снижение, связанное с коморбидными расстройствами (тревога, алкоголь и др.)
3a	Обострения подпороговых аффективных симптомов	Значимое снижение когнитивных функций или функционирования (невозможность работать)
3b	Первый очерченный рецидив	
3c	Множественные рецидивы	
4	Хроническое безремиссионное состояние	Невозможность самостоятельного проживания вследствие когнитивного снижения

*Индикаторы прогрессирования: рецидив эпизода и резидуальные симптомы*

Несмотря на широкое использование в общей медицине модели стадий развития болезни, в области психиатрии она не получила широкого распространения, особенно в англоязычных странах, и не представлена в современных классификациях. Знание механизмов, вовлеченных в патогенез конкретной стадии болезни, поможет выработать специфическое лечение и снизит риск прогрессирования заболевания. В настоящее время хорошо известно, что больные на ранней стадии болезни, как правило, лучше реагируют на лечение, а сама терапия более эффективна и сопровождается меньшим риском побочных эффектов, чем терапия на более поздних стадиях болезни. Особая ценность данной модели состоит в ее потенциальной способности прогнозировать вектор развития болезни.

В настоящее время накоплено немало доказательств того, что у многих лиц с биполярным расстройством течение болезни и отдаленные периоды не так благоприятны, как полагали ранее. Кроме того, во многих исследованиях были показаны значительные различия между начальной и поздней стадиями биполярного расстройства в отношении таких характеристик, как динамика болезни, нейробиология и ответ на терапию. В последние годы было предложено несколько моделей стадийности развития биполярного расстройства, которые базируются либо на исследовании М. Berk с коллегами, либо на работе F. Kapczinski.

Первый из подходов в целом соответствует общей модели стадий болезни, первоначально разработанной для психозов. Данная модель предполагает выделение латентной стадии («стадия 0»), которая идентифицирует лиц, находящихся в группе высокого риска развития расстройства, но у которых еще нет значимых симптомов болезни. Далее болезнь прогрессирует до стадии субклинических (подпороговых) симптомов, затем к этапу очерченных аффективных синдромов, потом к стадии множественных эпизодов и, наконец, на последней стадии болезнь проявляется хроническими и резистентными состояниями. В данном подходе в качестве показателя прогрессирования болезни используется такой показатель, как рецидив аффективного эпизода.

Начальная стадия болезни в схеме F. Kapczinski также связана с риском развития биполярного расстройства, однако далее следует этап, обозначенный как отсутствие функционального снижения в период эутимии, затем стадия значительного снижения и, наконец, состояние невозможности самостоятельного проживания. Таким образом, данная модель акцентирует внимание на особенностях функционирования, особенно в период эутимии.

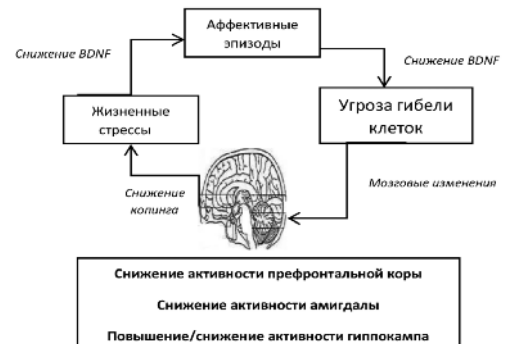
Несмотря на различия, все без исключения модели развития биполярного расстройства сходятся в том, что существуют стадии «риска» болезни и этап прогрессирования заболевания в сторону хронического течения и постепенного ухудшения. В то же время клиническая польза и прогностическая ценность представленных выше моделей до сих пор прицельно не изучались.

**Библиография**

1. Павличенко А.В. Актуальные проблемы диагностики биполярного аффективного расстройства: персонализированная медицина и модель стадий развития болезни. Психиатрия и психофармакотерапия. -2015.- Том 17, №4. 32-39
2. Berk M et al. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. J Affect Disord 2007;100:279–281.
3. Kapczinski F et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. Acta Psychiatr Scand 2014: 1–10.

**СЛАЙД 16. Нейропрогрессирование биполярного расстройства**

В последние годы нейропрогрессирование как состояние нехарактерных для головного мозга переключений (rewiring), реализующихся в области нейровоспаления, оксидативного стресса, дисфункции митохондрий и изменений нейротрофических факторов, рассматривается как патофизиологическая основа для концепции стадий развития биполярного расстройства. Активность периферических маркеров воспаления у пациентов с биполярным расстройством на поздних стадиях болезни (более 10 лет после установления диагноза) значительно отличается как от здоровых, так и от пациентов с биполярным расстройством на первых этапах болезни. Неоднократно также отмечалось, что чем дольше длится биполярное расстройство, тем больше увеличивается «общий уровень токсичности», в частности, снижается уровень BDNF и повышается разрушение протенинов и липидов. Кроме того, в период мании и депрессии отмечается значительная активация иммунной системы, в то время как и у здоровых, и у лиц с биполярным расстройством в эутимном периоде подобной активности не наблюдается. Комбинация неблагоприятных факторов может приводить к анатомическим изменениям и коррелирует с числом аффективных эпизодов. Более того, есть некоторые данные, что успешное лечение биполярного расстройства может обладать нейропротективным эффектом и ослабить нейроструктурные изменения и даже прогрессирование болезни.



**Библиография**

1. Berk M et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neurosci Biobehav Rev 2011;35:804–817.
2. Fernandes BS et al. Brain-derived neurotrophic in mania, depression, and euthymia in bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis. Bipolar Disord 2010;12:19.
3. Kapczinski F A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. Mol Psychiatry. 2010 Aug;15(8):784-6

**СЛАЙД 17. Когнитивные изменения при биполярном расстройстве**

Нейрокогнитивный дефицит может отсутствовать в доманифестном периоде у лиц с биполярным расстройством, хотя его часто описывают у пациентов с первым эпизодом болезни и в эутичном периоде. В целом считается, что он ниже, чем у больных шизофренией, даже после оценки других важных факторов. Около 40% лиц с биполярным расстройством имеют снижение когнитивных функций не менее чем в одном домене, треть – не менее двух доменов и 22% – в трех и более доменах. Когнитивный дефицит достаточно стабильный и относительно независим от колебаний настроения, и, возможно, отражает существенную особенность биполярного расстройства.

С другой стороны, чем выше в эутичном периоде уровень когнитивного резерва, который понимается как способность противостоять когнитивному снижению, связанному с прогрессированием болезни, тем выше когнитивное и психосоциальное функционирование. Крайне важно отличать первичный когнитивный дефицит, обусловленный нейропрогрессией и, возможно, осложнениями во время родов, и вторичный когнитивный дефицит, связанный с отдельными депрессивными симптомами, которые сохраняются в период частичной ремиссии, а также коморбидными психическими расстройствами и побочными эффектами психотропных средств. Когнитивное снижение может коррелировать с маркерами воспаления и окислительного стресса, связанными с функциональными исходами болезни.

Так как уровень когнитивного дефицита является одним из главных предикторов прогноза болезни, то техники, направленные на восстановление когнитивных функций, в частности функциональная реабилитация (functional remediation), могут быть успешно использованы для лечения больных с биполярными расстройствами, особенно на более поздних стадиях заболевания.

Пациенты с БР имеют когнитивное снижение таких доменов, как внимание, память и исполнительные функции

Когнитивное снижение сохраняется у эутичных пациентов

Задержки в переработке вербальной информации – лучший когнитивный предиктор плохого функционального исхода

Существуют доказательства того факта, что ускоренное когнитивное снижение является важным предиктором прогрессирования болезни

Регулярная оценка степени когнитивного снижения необходима для того, чтобы построить план персонализированной когнитивной реабилитации

Martinez, 2007

**Библиография**

1. Павличенко А.В. Актуальные проблемы диагностики биполярного аффективного расстройства: персонализированная медицина и модель стадий развития болезни. Психиатрия и психофармакотерапия. -2015.- Том 17, №4. 32-39
2. Bourne C, Aydemir O Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2013;128:149–162.
3. Goodwin GM, Martinez-Aran A. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. Eur Neuropsychopharmacol 2008;18: 787–793.
4. Martinez-Aran, A. et al. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? Psychother. Psychosom., 2005, 74, 295–302.

**СЛАЙД 18. Оценка и терапия межприступных показателей**

Существующие алгоритмы терапии биполярного расстройства подразумевают общие подходы для всех пациентов, игнорируя при этом многие клинические, патофизиологические и возрастные особенности лиц с биполярным расстройством. В то же время для того, чтобы разработать план фармакологического и психосоциального лечения конкретного пациента, нужно принимать во внимание и периодически оценивать межприступные показатели, важнейшими из которых являются патологическая эмоциональная реактивность, сон и нарушение циркадных ритмов, а также уровень когнитивного снижения.

Было показано, что эутичные пациенты с биполярным расстройством обладают повышенной чувствительностью по отношению к эмоциональным стимулам и неспособны распределять их по степени важности в конкретный период времени. Есть мнение, что патология социально-эмоциональной регуляции является важнейшей характеристикой биполярного расстройства. Кроме того, недавно были обнаружены гены (CLOCK, ARNTL), работа которых крайне важна для регуляции сна и циркадных систем, имеющих, в свою очередь, также непосредственное отношение к биполярному расстройству. Известно, что у эутичных пациентов с биполярным расстройством длительность ночного сна часто варьирует. Для них также характерна нестабильность циркадного ритма, сниженный или замедленный пик мелатонина и слабая связь циркадной системы с факторами внешней среды. Таким образом, нарушения сна и циркадных ритмов следует особенно внимательно оценивать на разных этапах течения биполярного расстройства и, в случае необходимости, корректировать для предотвращения рецидива заболевания.

Показатели	Инструменты оценки	Лечение
Патологическая эмоциональная реактивность (трудность разделения эмоциональных стимулов по степени важности)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Шкала аффективной лабильности</li> <li>• Показатель интенсивности аффекта</li> <li>• Опросник травмы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Когнитивная поведенческая терапия</li> </ul>
Сон и нарушения циркадных ритмов (нестабильность ритма, сниженный пик мелатонина, слабая связь с внешней средой)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дневник сна</li> <li>• Питтсбургский показатель качества сна</li> <li>• Актиметрия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Психообразование</li> <li>• Межличностная и социальная терапия ритмов</li> </ul>
Когнитивное снижение	Нейропсихологическая оценка	Когнитивный тренинг

**Библиография**

1. Павличенко А.В. Актуальные проблемы диагностики биполярного аффективного расстройства: акцент на смешанные состояния и вопросы прогноза. Психиатрия и психофармакотерапия. - 2014.-Том 16, №2. 19-24
2. Leboyer et al. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention // J Clin Psychiatry. 2010 Dec;71(12):1689-95
3. Mansour et al. Circadian phase variation in bipolar I disorder // Chronobiol Int. 2005;22(3):571-84.

**СЛАЙД 19. Факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом биполярного расстройства**

- Мужчины, имеющие в школе наилучшие, и лица обоих полов, имеющие наихудшие отметки в школе, имеют повышенный риск БАР (4,37 и 2,07 раза)
- В Болгарии депрессивный и тревожный характеры (но не гипертимный, как в США) предрасполагают к БАР
- Лица с ДНБ более двух лет чаще совершают суицидальные попытки (24,2% и 12,3%)
- У мужчин при первом маниакальном приступе (по сравнению с депрессией) риск рецидива выше от 7,2% (второй приступ) до 38,5% (>13 приступов)
- Более раннее начало ассоциируется с большей частотой рецидивов
- Прямая корреляция между числом приступов и риском рецидива: увеличение в 1,039 раза после 2 приступов и в 2,38 после 13

В последние годы не ослабевают поиски признаков, которые могли бы быть связаны с повышенным риском развития биполярного расстройства. Утверждение психиатров прошлого о том, что существуют личностные особенности, предрасполагающие к развитию биполярного расстройства, в настоящее время не получает однозначного подтверждения.

Чтобы проверить корреляцию между высоким IQ в школе и развитием биполярного расстройства в последующем, были проанализированы данные об успеваемости всех шведских подростков в возрасте 15–16 за десятилетний период (с 1988 по 1997) и уровнем госпитализаций в связи с биполярным расстройством у молодых людей в возрасте от 17 до 31 года, с учетом поправок на внешние факторы (социально-экономические факторы, уровень образования родителей и др.). Оказалось, что мужчины, имеющие в школе хорошие отметки, имеют повышенный в 4,37 раза риск развития биполярного расстройства в дальнейшем. С другой стороны, лица обоих полов, которые хуже всего учатся в школе, также обладают повышенным в 2,07 раза риском развития биполярного расстройства.

Сложность изучаемой проблемы заключается в том, что помимо чисто психологических характеристик личности здесь следует учитывать и географическое положение страны (возможно, и другие показатели): то, что может считаться нормальным темпераментом в одних странах, в других может быть признаком, предрасполагающим к биполярному расстройству. Одним из факторов, предрасполагающим к биполярному расстройству, является наличие гипертимного характера.

Еще одним важным прогностическим показателем развития биполярного расстройства является длительность нелеченой болезни (ДНБ), которая определяется как период времени между первым аффективным эпизодом и началом адекватного медикаментозного лечения. В ходе натуралистического пятилетнего катанестического исследования, включающего 320 пациентов с биполярным расстройством, было показано, что есть прямая корреляция между ДНБ, с одной стороны, и худшим прогнозом, и числом завершённых суицидов – с другой. Так, лица, у которых ДНБ была более двух лет, достоверно чаще, чем те, у кого ДНБ составляла менее двух лет, совершали суицидальные попытки (24,2% и 12,3% соответственно); у них было большее число суицидальных попыток в пересчете на одного больного (0,4 и 0,17 соответственно) и чаще встречались депрессивные состояния в прошлом.

Известно, что частота повторных приступов при биполярном расстройстве увеличивается в зависимости от числа предшествующих эпизодов болезни. Так, в одном большом исследовании, включающем всех больных с биполярным расстройством (1106 больных), госпитализированных в Дании за пятилетний период (1994–1996), было показано, что риск обострений, приводящих к госпитализации, увеличивается в зависимости от числа предыдущих аффективных приступов для лиц обоих полов. Риск рецидива биполярного расстройства значительно снижался в зависимости от возраста, когда развился первый эпизод (чем моложе, тем выше вероятность рецидива), и увеличивался в зависимости от числа госпитализаций и предшествующих эпизодов: в 1,039 раза была выше вероятность обострения после второго эпизода болезни и в 2,38 раза, если их было больше 13. Кроме того, использование антидепрессантов из группы СИОЗС, которые стали активно использоваться именно в этот период, существенно не повлияло на динамику болезни.

**Библиография**

1. Павличенко А.В. Актуальные проблемы диагностики биполярного аффективного расстройства: акцент на смешанные состояния и вопросы прогноза. Психиатрия и психофармакотерапия. - 2014. - Том 16, №2. 19-24
2. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV // *Psychiatr Clin North Am.* 1999 Sep;22(3):517-34.
3. Altamura AC et al. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Aug;260(5):385-91
4. Kessing LV et al. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999 // *Br J Psychiatry.* 2004 Nov;185:372-7
5. MacCabe et al. Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study // *Br J Psychiatry.* 2010 Feb;196(2):109-15

**СЛАЙД 20. Основные цели лечения биполярного расстройства**

1. Обеспечить безопасность пациента и других;
2. Добиться редукиции аффективных синдромов, когда они возникают;
3. Редуцировать психотические симптомы, когда они возникают;
4. Избегать смены одного эпизода другим;
5. Предотвратить суицидальное поведение;
6. Редуцировать частоту аффективных эпизодов;
7. Лечить отдельные подпороговые симптомы;
8. Лечить коморбидные расстройства и нарушения когнитивной сферы;
9. Повысить знания о данном расстройстве среди пациентов и их родственников, повысить приверженность к лечению;
10. Помочь пациентам жить полноценной жизнью в межприступный период.

Цели лечения биполярного расстройства зависят от фазы болезни и преобладающего аффекта. В острой фазе лечение направлено на стабилизацию текущего аффективного состояния и достижение ремиссии, которую можно определить как полное возвращение пациента к преморбидному уровню функционирования и фактическому отсутствию симптомов. В поддерживающей фазе целью лечения является оптимизация стратегии, направленной на профилактику рецидива депрессии, мании или смешанного состояния. В то же самое время нужно уделить внимание функционированию пациента и редукиции отдельных симптомов и побочных эффектов психофармакотерапии. Следует информировать пациентов о побочных эффектах препаратов и других возможных рисках лечения. Минимизация побочных рисков должна стать приоритетом.

Часто доктора, пациенты и родственники имеют разные мнения касательно заболевания и по-разному оценивают риски. Важно добиться правильного понимания болезни, ее серьезности, важности не допустить развития мании или гипомании и риска рецидива, а также сделать акцент на пользе от терапевтического альянса. Следует проводить постоянный мониторинг ежедневной активности, идентифицировать и, по возможности, исправлять неблагоприятные факторы, способствующие ухудшению психического состояния, в том числе используя для этого ведение дневников и соответствующих приложений для смартфонов.

**Библиография**

1. Vieta E. Managing bipolar disorder in clinical practice. Third edition. Springer, 2015. 149 p.
2. Fountoulakis K. Bipolar Disorder An Evidence-Based Guide to Manic Depression. Springer, 2015. 721 p.

**СЛАЙД 21. Купирующая терапия мании: сравнение международных рекомендаций**

	Первая линия	Вторая линия	Не рекомендуется
Американская психиатрическая ассоциация (APA)	Тяжелая: литий или вальпроат + антипсихотик Легкая-средняя: литий, вальпроат, оланзапин	Различные комбинации двух средств первой линии или ЭСТ	
Канадская сеть по изучению депрессивных и тревожных расстройств (CANMAT)	Литий, вальпроат, оланзапин, рисперидон, кветиапин, кветиапин пролонг, арипипразол, зипразидон, литий или вальпроат + антипсихотик	Карбамазепин, асенапин, палиперидон, литий + вальпроат, литий или вальпроат + асенапин Психотерапия, ЭСТ	Монотерапия: габапентином, топираматом, ламотриджином, верапамилом, рисперидон или оланзапин + карбамазепин
Британская ассоциация по психофармакологии (BAP)	Тяжелая: антипсихотик, вальпроат, возможно бензодиазепины внутримышечно, ЭСТ Более легкая: антипсихотик, вальпроат, литий, карбамазепин	Отмена антидепрессантов, клозапин Психотерапия ЭСТ	
Всемирная ассоциация обществ биологической психиатрии (WFSBP)	Литий, карбамазепин, вальпроат, арипипразол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, асенапин	Зипразидон, галоперидол, комбинация препаратов первой линии, ЭСТ	Габапентин, топирамат, ламотриджин, прегабалин

Несмотря на то, что диагностические критерии позволяют выделить гипоманиакальный, маниакальный и смешанный эпизоды, на практике бывает чрезвычайно сложно дифференцировать эти состояния. Степень подъема настроения сама по себе не является решающим фактором в определении текущего аффективного эпизода, а первичной целью терапии является снижение поведенческих нарушений, таких как: агрессия, агитация, психотические симптомы, отсутствие критики и нарушение социального функционирования. С практической точки зрения терапию данных диагнозов можно определить общим понятием «стратегия острого эпизода подъема настроения».

В нескольких рекомендациях сказано, что если пациент с манией не принимает антипсихотик или стабилизатор настроения, то рекомендуется предложить прием галоперидола, оланзапина, кветиапина или рисперидона, принимая во внимание любые предварительные данные, предпочтения пациента и клиническую картину (включая физическую коморбидность, предшествующий ответ на терапию и побочные эффекты). Если пациент уже принимает литий, проверить его уровень в плазме крови. Подумать о приеме галоперидола, оланзапина, кветиапина или рисперидона в зависимости от предпочтений пациента и предшествующего ответа на лечение. С учетом того факта, что лица с биполярным расстройством значительно более чувствительны к экстрапирамидным побочным эффектам, чем больные шизофренией, то более предпочтительны в данном отношении антипсихотики второго поколения. Если симптомы нельзя контролировать или мания тяжелая, то в качестве альтернативы можно рассматривать комбинацию лития или вальпроата с антипсихотиком. С седативной целью рекомендуются использовать внутримышечные инъекции бензодиазепинов.

ЭСТ является важной терапевтической опцией у лиц с резистентной манией, в том числе при резистентных смешанных состояниях или у беременных женщин с манией.

Отмену купирующей терапии острой мании следует планировать с учетом необходимости последующей поддерживающей терапии. Важно отметить, что многие препараты используются как в рамках купирующего, так и поддерживающего лечения. Те же препараты, которые используются только в лечении острой мании, следует постепенно отменить в течение 4 и более недель после достижения полной ремиссии. Ремиссии в подавляющем проценте случаев удается достичь в течение 3 месяцев терапии, но нестабильность настроения может сохраняться еще 6 и более месяцев после этого. С другой стороны, препараты, используемые с симптоматической целью, в первую очередь с седативной целью или для коррекции инсомнии, следует отменить сразу же после улучшения симптомов.

**Библиография**

1. Vieta E. Managing bipolar disorder in clinical practice. Third edition. Springer, 2015. 149 p.
2. Goodwin GM, Haddad PM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology 2016, Vol. 30(6) 495-553

**СЛАЙД 22. Купирующая терапия биполярной депрессии: сравнение международных рекомендаций**

	Первая линия	Вторая линия	Не рекомендуется
Американская психиатрическая ассоциация (APA)	Литий или ламотриджин или литий + антидепрессант или ЭСТ	Комбинация средств первой линии или ЭСТ	
Канадская сеть по изучению депрессивных и тревожных расстройств (CANMAT)	Ламотриджин, кветиапин, кветиапин пролонг, литий или вальпроат + СИОЗС или бупропион, литий + вальпроат, оланзапин + СИОЗС	Кветиапин + СИОЗС, вальпроат, литий или вальпроат + ламотриджин Психотерапия, ЭСТ	Габапентин, арипипразол
Британская ассоциация по психофармакологии (BAP)	Тяжелая: кветиапин, ламотриджин, возможно антипсихотик Легкая: кветиапин, ламотриджин	СИОЗС + антимианиакальное средство (литий, вальпроат, антипсихотик)	
Всемирная ассоциация обществ биологической психиатрии (WFSBP)	Кветиапин, флуоксетин, ламотриджин, оланзапин, вальпроат, оланзапин + флуоксетин, ламотриджин + литий	Стратегии аугментации Психотерапия, ЭСТ	Пароксетин, арипипразол, зипразидон

Целями купирующего лечения биполярной депрессии является разрешение депрессивных симптомов и установление стабильного настроения. Оптимальная стратегия купирующей терапии биполярной депрессии, к сожалению, пока не существует, хотя определенные достижения в этой области были сделаны, и в различных международных клинических рекомендациях используются стратегии первой и второй линии. Чаще всего при купирующей терапии биполярной депрессии рекомендуют использовать стабилизаторы настроения, включая антиконвульсанты, антидепрессанты, чаще всего из группы СИОЗС, и атипичные антипсихотики. В большинстве алгоритмов рекомендуют использовать комбинацию психотропных препаратов и психотерапию. Выбор конкретного препарата зависит от возраста пациента, предшествующей терапии, коморбидных расстройств, доступности и стоимости лечения.

К сожалению, вплоть до настоящего времени остается очень немного исследований, посвященных поддерживающей терапии биполярного расстройства с доминированием депрессивных состояний. В большинстве рекомендаций говорится о целесообразности отменить антидепрессанты через 3–6 месяцев после достижения ремиссии, так как это может спровоцировать переход в манию. С другой стороны, в нескольких нерандомизированных клинических исследованиях было показано, что слишком быстрая отмена антидепрессанта ассоциируется с высоким риском рецидива. Поэтому в практике при проведении поддерживающей терапии биполярного расстройства антидепрессантами перед клиницистом стоит непростая задача, и следует очень внимательно заниматься мониторингом как депрессивных, так и маниакальных симптомов. В другом большом исследовании было показано, что ламотриджин, литий, кветиапин или литий + вальпроат имеют наилучшую доказательную базу при поддерживающей терапии биполярного расстройства с доминированием депрессий.

#### Библиография

- Vieta E. Managing bipolar disorder in clinical practice. Third edition. Springer, 2015. 149 p.
- Altshuler L, Suppes T, Black D, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1252-1262.
- Popovic D, Reinares M, Amann B, et al. Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;213:657-667.

### СЛАЙД 23. Поддерживающая терапия биполярного расстройства: сравнение международных рекомендаций

	Первая линия	Вторая линия
Американская психиатрическая ассоциация (APA)	Литий или вальпроат Возможен карбамазепин, ламотриджин или оксарбазепин Продолжить лечение	Комбинация средств первой линии ЭСТ Антипсихотик следует отменить
Канадская сеть по изучению депрессивных и тревожных расстройств (CANMAT)	Литий, арипипразол, оланзапин, рисперидон (адьювантная терапия), зипразидон (адьювантная терапия)	Рisperидон (дополнительно), карбамазепин, комбинация препаратов первой линии Психотерапия
Британская ассоциация по психофармакологии (BAP)	Литий, арипипразол, оланзапин, кветиапин, вальпроат	Карбамазепин, комбинированная терапия Психотерапия
Всемирная ассоциация обществ биологической психиатрии (WFSBP)	Литий, оланзапин, другие атипичные антипсихотики	Стратегии аугментации Психотерапия

Прием поддерживающей терапии следует начинать уже после первого маниакального (смешанного) эпизода. Выбор конкретного препарата зависит от анамнеза пациента и предыдущей терапии. Целью лечения является: профилактика рецидивов, снижение подпороговых симптомов, риска самоубийства, редукция нестабильности настроения и улучшение общего функционирования.

Сетевые метаанализы показали, что для предотвращения маниакальных и смешанных эпизодов наилучшей доказательной базой обладают литий, оланзапин, кветиапин, рисперидон пролонгированного действия и вальпроат, в то время как для профилактики депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве лучше использовать ламотриджин, литий или кветиапин. В натуралистических исследованиях, длительностью около 4 лет, было показано, что частота госпитализаций снижается при использовании препаратов в следующем ряду: литий > вальпроат > оланзапин > ламотриджин > кветиапин.

Риск рецидива остается даже после нескольких лет устойчивой ремиссии, и отмена терапии должна сопровождаться оценкой этих рисков. Прекращение приема препаратов должно быть постепенным и происходить в течение не менее 4 недель. Обострение маниакальной симптоматики может свидетельствовать о резком прекращении приема лития. Важно помнить, что отмена терапии – еще не повод к отмене наблюдения за пациентом, особенно в первое время после этого, и важно распознавать ранние признаки обострения.

#### Библиография

- Vieta E. Managing bipolar disorder in clinical practice. Third edition. Springer, 2015. 149 p.
- Miura T, Noma H, Furukawa TA, et al. (2014) Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: A systematic review and network metaanalysis. *Lancet Psychiatry* 1: 351–359.
- Goodwin GM, Haddad PM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2016, Vol. 30(6) 495-553

### СЛАЙД 24. Мишени психотерапии при биполярном расстройстве

Хотя фармакотерапия является основой лечения биполярного расстройства, в настоящее время широко признано, что специфические психосоциальные интервенции, помимо постоянного наблюдения за своим состоянием и поддержки, предлагают дополнительные преимущества для пациента и членов его/ее семьи. В нескольких исследованиях было показано, что дополнительные психосоциальные подходы улучшают общую эффективность лечения, в первую очередь, за счет уменьшения числа рецидивов заболевания. Другие цели психосоциального вмешательства включают влияние на социальное функционирование, субсиндромальные симптомы, приверженность к лечению, госпитализации, потребность в лекарствах, сопутствующие психические расстройства, биологические ритмы и распознавание продромов болезни. Признавая этот факт, большинство международных алгоритмов рекомендуют психосоциальные интервенции как важную дополнительную стратегию лечения,

особенно на этапе поддерживающей терапии расстройств биполярного спектра. Основные факторы, которые могут объяснить позитивные эффекты психосоциальных интервенций на исходы биполярного расстройства, представлены ниже.

- Приобретение навыков эмоциональной саморегуляции;
- Приобретение сбалансированного и менее пессимистического отношения к себе и по отношению к болезни;
- Улучшение семейных отношений и коммуникации;
- Улучшение социальных навыков;
- Снижение самостигматизации и растущее принятие своего заболевания;
- Увеличение внешней социальной поддержки и поддержание терапии;
- Усиление приверженности лечению;
- Стабилизация циклов сна/бодрствования и других повседневных дел;
- Улучшение способности идентифицировать ранние признаки рецидивов и своевременно в них вмешиваться.

**Библиография**

1. Miklowitz DJ, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord.* 2009;11(suppl 2):110-122.
2. Vieta E. *Managing bipolar disorder in clinical practice.* Third edition. Springer, 2015. 149 p.

**СЛАЙД 25. Изменения концепции биполярного расстройства на современном этапе**

- Акцент на изучении смешанных и субсиндромальных состояний (спецификатор «со смешанными чертами» улучшит распознавание)
- Изучение БР без учета коморбидности не соответствует клинической реальности
- Коррекция межприступных показателей снижает частоту приступов и улучшает исход
- Данные о негенетических факторах, увеличивающих риск развития БР, противоречивы
- Ранние стадии БР ассоциируются с более высоким уровнем функционирования, поздние – с множественными эпизодами и тенденцией к снижению функционирования

**Библиография**

1. Vieta E. *Managing bipolar disorder in clinical practice.* Third edition. Springer, 2015. 149 p.



# Обзор эффективности и безопасности применения мемантина в клинической практике: фокус на нейродегенеративных заболеваниях

Ю.В. Быков<sup>1</sup>, Р.А. Беккер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

<sup>2</sup>Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева.

## Резюме

Актуальность проблемы нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), деменция с тельцами Леви (ДТЛ), лобно-височная деменция (ЛВД) и другие, — в последние десятилетия неуклонно повышается, в связи с общемировой тенденцией к повышению ожидаемой продолжительности жизни, старением популяции (увеличением удельного веса людей пожилого и старческого возраста в ней) и другими факторами, такими как экологически неблагоприятная обстановка во многих странах мира. Так, повышение заболеваемости БП связывают, в частности, с влиянием нейротоксинов типа МФТП, которые способны образовываться в нашем организме из некоторых пестицидов, а повышение заболеваемости БА — среди прочего, с загрязнением почвы и воды солями алюминия.

В свете этого особую актуальность приобретает своевременное использование у таких пациентов лекарств, способных не только снимать или уменьшать симптомы, связанные с нейродегенерацией, но и затормозить или частично обратить вспять нейродегенеративные процессы в ЦНС, оказывать нейропротективное действие. Одним из наиболее доказанных в этом отношении препаратов является мемантин — бесконкурентный антагонист (точнее, негативный аллостерический модулятор) магниевого сайта NMDA глутаматергических рецепторов. Этому препарату ранее уже были посвящены несколько других наших статей.

Данная же статья посвящена обзору новейших (за последние 5 лет) данных об эффективности и безопасности применения мемантина в клинической практике, с особым упором на его применение именно при нейродегенеративных заболеваниях.

**Ключевые слова:** мемантин, NMDA рецептор, глутаматергическая нейротрансдукция, нейродегенерация, нейротоксичность, нейропротекция, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция.

**Для цитирования:** Быков Ю.В., Беккер Р.А. Обзор эффективности и безопасности применения мемантина в клинической практике: фокус на нейродегенеративных заболеваниях. 2021; 2: 17–28.

## A review of the evidence regarding efficacy and safety of memantine in clinical practice: a focus on neurodegenerative diseases

Yu.V. Bykov<sup>1</sup>, R.A. Bekker<sup>2</sup>

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

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

## Summary

The actuality of the problem of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Lewy body dementia, fronto-temporal dementia and others, has been steadily increasing in recent decades. It is mostly due to the global trend towards an increase in life expectancy, leading to the aging of general population (an increase in the proportion of elderly and senile people in it). Other factors also might play a role, such as environmental pollution in many countries of the world (an increase in the incidence of Parkinson's disease is associated, in particular, with the influence of some neurotoxins deriving in our organism from some pesticides, and an increase in the incidence of Alzheimer's disease some specialists link to environmental pollution with aluminium salts).

In such patients, the adequate and timely use of drugs that possibly can not just relieve or reduce some symptoms associated with neurodegeneration, but also slow down or even partially reverse neurodegenerative processes in the CNS, and can exert a true neuroprotective effect is of particular relevance. One of the most proven drugs in this regard is memantine, an uncompetitive antagonist (more precisely, a negative allosteric modulator) of the magnesium site of NMDA glutamatergic receptors. Several of our other articles have already been devoted to this drug.

This article is devoted to a review of the latest (over the past 5 years) data on the efficacy and safety of using memantine in clinical practice, with special emphasis on its use in neurodegenerative diseases.

**Keywords:** memantine, NMDA receptor, glutamatergic neurotransmission, neurodegeneration, neurotoxicity, neuroprotection, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, frontal-temporal dementia, Lewy body dementia, vascular dementia

**For citation:** Yu.V. Bykov, R.A. Bekker. A review of the evidence regarding efficacy and safety of memantine in clinical practice: a focus on neurodegenerative diseases. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 2: 17–28.

## Введение

Как показывает современная статистика заболеваемости, собранная ВОЗ, на сегодняшний день около 50 миллионов человек по всему миру страдают теми или иными нейродегенеративными заболеваниями ЦНС. Экстраполяция сегодняшних тенденций роста заболеваемости позволяет предположить, что к 2050-му году общее количество таких людей в мире может увеличиться до 152 мил-

лионов человек. Эта проблема может стать тяжелым грузом для экономики и общества, особенно в странах с низким или средним уровнем доходов на душу населения. Между тем именно в этих странах проживает около двух третей от общемирового количества пациентов с нейродегенеративными заболеваниями ЦНС [С. Patterson, 2018].

Нейродегенеративные заболевания ЦНС являются большой проблемой не только для самих пациентов и для

членов их семей или работников по уходу за ними, но и для всей медицинской системы, всего общества и экономики всех стран мира. Общемировые затраты на лечение и уход за такими пациентами оцениваются приблизительно в 1 триллион долларов США ежегодно [С. Patterson, 2018].

Как известно, на сегодняшний день основными причинами заболеваемости, инвалидности и преждевременной смертности в популяции, согласно статистике ВОЗ, являются хронические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и др. А наиболее частыми непосредственными причинами преждевременной инвалидизации или преждевременной смертности — являются связанные с наличием хронических ССЗ такие острые сосудистые катастрофы, как острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в виде ишемического или геморрагического инсульта [D. Mitrečić et al, 2020].

Вместе с тем хронические нейродегенеративные заболевания ЦНС, особенно те из них, которые постепенно приводят к развитию деменции, — являются одним из наиболее тяжелых обременений как для членов семьи пациента, так и для систем здравоохранения и социального обеспечения, для экономики и общества в целом [D. Mitrečić et al, 2020].

Термин «деменция» является зонтичным. Он применяется к целому ряду неврологических расстройств (преимущественно из числа нейродегенеративных заболеваний, но не только), для которых характерна способность вызывать прогрессирующее снижение когнитивных функций. В частности, сюда относится деменция при болезни Паркинсона (БП), болезни Хантингтона (БХ), болезни Альцгеймера (БА), деменция с тельцами Леви (ДТЛ), лобно-височная деменция (ЛВД), сосудистая деменция (СД), мультиинфарктная деменция и др. [E. L. Cunningham et al, 2015; T. K. Thakur et al, 2016].

Среди всех упомянутых нейродегенеративных заболеваний наиболее частой причиной деменции является БА. Именно на это заболевание, согласно статистике, приходится от 70% до 80% всех выявленных случаев деменции. При этом БА имеет две формы — спорадическую и семейно-наследственную. Вторая, семейно-наследственная, форма БА часто манифестирует относительно рано и может протекать особенно тяжело, с быстрым прогрессированием когнитивных нарушений (КН) и быстрой инвалидизацией пациента [A. S. Schachter, K. L. Davis, 2000].

Случаи же СД составляют от 5% до 10% от всех выявленных случаев деменции. Заболеваемость СД повышается с возрастом: на каждые 5 лет возраста она удваивается [O. Uwagbai, 2020].

Частота встречаемости ДТЛ, согласно статистике, составляет тоже от 5% до 10% от всех выявленных случаев деменции. Однако эпидемиологические данные, касающиеся распространенности ДТЛ в популяции, могут быть не совсем точными, потому что диагноз ДТЛ часто упускается из виду при жизни пациента. Эта болезнь при жизни пациента может длительное время неверно диагностироваться как БА (при преобладании когнитивных нарушений) или же как БП (при преобладании двигательных нарушений). Нередко правильный диагноз — ДТЛ — ставится таким пациентам лишь посмертно, когда в мозгу обнаруживаются характерные именно для ДТЛ патоморфологические и патогистологические изменения, в частности патогномоничные для ДТЛ включения в нейронах — так называемые «тельца Леви» [J. M. P. Kane et al, 2018].

Что же касается ЛВД, то это заболевание является второй по частоте, после БА, причиной развития деменции у пациентов моложе 65 лет. Не является редкостью развитие ЛВД и у пациентов более пожилого возраста. Среди пациентов старше 65 лет — 25% (то есть ¼) от всех выявленных случаев деменции связаны именно с ЛВД [J. J. Young et al 2018].

Случаи, когда развитие дементного состояния связано с наличием у пациента одновременно двух или нескольких нейродегенеративных заболеваний, или иных заболеваний, способных привести к деменции, обозначаются как случаи «деменции смешанного типа». Среди деменций смешанного типа наиболее часто встречаются случаи коморбидности БА и БП, а также случаи коморбидности одной из них (БА или БП) с СД, и случаи коморбидности какой-либо другой деменции нейродегенеративного типа (ДТЛ, ЛВД) с СД [N. Custodio et al, 2017].

### Теоретическое обоснование для применения мемантина при нейродегенеративных заболеваниях

Как мы уже неоднократно писали в предыдущих наших статьях, посвященных мемантину, с фармакологической точки зрения этот препарат является, прежде всего, бесконкурентным (uncompetitive) антагонистом (точнее, негативным аллостерическим модулятором) магниевого сайта NMDA (N-метил-D-аспаратного) подтипа глутаматергических рецепторов, хотя он имеет и некоторые другие клинически значимые рецепторные свойства [Беккер РА, Быков ЮВ, 2016; 2017].

Между тем достаточно давно известно, что глутамат является основным и наиболее распространенным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС. Также хорошо известно, что адекватная глутаматергическая нейротрансдукция критически важна для реализации таких ключевых для функционирования ЦНС процессов, как долговременная потенциация (*long-term potentiation* — LTP) или, напротив, долговременное угнетение (*long-term depression* — LTD), синаптическая пластичность и синаптогенез или, напротив, элиминация ненужных и избыточных синапсов. Известно и то, что наиболее важную роль в регуляции этих процессов играют именно те подвиды глутаматергической нейротрансдукции, которые опосредуются через ионотропные NMDA и AMPA ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионово́й кислоты) подтипы глутаматергических рецепторов [B. Kuns et al, 2020].

В свою очередь, вышеупомянутые процессы долговременной потенциации и долговременного угнетения, синаптогенеза и синаптической пластичности или, напротив, элиминации избыточных глутаматергических синапсов — играют важнейшую роль в регуляции таких процессов, как обучение, запоминание и воспроизведение нужной информации или, напротив, забывание ненужной информации [B. Kuns et al, 2020].

Глутаматергический рецептор подтипа NMDA представляет собой вольтаж-зависимый (или, другими словами, потенциал-зависимый) катионный канал в мембране нервной клетки. В своем открытом, или активированном, состоянии этот ионный канал способен пропускать в одну сторону (из внешней среды — внутрь клетки) некоторые одновалентные и двухвалентные катионы. Этот ионный канал отдает селективное предпочтение катионам кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), но может пропускать также катионы натрия ( $\text{Na}^+$ ). Однако в физиологических условиях большую часть времени NMDA рецептор находится в «заблокированном» состоянии. В этом состоянии сама возможность открытия встроенного в NMDA рецептор ионного канала, даже при

выполнении двух других обязательных условий для активации этого рецептора — при одновременном связывании глутамата с «основным» (глутаматным) сайтом NMDA рецептора, а глицина — с его глициновым сайтом, — заблокирована катионом магния ( $Mg^{2+}$ ), который связывается со специальным так называемым «магниевым сайтом» NMDA рецептора. Таким образом, катион  $Mg^{2+}$  в нормальных физиологических условиях является негативным аллостерическим модулятором (или, де-факто, даже блоком) активности NMDA рецептора [P. Xia et al, 2010; B. Kuns et al, 2020].

Уменьшение по абсолютной величине имеющегося в норме отрицательного потенциала клеточной мембраны (ее деполяризация) при возбуждении нервной клетки (например, через воздействие на какие-то другие клеточные рецепторы) приводит к высвобождению ионов магния из связи с этим аллостерическим сайтом на NMDA рецепторе. Это открывает возможность для активации NMDA рецептора при одновременном воздействии на него глутамата и глицина, и, соответственно, для открытия встроенного в NMDA рецептор ионного канала. А это, в свою очередь, вызывает входящий приток ионов  $Ca^{2+}$  и, в меньшей степени, ионов  $Na^+$  внутрь клетки, и усиление деполяризации мембраны (дальнейшее уменьшение по модулю ее отрицательного потенциала), то есть — дальнейшее усиление возбуждения уже возбужденной нервной клетки [P. Xia et al, 2010; B. Kuns et al, 2020].

В нормальных физиологических условиях такое усиление, или потенцирование возбуждения изначально уже возбужденной нервной клетки с помощью опосредованной NMDA рецепторами глутаматергической нейротрансдукции — ограничивается «сверху» другими механизмами. Это не позволяет развиться эксайтотоксичности (чрезмерному возбуждению нервной клетки из-за самораскручивающейся спирали положительной обратной связи). Само же существование этого механизма положительной обратной связи по NMDA рецепторам — как раз и играет важную роль в процессах долговременной потенциации, синаптогенеза и синаптической пластичности [P. Xia et al, 2010; B. Kuns et al, 2020].

Однако при некоторых патологических состояниях (например, возникающих из-за дефицита в ЦНС ионов  $Mg^{2+}$ , являющихся негативными аллостерическими модуляторами NMDA рецепторов, или из-за образования в ЦНС избытка некоторых других двухвалентных катионов, которые могут являться, напротив, позитивными аллостерическими модуляторами этих рецепторов, таких как  $Fe^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ , или из-за избыточного высвобождения глутамата во внеклеточную среду и нарушения его катаболизма или его обратного захвата, или из-за повышенного содержания во внеклеточной среде ионов  $Ca^{2+}$  и нарушения его внутриклеточного гомеостаза) — этот механизм приводит к чрезмерной активации NMDA рецепторов и, как следствие, к избыточному входящему току ионов  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$  из внешней среды внутрь перевозбужденных нервных клеток [P. Xia et al, 2010; S. M. Stahl, 2013; K. J. Barnham, A. I. Bush, 2014; M. A. Santos et al, 2016; B. Kuns et al, 2020].

В свою очередь, гиперактивация NMDA рецепторов и избыточный входящий ток ионов  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$  в нейронах и клетках нейроглии запускает несколько других патофизиологических механизмов, таких как эксайтотоксичность, связанные с ней окислительный и нитрозативный стресс и свободнорадикальное повреждение нейронов и клеток нейроглии, воспалительная активация нейроглии, гиперсекреция воспалительных цитокинов (нейровоспа-

ление), переключение катаболизма L-триптофана на кинурениновый путь с накоплением токсичных метаболитов кинуреновой кислоты, патологическая агрегация важных нейронных белков, таких как  $\beta$ -амилоид, и, в конечном итоге, апоптотическая гибель нервных клеток и клеток нейроглии [M. A. Rogawski, G. L. Wenk, 2003; S. A. Lipton, 2008; T. Nakamura, S. A. Lipton, 2010; S. Tu et al, 2014; E. J. Kodis et al, 2018; B. Kuns et al, 2020].

Этот опосредованный гиперактивацией NMDA рецепторов каскад патофизиологических событий, как ныне установлено, является своего рода «универсальной патологической гиперергической реакцией ЦНС на различные неблагоприятные воздействия». Он является одним из звеньев патогенеза, общих для целого ряда совершенно разных психических и неврологических расстройств, в том числе — для являющихся основной темой нашей сегодняшней статьи нейродегенеративных заболеваний (включая разнообразные деменции), последствий черепно-мозговых травм (ЧМТ) и др., а также для аффективных и тревожных расстройств, шизофрении и др. [P. Xia et al, 2010; Беккер РА, Быков ЮВ, 2016; 2017; B. Kuns et al, 2020].

Установление этого факта логически подводит нас к мысли о целесообразности использования для лечения всех этих расстройств антагонистов NMDA рецепторов. Однако попытки «лобового» использования при этих расстройствах таких «грубых» и неселективных антагонистов так называемого «дизоцилпинового сайта» NMDA рецепторов, как, например, кетамин или декстрометорфан, наталкиваются на тот факт, что нормальная, физиологическая степень активации NMDA рецепторов критически необходима для нормального функционирования ЦНС, и, в частности, для нормального протекания процессов обучения, запоминания и воспроизведения информации. Поэтому такого рода препараты, как правило, имеют выраженные когнитивные и психические побочные эффекты (ПЭ), вплоть до галлюциногенных или диссоциативных свойств [S. M. Stahl, 2013].

В противоположность таким препаратам, как вышеупомянутые кетамин и декстрометорфан, герой нашего сегодняшнего обзора — мемантин — связывается не с дизоцилпиновым, а с магниевым сайтом NMDA рецептора, причем исключительно с его «открытой», или активной конфигурацией. Кроме того, мемантин связывается с NMDA рецепторами с довольно низким аффинитетом, и связывание это является кратковременным и обратимым (он быстро и легко высвобождается из связи с NMDA рецептором). Благодаря такой своеобразной кинетике взаимодействия с NMDA рецепторами, мемантин, в отличие от, например, кетамина или декстрометорфана, предотвращает чрезмерную активацию NMDA рецепторов, но не препятствует проявлению их нормальной, физиологической активности [H. S. Chen, S. A. Lipton, 2006; S. A. Lipton, 2007; S. M. Stahl, 2013; H. Takahashi et al, 2015].

Мемантин предпочтительно связывается с NMDA рецепторами именно в тех областях мозга, где имеет место быть чрезмерное по количеству и/или чрезмерно длительное высвобождение глутамата, и/или недостаточное содержание ионов  $Mg^{2+}$  (синтетическим «аналогом» или своего рода «заменителем» которых он и является), и/или избыточное содержание ионов  $Ca^{2+}$  и некоторых других двухвалентных катионов во внеклеточной среде — то есть как раз в тех областях мозга, где происходит активное повреждение и гибель нейронов с высвобождением этих веществ. Кроме того, мемантин преимущественно воздействует на внесинаптические, тонически активируемые NMDA рецепторы, не препятствуя при этом фазной акти-

вазии внутрисинаптических NMDA рецепторов и, тем самым, реализации процессов долговременной потенциации, синаптогенеза и синаптической пластичности [H. S. Chen, S. A. Lipton, 2006; S. A. Lipton, 2007; S. M. Stahl, 2013; H. Takahashi et al, 2015].

Этот специфический профиль взаимодействия мемантина с NMDA рецепторами обеспечивает, с одной стороны, эффективное противодействие опосредованной гиперактивностью NMDA рецепторов эксайтотоксичности (которая играет важную роль в патогенезе БА, БП и других нейродегенеративных заболеваний, а также целого ряда психических расстройств), а с другой — его хорошую переносимость в клинической практике, малое количество ПЭ и, в частности, отсутствие у него свойственных «грубым» и неселективным NMDA антагонистам типа кетамина или декстрометорфана психических и когнитивных ПЭ [R. Sacabelos et al, 1999; M. A. Rogawski, G. L. Wenk, 2003; S. A. Lipton, 2006; K. H. Wong et al, 2019].

Кроме того, мемантин также является селективным и обратимым антагонистом  $\alpha 7$  подтипа никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Н-холинорецепторов, или, в англоязычной литературе, nAChR — nicotinic acetylcholinergic receptor). Этот подтип Н-холинорецепторов также представляет собой ионные каналы, которые в активированном состоянии становятся проницаемыми для входящего тока ионов  $Ca^{2+}$  в клетку. Они играют важную роль в регуляции когнитивных функций, внимания и памяти, настроения и др. [P. D. Maskell et al, 2003; M. Talantova et al, 2013; S. M. Stahl, 2013].

Важно, что фрагмент амилоида  $A\beta 1-42$ , который избыточно накапливается в мозговой ткани при БА, обладает способностью активировать этот подтип Н-холинорецепторов на мембранах астроцитов. Это приводит к активации входящего тока ионов  $Ca^{2+}$  в астроцит и к его возбуждению. Это, в свою очередь, приводит к усилению высвобождения глутамата из активированных астроцитов. Избыточное высвобождение глутамата во внеклеточную среду стимулирует продукцию нейронами одной из изоформ синтазы оксида азота (II), так называемой «нейрональной синтазы оксида азота (II)» (nNOS). Это, в свою очередь, приводит к избыточной генерации нейронами оксида азота (II) и, как следствие, к усилению оксидативного и нитрозативного стресса и свободнорадикального повреждения нейронов и клеток нейроглии, поскольку оксид азота (II) является высокоактивным свободным радикалом, сильным окислителем и нитрозилирующим агентом [P. D. Maskell et al, 2003; M. Talantova et al, 2013; S. M. Stahl, 2013].

Таким образом, мемантин, блокируя  $\alpha 7$  подтип Н-холинорецепторов астроцитов, косвенным механизмом уменьшает высвобождение глутамата из астроцитов и весь последующий каскад патофизиологических событий, включая чрезмерную активацию нейрональной NO-синтазы, избыточное образование оксида азота (II) и связанное с ним усиление оксидативного и нитрозативного стресса и свободнорадикального повреждения нейронов и глиальных клеток [P. D. Maskell et al, 2003; M. Talantova et al, 2013; S. M. Stahl, 2013].

Мемантин имеет и некоторые другие клинически важные рецепторные свойства. В частности, он является селективным антагонистом серотонинергических рецепторов 3-го подтипа ( $5-HT_3$ ). Благодаря этому рецепторному свойству, он, подобно таким препаратам с  $5-HT_3$  антагонистической активностью и достоверно установленными прокогнитивными свойствами, как вортиоксетин, обладает способностью косвенным механизмом повышать уровень дофамина, норадреналина, гистамина и ацетилхоли-

на в префронтальной коре. Это свойство мемантина, как предполагается, тоже вносит вклад в его общую прокогнитивную и антидепрессивную активность [M. A. Rogawski, G. L. Wenk, 2003; S. M. Stahl, 2013].

Кроме того, мемантин, подобно уже упоминавшимся ранее кетамину и декстрометорфану, также является слабым агонистом сигма-1 рецепторов ( $S1R$ ) и слабым ингибитором обратного захвата (ОЗ) всех трех моноаминов — серотонина, норадреналина и дофамина. Эти его рецепторные свойства тоже могут вносить вклад в его общую прокогнитивную, антидепрессивную и анксиолитическую активность. Агонизм мемантина к  $S1R$  может также способствовать нейропротекции, так как  $S1R$  является важным защитным белком-шапероном нервных клеток, а его активация запускает целый каскад событий, препятствующий апоптозу и улучшающих выживаемость нейронов в неблагоприятных условиях [S. M. Stahl, 2013; Беккер ПА, Быков ЮВ, 2016; 2017].

Кроме описываемых выше рецепторных свойств, мемантин не обладает клинически значимой активностью в отношении каких бы то ни было других рецепторов в ЦНС. В частности, он не связывается с рецепторами ГАМК, бензодиазепиновыми, дофаминергическими, адренергическими, гистаминовыми, серотониновыми (кроме  $5-HT_3$  подтипа), мускариновыми холинергическими, глициновыми рецепторами. Он также не связывается с какими-либо ионными каналами клеток, включая потенциалзависимые натриевые, калиевые или кальциевые каналы. Высокая рецепторная специфичность мемантина, отсутствие у него клинически значимого связывания с «посторонними» для реализации его прокогнитивного действия типами рецепторов обуславливает отсутствие у него off-target рецепторных эффектов, низкий уровень ПЭ и хорошую его переносимость в клинической практике [M. A. Rogawski, G. L. Wenk, 2003; S. M. Stahl, 2013].

Механизм действия мемантина при дементных состояниях отличается от механизма действия также применяемых для их лечения ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), таких как донепезил, ривастигмин, галантамин. Важную роль в механизме действия мемантина при дементных состояниях и в целом при нейродегенеративных заболеваниях играет его нейропротективная активность, то есть его способность тормозить или предотвращать апоптоз нервных клеток и прогрессирование нейродегенеративных изменений вследствие NMDA-опосредованной эксайтотоксичности, оксидативного и нитрозативного стресса, свободнорадикального повреждения клеток и нейровоспаления [C. G. Parsons et al, 2013; S. M. Stahl, 2013; V. Kuns et al, 2020].

Вместе с тем механизмы действия мемантина и ИАХЭ при дементных состояниях являются взаимодополняющими, поскольку все больше данных указывает на тесную взаимосвязь и взаимодействие между глутаматергической и холинергической системами мозга. Обе эти нейромедиаторные системы критически важны для когнитивного функционирования. Нарушения в любой из них оказывают сильное негативное влияние на когнитивные функции. Это дает теоретические основания для комбинирования мемантина с ИАХЭ при лечении дементных состояний, в тех случаях, когда такое комбинирование показано и хорошо переносится [C. G. Parsons et al, 2013; S. M. Stahl, 2013; V. Kuns et al, 2020].

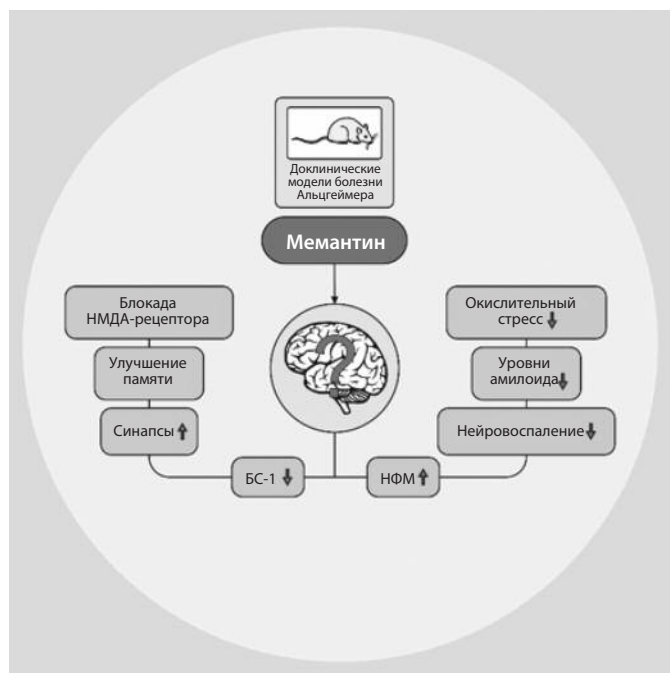
В экспериментальных моделях БА на животных мемантин оказался способен не только тормозить нарастание нейродегенеративных изменений и оказывать нейропротективное действие за счет своего основного рецепторно-

го механизма — уменьшения избыточной активации NMDA рецепторов, но и оказывать прямое противовоспалительное, антиоксидантное и антисвободнорадикальное действие, тормозить высвобождение воспалительных цитокинов и воспалительную активацию нейроглии, уменьшать оксидативный и нитрозативный стресс и свободно-радикальное повреждение нейронов и клеток нейроглии [J. Folch et al, 2018].

Кроме того, было показано также, что применение мемантина в экспериментальных моделях БА на животных приводит к развитию у них потенциально клинически значимого уровня блокады фермента BACE-1 (*Beta-amyloid cleavage enzyme-1*; ниже на рис. 1 обозначен как BC-1) — одного из ключевых ферментов в каскаде амилоидогенеза, который патологически гиперактивен при БА. Таким образом, мемантин может непосредственно тормозить избыточное накопление  $\beta$ -амилоида, образование амилоидных бляшек и фибрилл и прогрессирование БА [J. Folch et al, 2018].

Применение мемантина в экспериментальных моделях БА ассоциировалось также с повышением уровней различных нейротрофических факторов мозга (ниже на рис. 1 обозначены как НФМ), прежде всего — основного из них, так называемого мозгового нейротрофического фактора (*Brain-Derived Neurotrophic Factor — BDNF*) в плазме крови и в мозговой ткани животных, с активацией нейрогенеза и синаптогенеза, улучшением процессов синаптической пластичности. Все это, вместе взятое, транслировалось в улучшение когнитивных функций, памяти и обучаемости экспериментальных животных [J. Folch et al, 2018].

**Рисунок № 1.** В экспериментальных моделях БА на животных было показано, что мемантин способен тормозить прогрессирование БА и улучшать когнитивное функционирование, память и обучаемость животных не только за счет своего основного рецепторного механизма (предотвращения избыточной активации NMDA рецепторов и связанной с этим эксайтотоксичности), но также за счет своего прямого противовоспалительного, антиоксидантного и антисвободнорадикального действия, и за счет непосредственного угнетения одного из важнейших звеньев амилоидного каскада — фермента BACE-1 (на рисунке обозначен как BC-1). Кроме того, мемантин также повышает секрецию ряда нейротрофических факторов мозга (НФМ), прежде всего — основного из них, мозгового нейротрофического фактора (*Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF*) (по J. Folch с соавт, 2018).



## Новейшие доказательные данные об эффективности и безопасности мемантина при различных нейродегенеративных заболеваниях

### Болезнь Альцгеймера

До настоящего времени мемантин, наряду с тремя уже упоминавшимися ИАХЭ (донепезилом, ривастигином и галантамином), является одним из всего четырех препаратов, официально одобренных американским Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств (*US Food and Drug Administration — US FDA*) именно для лечения БА [S. M. Stahl, 2013].

В ЕС мемантин впервые получил одобрение Европейского агентства по оценке медицинских продуктов (*European Medical Evaluation Agency — EMEA*) для лечения БА в феврале 2002 года, но только при умеренной степени выраженности БА. При легкой степени выраженности БА, и тем более при состоянии «легких когнитивных нарушений» (*mild cognitive impairment — MCI*), не дающих пока оснований для диагноза соответствующей формы деменции (БА), применение мемантина на тот момент считалось преждевременным и не показанным. На тот момент считалось, что потенциальный риск применения мемантина и связанных с этим ПЭ может превышать потенциальную пользу от его применения у пациентов с легкой формой БА или с субклинической степенью КН (т.е. с состоянием MCI). В то же время применение мемантина у пациентов с тяжелой степенью БА на тот момент также считалось не показанным, поскольку на тот момент, с точки зрения EMEA, отсутствовали убедительные доказательства его эффективности при тяжелых степенях БА [EMEA, 2004].

Четырьмя годами спустя, уже в 2006 году, после получения новых данных двойных слепых рандомизированных клинических испытаний (РКИ), убедительно показавших эффективность мемантина во всем диапазоне степеней тяжести БА, EMEA официально расширило показания к применению мемантина при БА, разрешив его применение как при легких, так и при среднетяжелых (умеренно выраженных) и тяжелых степенях БА [EMEA, 2006].

Основанием для принятия обоими авторитетными контролирующими органами (FDA и EMEA) подобного решения по мемантину стало то, что в клинических испытаниях III фазы, посвященных изучению его эффективности и безопасности при лечении БА, было показано, что мемантин оказывает положительное влияние на повседневную активность, когнитивное функционирование и общее качество жизни пациентов с БА, а также на общее клиническое впечатление от них (измеренное по шкале GCI — *Global Clinical Impression*), как при легкой и умеренной степенях выраженности БА, так и при тяжелой ее степени. Эффективность и безопасность мемантина при лечении БА во всем диапазоне степеней ее тяжести была продемонстрирована как при его использовании в монотерапии, так и в комбинации с ИАХЭ центрального действия донепезилом [B. Reisberg et al, 2003; P. N. Tariot et al, 2004].

Опубликованный в 2005 году систематический обзор и метаанализ РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности мемантина при лечении БА, показал, что лечение мемантином пациентов с БА легкой, умеренной и тяжелой степеней ассоциируется с положительным фармакоэкономическим эффектом (со снижением общих затрат на их лечение, социальную поддержку и уход за ними), с более длительным сохранением трудоспособности работающих пациентов с легкой степенью БА или с субклиническими КН (с состоянием MCI), с более длитель-

ным сроком до вынужденного помещения пациентов в интернат для психохроников или в дом престарелых, а также с улучшением общего качества жизни пациентов и с увеличением ожидаемой продолжительности их жизни (включая поправку на качество жизни) [L. Jonsson, 2005].

В 2007 году был опубликован метаанализ, в котором было показано, что лечение мемантином ассоциируется со значительным улучшением повседневного бытового функционирования (*daily functioning*), общего качества жизни, различных субдоменов когнитивных функций (памяти, обучаемости, концентрации внимания, исполнительных функций), а также способности к самообслуживанию, по сравнению с применением плацебо, как у пациентов с легкой и умеренной, так и с тяжелой степенью БА [R. S. Doody et al, 2007].

В 2008 году был опубликован еще один метаанализ, в котором было показано, что мемантин может быть полезен при лечении агрессивности и психомоторного возбуждения на фоне деменции, связанной с БА. По данным авторов этого метаанализа, разница между мемантином и плацебо в отношении уровня агрессивности и возбуждения становится очевидной уже через 12 недель лечения. Вместе с тем более поздний метаанализ от 2009 года пришел к выводу, что положительное влияние мемантина на уровень агрессивности и возбуждения при БА может развиваться более медленно. Разница между мемантином и плацебо по влиянию на эти параметры, по данным авторов второго метаанализа (от 2009 года), становится статистически значимой только после 6 месяцев лечения [G. K. Wilcock et al, 2008; G. T. Grossberg et al, 2009].

В июне 2008 года ЕМЕА выдало лицензию на новый режим дозирования мемантина при лечении БА — 20 мг один раз в сутки (наряду с лицензированным ранее режимом его применения — 10 мг утром и в обед). Это важно в свете того, что пациенты с БА страдают забывчивостью, в том числе и в приеме лекарств. Однократный в сутки прием мемантина для многих из них удобнее и обеспечивает более высокую их приверженность лечению [ЕМЕА, 2008].

В одном исследовании от 2009 года было показано, что у пациентов с тяжелыми формами БА применение мемантина может способствовать уменьшению выраженности некоторых психических и поведенческих симптомов деменции (ППСД), особенно — проявлений агрессивности, раздражительности, психомоторного возбуждения. Это привело к увеличению срока до вынужденной институционализации таких пациентов в учреждения долгосрочного ухода (интернаты для психохроников или дома престарелых). Вместе с тем положительное влияние мемантина на проявления ППСД у пациентов с более легкими формами БА в этом исследовании оказалось менее выраженным, и не достигло порога статистической значимости [S. J. Thomas, G. T. Grossberg, 2009].

В США сравнительно недавно была лицензирована FDA новая форма выпуска мемантина — в виде таблеток с длительным контролируемым высвобождением по 28 мг. Эти таблетки не только позволяют однократный их прием в сутки, но и обеспечивают более стабильный уровень мемантина в плазме крови в течение суток, чем ранее одобренная FDA «обычная» (с немедленным высвобождением) форма выпуска мемантина в таблетках [MM Koola, AK Parsaik, 2018].

Как уже упоминалось нами ранее, механизмы действия мемантина и одобренных наряду с ним для лечения БА центрально действующих ИАХЭ (донепезила, ривастигина и галантамина) различаются, но являются взаимно дополняющими. Поэтому мемантин можно (а иногда и

нужно) при лечении БА комбинировать с одним из этих трех ИАХЭ [J. Folch et al, 2018; A. Atri, 2019].

Комбинация мемантина с одним из вышеупомянутых трех ИАХЭ обычно приводит к суммации или взаимному потенцированию их прокогнитивного действия, и обычно не приводит к сколько-нибудь существенному увеличению риска развития ПЭ, по сравнению с монотерапией только мемантином или только ИАХЭ. Поэтому такая комбинация способна принести дополнительную пользу многим пациентам с БА [R. Howard et al, 2015; N. Kishita et al, 2019].

Так, в 2012 году в двойном слепом сравнительном РКИ было показано, что одновременное применение мемантина с ИАХЭ галантамином дает значительное преимущество в отношении улучшения когнитивного функционирования пациентов с БА, измеренного по шкале *Montreal Cognitive Impairment* (МСИ), по сравнению с монотерапией любым из них [O. Peters et al, 2012].

В нескольких публикациях, вышедших в мировой научной прессе в период 2013–2015 годов, констатировалось, что обнадеживающие результаты исследований эффективности и безопасности применения мемантина для купирования или уменьшения психомоторного возбуждения и агрессивности у пациентов с БА могут позволить снизить частоту назначения и используемые дозы антипсихотиков (АП), а в некоторых случаях даже полностью избежать использования АП для этих целей у данной категории пациентов (по крайней мере, у той части их, которая положительно реагирует на применение мемантина) [N. Suzuki et al, 2013; E. Cumbo, L. D. Lorigi, 2014; N. Zhang et al, 2015].

А это, в свою очередь, может позволить снизить вероятность возникновения, или даже полностью избежать возникновения таких особо нежелательных и опасных у пожилых дементных пациентов ПЭ от применения АП, как экстрапирамидный синдром (ЭПС), сердечно-сосудистые и метаболические ПЭ, и уменьшить или полностью избежать риска неблагоприятного влияния АП на ожидаемую продолжительность жизни этих пациентов (риска преждевременной смертности, связанной с применением АП) [N. Suzuki et al, 2013; E. Cumbo, L. D. Lorigi, 2014; N. Zhang et al, 2015].

В период 2014–2015 годов были опубликованы два новых метаанализа, в которых была продемонстрирована эффективность и безопасность применения мемантина как при легкой и умеренной, так и при тяжелой степени БА, а также значительное улучшение когнитивного функционирования пациентов с этой болезнью под влиянием лечения мемантином [C. C. Tan et al, 2014; S. Matsunaga et al, 2015].

В 2019-м году было проведено еще одно двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, посвященное изучению эффективности и безопасности применения монотерапии мемантином при лечении БА легкой, умеренной и тяжелой степеней. Результаты этого РКИ продемонстрировали, что монотерапия мемантином обеспечивает как краткосрочное, так и долгосрочное положительное влияние на целый ряд изучавшихся параметров, таких как повседневная бытовая активность пациентов, их когнитивное функционирование (память, обучаемость, концентрация внимания, исполнительные функции), общее качество их жизни, а также уменьшает выраженность психических и поведенческих симптомов деменции (включая психомоторное возбуждение и агрессивность) и способствует уменьшению выраженности сопутствующей депрессии и тревоги [A. C. Tricco et al, 2019].

В том же 2019-м году был опубликован еще один большой метаанализ, посвященный изучению сравнительной эффективности и безопасности мемантина и ИАХЭ в качестве средств лечения КН, развивающихся при таких нейродегенеративных заболеваниях, как БП, БА или ДТЛ. В этот метаанализ вошли 15 РКИ. По данным авторов этого метаанализа, мемантин оказывал в среднем более выраженное, чем ИАХЭ, краткосрочное (в масштабах месяцев или первых лет болезни) положительное влияние на концентрацию внимания, скорость психомоторных реакций и обработки информации, а также на исполнительные функции у этих пациентов. Вместе с тем авторы этого метаанализа также пришли к выводу о том, что ни мемантин, ни ИАХЭ, по-видимому, не способны сколько-нибудь существенно предотвратить или затормозить дальнейшее снижение когнитивных функций при длительном, многолетнем наблюдении [Y. H. Meng et al, 2019].

В 2020-м году было опубликовано одно из крупнейших на сегодняшний день натуралистических исследований эффективности применения мемантина и ИАХЭ для симптоматического лечения деменций (прежде всего БА) в реальной повседневной клинической практике. Авторы этого исследования показали, что у 68% пациентов с дементными состояниями различного генеза (и прежде всего при БА, как одной из наиболее распространенных форм деменции) применение мемантина и/или ИАХЭ приводит к значительному улучшению когнитивного функционирования или, по крайней мере, к его стабилизации (то есть к предотвращению или замедлению дальнейшего прогрессирования КН) на срок не менее 2-5 месяцев, а порой и на значительно больший срок [N. Vaci et al, 2020].

Еще одно исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности применения мемантина для лечения БА, осложнившегося коморбидной депрессией, тоже относится к 2020-му году. По своему дизайну это исследование представляет собой 6-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное РКИ. В нем сопоставлялась эффективность и безопасность комбинации эсциталопрама с мемантином, и комбинации эсциталопрама с плацебо, при лечении пожилых пациентов с БА и коморбидной депрессией позднего возраста [H. Lavretsky et al, 2020].

Использованные в этом РКИ дозировки эсциталопрама составляли в среднем 11,1 мг/сут, а дозировки мемантина — в среднем 19,3 мг/сут. Авторами было показано, что комбинация эсциталопрама и мемантина была значительно эффективнее, чем комбинация эсциталопрама и плацебо, в лечении депрессий позднего возраста, коморбидных с БА. Преимущество такой комбинации было выявлено не только в отношении влияния на депрессивную и тревожную симптоматику, но и в отношении влияния на когнитивные функции пациентов. Более того, статистически достоверное преимущество во влиянии комбинации эсциталопрама и мемантина перед комбинацией эсциталопрама и плацебо на когнитивные функции пациентов сохранялось и через 12 месяцев от начала исследования, то есть уже после завершения курса лечения этими комбинациями. Это можно объяснить долгосрочным нейропротективным эффектом мемантина [H. Lavretsky et al, 2020].

Большой интерес к исследованию эффективности и безопасности мемантина при лечении БА проявляют также российские исследователи. Так, в 2008 году И. В. Колыхалов провел исследование эффективности и безопасности применения мемантина в лечении психических и поведенческих симптомов деменции (ППСД) при легкой степени БА. В этом исследовании участвовали 38 пациентов с лег-

кими степенями БА. Автор приводит подробные клинические описания своих пациентов, а также статистические данные о частоте возникновения ППСД при разных степенях БА. Кроме того, он подчеркивает, что выраженные ППСД, включая психотическую (параноидную) симптоматику типа «бреда малого масштаба», бреда преследования или ущерба, а также нарушения сна и циркадианных ритмов (вплоть до их полного извращения — дневная сонливость и ночная бессонница), агрессивность, повышенную раздражительность, тревожность, нервозность, неясное чувство тревоги, беспокойства, страха, плаксивость или сниженное настроение, могут наблюдаться уже при легких степенях БА, со сравнительно небольшой выраженностью КН [И. В. Колыхалов, 2008].

Автором цитируемого исследования было показано, что лечение мемантином пациентов с легкой степенью БА и с наличием явных ППСД приводит к статистически достоверному уменьшению выраженности у них проявлений ППСД, в частности таких, как нарушения сна и циркадианных ритмов, плаксивость, сниженное настроение, тревожность, страхи, беспокойство, а также к улучшению их когнитивного функционирования [И. В. Колыхалов, 2008].

Автор вышеупомянутого исследования также показал, что лечение мемантином другой группы из 25 пациентов с тяжелыми степенями БА тоже приводит к значительной редукции ассоциированных с БА психических и поведенческих нарушений, прежде всего — агрессивности, раздражительности, апатии, психомоторного возбуждения, извращения циркадианных ритмов. Это привело к уменьшению уровня субъективного дистресса, испытываемого лицами, осуществляющими уход за этими пациентами [И. В. Колыхалов, 2008].

В 2010-м году О. Левин с соавторами показали, что применение мемантина в монотерапии при БА на их выборке в 40% случаев приводило к клиническому улучшению, которое было расценено авторами этого исследования как «значительное» или «очень значительное». Еще у 35% пролеченных таким образом пациентов с БА авторы констатировали «умеренное, но тем не менее клинически значимое улучшение» показателей когнитивного функционирования, повседневной бытовой активности, способности к самообслуживанию, симптомов ППСД [O. Levin et al, 2010].

#### *Деменция с тельцами Леви*

Клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения мемантина при ДТЛ, в мировой научной литературе в целом находится меньше, чем исследований, посвященных изучению этого же препарата при БА (основном его показании к применению, и пока что единственном официально зарегистрированном FDA и EMEA), но больше, чем при ЛВД.

Так, еще в 2009-м году Д. Аарсланд с соавторами провели первое в истории двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, посвященное изучению эффективности и безопасности применения мемантина при двух разных по своему патогенезу нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся одновременно как деменцией (или выраженными КН), так и экстрапирамидными нарушениями (паркинсонизмом, акатизией) — при БП и при ДТЛ. Общее количество пациентов с ДТЛ или БП, принявших участие в этом РКИ, составило 72 человека. Применявшаяся в этом исследовании доза мемантина была фиксированной — 20 мг/сут [D. Aarsland et al, 2009].

Авторам этого РКИ удалось показать, что применение мемантина в их выборке пациентов привело к статистиче-

ски достоверному улучшению показателей шкалы общего клинического впечатления (*Clinical Global Impression — CGI*) через 24 недели, по сравнению с применением плацебо, как у пациентов с БП, так и у пациентов с ДТЛ. При этом значительное улучшение наблюдалось как в отношении когнитивного функционирования, так и в отношении двигательных функций, нормализации поведения, уменьшения сопутствующей депрессии, улучшения способности пациентов к самообслуживанию [D. Aarsland et al, 2009].

В 2010-м году другая группа авторов, руководимая М. Emre, решила попытаться воспроизвести либо опровергнуть результаты, полученные ранее группой Д. Аарсланда. С этой целью они провели более крупное (199 участников), также 24-недельное, двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ по изучению эффективности и безопасности применения мемантина в лечении пациентов с БП или ДТЛ. Как и в исследовании Д. Аарсланда с соавторами, эта группа авторов использовала фиксированную дозу мемантина — 20 мг/сут [M. Emre et al, 2010].

Результаты этого РКИ несколько отличаются от результатов, полученных чуть ранее, в 2009-м году, группой Д. Аарсланда при изучении того же вопроса. А именно, эти авторы показали, что, по крайней мере на выборке из их исследования, применение мемантина приводит к значительному улучшению показателей шкалы общего клинического впечатления (CGI), по сравнению с применением плацебо, только у пациентов с ДТЛ, но не у пациентов с БП и деменцией, вызванной наличием БП [M. Emre et al, 2010].

Кроме того, М. Emre с соавторами показали также, что у пациентов с ДТЛ, получавших мемантин, наблюдалось выраженное уменьшение проявлений ППСД, по сравнению с пациентами с этой болезнью, которые получали плацебо (-4,3 балла против +1,7 балла по шкале NPI-12;  $p=0,041$ ). В то же время они не обнаружили каких-либо существенных улучшений психического статуса или поведения у пациентов с БП и деменцией, вызванной наличием БП, получавших мемантин, по сравнению с такими же пациентами получавшими плацебо [M. Emre et al, 2010].

Между тем, в исследовании Д. Аарсланда с соавторами, как мы уже упоминали выше, констатировалась эффективность мемантина при обоих типах дементирующих нейродегенеративных заболеваний — как при ДТЛ, так и при БП [D. Aarsland et al, 2009].

Такое расхождение в полученных этими двумя исследовательскими группами результатах может объясняться какими-то особенностями выборки пациентов в обоих этих РКИ (например, тем, что в исследовании М. Emre с соавторами могли попасть в среднем более тяжелые пациенты с БП, и поэтому они не отметили особенного эффекта от применения мемантина при БП, но отметили его при ДТЛ) [M. Emre et al, 2010].

Значительное внимание уделяли исследованию эффективности и безопасности применения мемантина при лечении ДТЛ также и российские исследователи. Так, в 2018-м году Е. В. Васенина с соавторами провели обследование 38 пациентов с клинически диагностированной ДТЛ. В течение последующих 6 месяцев все эти пациенты получали монотерапию ИАХЭ центрального действия — галантамином в дозе 16 мг/сут. Девятнадцать из этих 38 пациентов, у которых монотерапия галантамином в дозе 16 мг/сут на протяжении 6 месяцев не привела к достаточному улучшению клинического состояния, к терапии был добавлен мемантин в дозе 10-20 мг/сут (в зависимости от индивидуальной переносимости) [Е. В. Васенина с соавт, 2018].

Авторы этого исследования показали, что на фоне применения комбинации галантамина 16 мг/сут и мемантина 10-20 мг/сут отмечается более значительное улучшение концентрации внимания, памяти, речевых функций, а также поведения пациентов с ДТЛ, частично резистентных к монотерапии галантамином, по сравнению с предшествующим периодом монотерапии галантамином [Е. В. Васенина с соавт, 2018].

Годом позже, уже в 2019-м году, О. С. Левин с соавторами опубликовали результаты проведенного ими открытого контролируемого исследования эффективности и безопасности применения мемантина в лечении пациентов с клинически диагностированной ДТЛ. Это исследование проводилось на протяжении 16 недель. В нем приняли участие в общей сложности 23 пациента с ДТЛ. Все они были разделены на две группы. При этом 14 пациентов составили группу активного лечения. Всем им был назначен мемантин в фиксированной дозе 20 мг/сут. Еще 9 пациентов составили контрольную группу, которая получала плацебо [О. С. Левин с соавт, 2019].

Авторы этого исследования продемонстрировали, что применение мемантина при ДТЛ оказывает выраженное положительное влияние на общее психическое состояние и неврологический (двигательный) статус пациентов с ДТЛ, на их способность к самообслуживанию и на их повседневную активность, а также на их когнитивное функционирование, по сравнению с применением плацебо [О. С. Левин с соавт, 2019].

Кроме того, этими авторами отмечена также своеобразная стабилизация психического состояния пациентов с ДТЛ под влиянием лечения мемантином, по сравнению с применением плацебо. А именно, под влиянием мемантина значительно уменьшались флуктуации психического состояния и уровня бодрствования этих пациентов в течение дня и ото дня ко дню, а также флуктуации уровня их повседневной бытовой активности ото дня ко дню. Наблюдалось также уменьшение под влиянием мемантина проявлений агрессивности, раздражительности, неуместной двигательной, речевой или сексуальной расторможенности у пациентов с ДТЛ [О. С. Левин с соавт, 2019].

#### Лобно-височная деменция

По данным патоморфологических исследований, для ЛВД характерно снижение общего количества и плотности NMDA глутаматергических рецепторов в пораженных зонах коры больших полушарий головного мозга (прежде всего — в лобной и височной ее долях, что и дало название этой болезни) [A. W. Procter et al, 1999].

Исследований, в которых бы прицельно изучалась эффективность и безопасность применения мемантина именно при ЛВД, в мировой научной литературе сравнительно немного (меньше, чем при БА или ДТЛ), но они есть. Так, в 2007-м году была опубликована статья, описывающая небольшую серию клинических случаев ЛВД, при которых применение мемантина оказало положительное влияние на психическое состояние и когнитивное функционирование пациентов. Это проявилось, в частности, в улучшении общего балла по шкале комплексного нейропсихиатрического исследования (*Neuropsychiatric Interview — NPI*) и по шкале общего клинического впечатления (*Clinical Global Impression — CGI*). Особенно выраженным было положительное влияние мемантина на подшкалы апатии, психомоторного возбуждения, тревоги и беспокойства NPI [M. M. Swanberg, 2007].

Немного позднее, уже в 2009-м году, другая группа авторов опубликовала результаты пилотного открытого исследова-



дования эффективности и безопасности применения мемантина при лечении ЛВД. Эти авторы также констатировали временное улучшение общих показателей по шкалам NPI и CGI под влиянием мемантина. Особенно выраженной редукции, опять-таки, подвергались симптомы апатии, тревоги, беспокойства и психомоторного возбуждения. Авторы этого исследования констатировали, что мемантин является перспективным и заслуживающим дальнейшего изучения в формате двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ средством лечения пациентов с ЛВД, и что он может способствовать значительному улучшению общего качества жизни как самих пациентов с ЛВД, так и членов их семей или других лиц, осуществляющих уход за ними [A. L. Voxel et al, 2009].

В 2013-м году было опубликовано сообщение об еще одном клиническом случае пациента с ЛВД, у которого симптомы апатии уменьшились под влиянием лечения мемантином [K. A. Links et al, 2013].

Нейровизуализационные исследования (функциональная магнито-резонансная томография (фМРТ), а также позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с меченной радиоактивным фтором-18 (18F) фтордезоксиглюкозой) показали, что применение мемантина у пациентов с ЛВД приводит к повышению патологически сниженной при этой болезни метаболической активности префронтальной и височной долей коры больших полушарий головного мозга, а также в узловых точках так называемой «сети покоящегося режима» (*default mode network*). Это может указывать на потенциальную клиническую эффективность мемантина при ЛВД [T. W. Chow et al, 2011; 2013].

#### **Деменция, связанная с болезнью Паркинсона**

Как мы уже упоминали ранее в разделе, посвященном описанию доказательной базы для применения мемантина в лечении ДТЛ, еще в 2009-м году группа Д. Аарсланда в первом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ по применению мемантина для лечения ДТЛ или деменции, связанной с БП, показала, что применение мемантина при лечении деменции, связанной с БП, приводит к небольшому, но все же клинически значимому улучшению когнитивного и двигательного функционирования пациентов с БП и деменцией спустя 24 недели лечения. Для оценки когнитивного функционирования в этом РКИ использовалась шкала Mini Mental State Examination (MMSE), а для оценки двигательных нарушений — шкала выраженности экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptom Scale — EPSS) [D. Aarsland et al, 2009].

В этом РКИ в подгруппе пациентов с БП и деменцией, обусловленной наличием БП, которая получала мемантин, у 27% участников через 24 недели лечения наблюдалось улучшение когнитивного и двигательного функционирования, варьирувавшее у разных пациентов от «умеренного» до «значительного» или «очень значительного». В то же время ни один из тех пациентов с БП и деменцией, связанной с БП, которые в этом РКИ получали плацебо, не сообщил о каком-либо улучшении, которое можно было бы квалифицировать больше, чем «легкое» или «незначительное» [D. Aarsland et al, 2009].

В 2009-м году И. Лерой с соавторами в другом интересном РКИ продемонстрировали, что отмена мемантина у пациентов с БП и деменцией на фоне БП приводит к более выраженному ухудшению когнитивного и двигательного функционирования, чем отмена плацебо. Это исследование проводилось на протяжении 22 недель. Первая фаза его состояла в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности применения

мемантина в лечении БП и деменции на фоне БП на протяжении 16 недель. Вторая же фаза состояла в «слепой» отмене получаемого пациентом препарата (будь то мемантин или плацебо) [I. Leroi et al, 2009].

После окончания 7-дневного периода «вымывания» мемантина из крови, а также через 6 недель после этого, пациенты подвергались повторному исследованию их когнитивных и двигательных функций. Авторы этого РКИ отметили, что клинически значимое ухудшение общего психического состояния, уровня когнитивного функционирования, двигательных функций и способности к самообслуживанию — гораздо чаще наблюдалось в группе пациентов, которые до отмены получали мемантин (70% случаев ухудшения, расцененного как клинически значимое), чем в группе пациентов, которые до отмены получали плацебо (29% случаев ухудшения, расцененного как клинически значимое). Кроме того, в группе мемантина ухудшение по данным показателям было в среднем более выраженным, чем в группе плацебо. По мнению авторов этого РКИ, данный факт (ухудшение при отмене мемантина) убедительно демонстрирует, что мемантин эффективен в лечении БП и деменции на фоне БП, даже если этот факт не кажется столь уж очевидным при прямом сравнении мемантина и плацебо, как в первой фазе исследования [I. Leroi et al, 2009].

В 2011-м году были опубликованы результаты еще одного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, посвященного изучению эффективности и безопасности применения мемантина в лечении БП и деменции на фоне БП. В этом РКИ использовался дизайн, похожий на тот, что был использован в 2009-м году И. Лероем с соавторами, — со «слепой» отменой мемантина или плацебо после завершения основной части исследования. Основная фаза исследования длилась на протяжении 24 недель. Авторы этого РКИ тоже показали, что после отмены мемантина клинически значимое ухудшение когнитивных и двигательных функций, а также психического состояния пациентов с БП и деменцией на фоне БП наблюдается гораздо чаще, чем после отмены плацебо. При этом, по их данным, на скорость «истощения» лечебного эффекта мемантина после его отмены больше всего влияет быстрое возвращение или усиление сопутствующей тревожной и депрессивной симптоматики (такое наблюдалось у 9% пациентов). Показатели по шкале общего клинического впечатления (CGI) также значительно ухудшились в группе отмены мемантина, по сравнению с группой отмены плацебо [S. Johansson et al, 2011].

В еще одном 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, тоже от 2011 года, изучали влияние применения мемантина у пациентов с БП и деменцией на фоне БП на общее качество жизни пациентов, в сопоставлении с применением плацебо. Авторами этого РКИ было показано, что в группе пациентов, которая получала мемантин, средний балл по шкале субъективной оценки общего качества жизни (Quality of Life — QoL) повысился на 42%, в то время как в группе пациентов, получавшей плацебо, этот показатель повысился всего на 15%. Кроме того, в группе мемантина также было больше пациентов, сообщавших о «значительном» или «очень значительном» улучшении общего качества жизни, по сравнению с группой плацебо [V. Larsson et al, 2011].

Не обделили вниманием вопрос об эффективности и безопасности применения мемантина в лечении БП и деменции на фоне БП также и российские исследователи [М. Н. Лузин с соавт, 2007; О. С. Левин, Л. А. Батукаева, 2008].

Так, в 2007-м году М. Н. Лузин с соавторами обследовали и отобрали для участия в своем исследовании 38 пациентов с БП и деменцией, развившейся на фоне БП, из них 20 мужчин и 18 женщин. Все они на момент начала исследования уже принимали препараты леводопы. Всем им, на фоне продолжения лечения препаратами леводопы, был дополнительно назначен мемантин по следующей схеме: 1-я неделя — 5 мг утром, 2-я неделя — 5 мг утром и 5 мг в обед (10 мг/сут), а с 3-й недели и далее — 10 мг утром и 10 мг в обед (20 мг/сут). Общая длительность лечения мемантином в их исследовании составляла 6 месяцев [М. Н. Лузин с соавт, 2007].

Авторы этого исследования показали, что адъювантное применение мемантина в дополнение к препаратам леводопы у пациентов с БП и деменцией на фоне БП приводит к статистически достоверному уменьшению выраженности не только типичных для БП двигательных нарушений (гипокинезии, брадикинезии, тремора, гипертонуса мышц и мышечной ригидности), но и к статистически достоверному улучшению показателей вербальной и зрительной памяти, речевых функций, логики и мышления, а также к улучшению настроения и общего самочувствия пациентов, к уменьшению их апатии, уменьшению выраженности сопутствующей депрессивной и тревожной симптоматики, и к повышению их повседневной активности и способности к самообслуживанию [М. Н. Лузин с соавт, 2007].

Годом позже, уже в 2008-м году, О. С. Левин и Л. А. Батукаева опубликовали результаты своего исследования, тоже посвященного изучению вопроса об эффективности и безопасности применения мемантина в лечении БП и деменции на фоне БП. В их исследовании приняли участие 15 пациентов с БП и деменцией, развившейся на фоне БП. Всем участникам исследования его авторы назначали мемантин по следующей схеме: первая неделя — 5 мг один раз в сутки утром, 2-я неделя — 5 мг утром и 5 мг в обед (10 мг/сут), 3-я неделя — 10 мг утром и 5 мг в обед (15 мг/сут), а с 4-й недели и далее — 10 мг утром и 10 мг в обед (20 мг/сут). Общая продолжительность лечения мемантином в этом исследовании составляла 24 недели [О. С. Левин, Л. А. Батукаева, 2008].

Авторы этого исследования показали, что применение мемантина при лечении БП и деменции на фоне БП — эффективно и безопасно. Мемантин вызывал у их пациентов стабильное улучшение психического состояния, настроения, самочувствия, повседневной активности, параметров когнитивного и двигательного функционирования и способности к самообслуживанию. При этом препарат хорошо переносился пациентами с этой болезнью. Ни в одном случае авторами не было отмечено развития каких-либо существенных ПЭ на фоне лечения мемантином. Ими не было также зарегистрировано отказов пациентов от продолжения лечения этим препаратом по любой причине. По их наблюдениям, эффективность мемантина при деменциях на фоне БП, по крайней мере в их сравнительно небольшой выборке из 15 пациентов, была сопоставима с эффективностью мемантина при БА (его основном — и пока единственном официально зарегистрированном FDA и ЕМЕА — показании к применению) [О. С. Левин, Л. А. Батукаева, 2008].

Наконец, последнее из российских исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения мемантина в лечении БП и деменции на фоне БП, датируется 2010-м годом. Его авторами являются И. В. Литвиненко с соавторами. По своему дизайну оно является долгосрочным (52 недели) открытым РКИ с небольшой выборкой. Авторы этого исследования сумели показать,

что пациенты с БП и деменцией на фоне БП, получавшие мемантин, к сроку 24 недели продемонстрировали значительное и статистически достоверное улучшение показателей когнитивного функционирования по таким стандартным шкалам, как MMSE ( $p < 0,05$ ), ADAS-cog ( $p < 0,05$ ), тест рисования часов ( $p < 0,05$ ) и тест FAB ( $p < 0,01$ ), по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо [I. V. Litvinenko et al, 2010].

Кроме того, авторы цитируемого исследования также сумели показать, что к моменту завершения их исследования (то есть к сроку 52 недели) у пациентов, получавших мемантин, наблюдалось значительное улучшение показателей общего психического статуса и когнитивного функционирования по 12-пунктовой шкале нейропсихиатрического исследования (NPI), по сравнению с исходными их показателями по этой шкале ( $p < 0,05$ ) [I. V. Litvinenko et al, 2010].

### Сосудистая деменция

Еще в самом начале клинического изучения мемантина делались попытки его применения для лечения СД, наряду с его официально лицензированным FDA и ЕМЕА применением для лечения деменции на фоне БА. Так, в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, проведенных еще в период 2002–2003 годов, мемантин был признан эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом для лечения СД разной степени выраженности — от легкой до умеренной и даже тяжелой [J. M. Orgogozo et al, 2002; G. Wilcock et al, 2002; H. J. Mobius, A. Stoffler, 2003].

В 2007-м году был опубликован систематический обзор и метаанализ, посвященный изучению и обобщению данных о сравнительной эффективности, безопасности и переносимости применения мемантина и различных ИАХЭ при лечении СД. В этот метаанализ вошли данные трех двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, посвященных применению при лечении СД донепезила, двух — по применению при этой патологии галантамина, одного — по применению при ней ривастигмина, и двух — по применению мемантина [H. Kavirajan, L. S. Schneider, 2007].

Авторы этого метаанализа констатировали, что при лечении пациентов с СД легкой и умеренной степени выраженности мемантин, по-видимому, более эффективен в отношении улучшения когнитивных функций, чем любой из упомянутых трех ИАХЭ [H. Kavirajan, L. S. Schneider, 2007].

Кроме того, они также констатировали, что применение ИАХЭ для лечения пациентов с СД ассоциируется с большей вероятностью отсева (отказа от продолжения лечения или от участия в исследовании) и с большей вероятностью развития ПЭ [H. Kavirajan, L. S. Schneider, 2007].

В 2011-м году японские исследователи показали эффективность применения мемантина при подкорковой форме СД [H. Tomimoto, 2011].

Активно изучали применение мемантина для лечения СД и смешанных форм деменций также исследователи из России, Украины и других стран СНГ [Е. Б. Любов с соавт, 2010; N. Yu. Bachyn's'ka, 2013].

Так, в 2010-м году Е. Б. Любов с соавторами опубликовали результаты проведенного ими 6-месячного проспективного натуралистического исследования, посвященного сравнению эффективности различных подходов к лечению СД в реальной повседневной клинической практике. Этой группе авторов удалось показать, что применение мемантина при лечении СД имеет значительное преимущество в клинической эффективности перед «традицион-

ным» для РФ лечением этой патологии, имеющим слабую доказательную базу с точки зрения современной науки («сосудистые», «нейрометаболические» и «ноотропные» препараты) [Е. Б. Любов с соавт, 2010].

Это преимущество мемантина над «традиционным лечением» СД проявлялось в таких доменах, как коррекция нежелательного поведения дементных пациентов (в частности, проявлений агрессивности, раздражительности, психомоторного возбуждения, неуместной двигательной, речевой или сексуальной расторможенности), уменьшение или контроль психопатологической симптоматики (проявлений психоза, депрессии или тревоги, беспокойства, ночной бессонницы и дневной сонливости, апатии), уменьшение выраженности КН, улучшение повседневной активности и социального функционирования пациентов с СД, снижение нагрузки на формальных и неформальных опекунов пациентов [Е. Б. Любов с соавт, 2010].

Чуть позднее, уже в 2013-м году, украинский исследователь Н. Ю. Бачинская провела комплексное неврологическое, экспериментально-психологическое и нейрофизиологическое обследование 33-х пациентов с легкими и умеренными степенями БА и/или СД до начала лечения мемантином и спустя 3 месяца после начала лечения [N. Yu. Bachyn'ska, 2013].

Ей удалось показать, что лечение пациентов с БА и/или СД мемантином в дозе 5–10 мг/сут на протяжении 3-х месяцев приводит к значительному снижению выраженности исходно имевшихся у этих пациентов КН, к улучшению показателей биоэлектрической активности мозга пациентов по сравнению с исходным их уровнем (до начала лечения), а также к улучшению общего психического состояния, настроения и поведения пациентов, к уменьшению проявлений агрессивности, раздражительности, девиантного поведения, психомоторного возбуждения. Это способствовало снижению стрессовой нагрузки на лиц, осуществляющих уход за такими пациентами [N. Yu. Bachyn'ska, 2013].

Наконец, в 2020-м году группа китайских исследователей опубликовала статью, в которой продемонстрировала эффективность сочетанного применения мемантина и электроакупунктуры волосистой части головы (скальпа) при лечении КН, ассоциированных с СД [A. Yue et al, 2020].

## Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы за последние 5–10 лет, результаты новейших исследований в очередной раз подтверждают, что мемантин является эффективным и безопасным средством лечения нейродегенеративных заболеваний, таких, как БА, БП, ДТЛ, ЛВД, СД и другие.

Весьма важно то, что мемантин не просто приносит пациентам с этими заболеваниями симптоматическое улучшение, но и оказывает истинный нейропротективный эффект, то есть тормозит нарастание патологических изменений в ЦНС, связанных с нейродегенерацией.

Мемантин хорошо переносится пациентами с нейродегенеративными заболеваниями, в том числе пациентами пожилого и старческого возраста,отягощенными наличием многих сопутствующих соматических заболеваний. Побочные эффекты при его применении возникают редко, и обычно они слабо или незначительно выражены, и не препятствуют продолжению терапии им.

Помимо улучшения когнитивных функций, способности к повседневному обслуживанию и общего качества жизни пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, мемантин также способствует улучшению их психиче-

ского состояния, в частности, уменьшению проявлений коморбидной депрессии и тревоги, уменьшению агрессивности и раздражительности. У пациентов с БП, ДТЛ и БХ мемантин также способствует улучшению двигательных функций, уменьшению проявлений паркинсонизма, акатизии, гиперкинезов.

Одним из препаратов мемантина, доступным в России, является Тингрекс® (АО «Гриндекс», Латвия). В открытом рандомизированном проводимом в два этапа перекрестном исследовании биоэквивалентности препаратов Тингрекс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и оригинального препарата мемантин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, с однократным приемом натошак у здоровых добровольцев, было продемонстрировано полное совпадение средних фармакокинетических профилей. Таким образом установлено, что Тингрекс® и оригинальный мемантин биоэквивалентны [83].

## Список литературы

1. Беккер РА, Быков ЮВ. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (Обзор современных данных) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;4(18):42-51.
2. Беккер РА, Быков ЮВ. Мемантин: обзор применения в неврологии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2017;1(9):34-43.
3. Васенина ЕЕ, Ганькина ОА, Левин ОС. Добавление мемантина к галлантину повышает эффективность лечения у пациентов с умеренной степенью тяжести деменции с тельцами Леви // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 6-2. С. 32-36.
4. Кольхалов И.В. Поведенческие и антипсихотические эффекты мемантина у пациентов с деменцией // Психиатрия. 2008. № 4-6 (34-36). С. 65-69.
5. Левин ОС, Ватукаева ЛА, Смоленцева ИГ, Амосова НА. Эффективность и безопасность мемантина при деменции с тельцами Леви // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 5. С. 39-46.
6. Левин ОС, Ватукаева ЛА. Эффективность мемантина при болезни Паркинсона с деменцией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 12. С. 16-24.
7. Лузин МН, Кривонос ОВ, Кожевникова ЖВ. Акатинол мемантин в терапии когнитивных расстройств при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 1. С. 26-30.
8. Любов ЕБ, Митина ЮВ, Сюмкина ОВ и др. Клинико-функциональный и ресурсосберегающий эффекты лечения мемантином деменции Альцгеймеровского типа и сосудистой деменции // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20. № 1. С. 43-51.
9. Aarsland D, Ballard C, Walker Z et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:613-618.
10. Atri A. Current and future treatments in Alzheimer's disease. *Semin Neurol.* 2019;39:227-240.
11. Bachyn'ska NIu, Rozheliuk IF, Polietaiieva KM, Kholin VO. [Use of memantine for elderly patients in the mild stage of Alzheimer's and vascular dementia]. [Article in Ukrainian]. *Lik Sprava.* 2013;(7):80-96.
12. Barnham KJ, Bush AI. Biological metals and metal-targeting compounds in major neurodegenerative diseases. *Chem. Soc. Rev.* 2014;43:6727-6749.
13. Boxer AL, Lipton AM, Womack K et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23:211-217.
14. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14(1):3-47.
15. Chen HS, Lipton SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *Neurochem.* 2006;97:1611-1626.
16. Chow TW, Fam D, Graff-Guerrero A et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in semantic dementia after 6 months of memantine: An open-label pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:319-325.
17. Chow TW, Graff-Guerrero A, Verhoeff NP et al. Open-label study of the short-term effects of memantine on FDG-PET in frontotemporal dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:415-424.
18. Cumbo E, Lorigo LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: A 12-month, randomized, open-label trial. *J Alzheimers Dis* 2014;39:477-485.
19. Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP. Dementia. *Ulster Med. J.* 2015;84:79-87.
20. Custodio N, Montesinos R, Lira D et al. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol.* 2017;11(4):364-370.
21. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E et al. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2007;3:7-17.
22. EMEA Committee for Medicinal products for Human Use. Plenary meeting monthly report. 17-11-2005. October 2005 Vol. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/36234805en.pdf>.
23. Emre M, Tsolaki M, Bonucelli U et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(10):969–977.
24. European Commission. Memantine receives European-wide approval for once-daily dosing. <http://www.alzheimer-europe.org/?content=shnw&shnwid=5976E167EBBA>.
  25. European Medicines Agency. Ebixa. European Public Assessment Report. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/ebixa/ebixa.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/ebixa/ebixa.htm) 2004.
  26. FDA approves Namenda(TM) (Memantine HCl) for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. <http://ir.frx.com/phoenix.zhtml?c=831988&p=irol-newsArticle&ID=459801&highlight=..>
  27. Folch J, Busquets O, Ettcheto M. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1223–1240.
  28. Grossberg GT, Pejović V, Miller ML et al. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27:164–172.
  29. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol.* 2015;14:1171–1181.
  30. Johansson C, Ballard C, Hansson O et al. Efficacy of memantine in PDD and DLB: an extension study including washout and open-label treatment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2011;26:206–213.
  31. Jonsson L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3:77–86.
  32. Kane JPM, Surendranathan A, Bentley A et al. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):19.
  33. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6:782–792.
  34. Kishita N, Backhouse T, Mioshi E. Nonpharmacological interventions to improve depression, anxiety, and quality of life (QoL) in people with dementia: an overview of systematic reviews. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2019;33:28–41.
  35. Kodis EJ, Choi S, Swanson E et al. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx connects amyloid- $\beta$  oligomers to ectopic neuronal cell cycle reentry in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018;14:1302–1312.
  36. Koola MM, Parsaik AK. Galantamine-memantine combination effective in dementia: Translate to dementia praecox? *Schizophr Res Cogn.* 2018;12:8–10.
  37. Kuns B, Rosani A, Varghese D. Memantine. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
  38. Larsson V, Engedal K, Aarsland D et al. Quality of life and the effect of memantine in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2011;32:227–234.
  39. Lavretsky H, Laird KT, Krause-Sorbo B et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Combined Escitalopram and Memantine for Older Adults With Major Depression and Subjective Memory Complaints. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(2):178–190.
  40. Leroy I, Overshott R, Byrne EJ et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009;24:1217–1221.
  41. Levin O, Yunishchenko N, Dudarova M. Efficacy of akatinol memantine in moderate cognitive impairments. *Neurosci Behav Physiol.* 2010;40:926–933.
  42. Links KA, Black SE, Graff-Guerrero A et al. A case of apathy due to frontotemporal dementia responsive to memantine. *Neurocase.* 2013;19:256–261.
  43. Lipton S. NMDA receptor activity regulates transcription of antioxidant pathways. *Nat. Neurosci.* 2008;11:381–382.
  44. Lipton SA. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: Memantine and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006;5:160–170.
  45. Lipton SA. Pathologically activated therapeutics for neuroprotection. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007;8:803–808.
  46. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, Perstnev SV. Use of memantine (akatinol) for the correction of cognitive impairments in Parkinson's disease complicated by dementia. *Neurosci Behav Physiol.* 2010;40(2):149–55.
  47. Maskell PD, Speder P, Newberry NR, Bermudez I. Inhibition of human  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors by open channel blockers of N-methyl-D-aspartate receptors. *Br J Pharmacol.* 2003;140:1313–1319.
  48. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. 2015; *PLoS One* 10:e0123289.
  49. Meng YH, Wang PP, Song YX, Wang JH. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):1611–1624.
  50. Mitrečić D, Petrović DJ, Stančin P et al. How to face the aging world - lessons from dementia research. *Croat Med J.* 2020;61(2):139–146.
  51. Mobius HJ, Stoffler A. Memantine in vascular dementia. *Int Psychogeriatr.* 2003;15(1):207–213.
  52. Nakamura T, Lipton SA. Preventing Ca<sup>2+</sup>-mediated nitrosative stress in neurodegenerative diseases: Possible pharmacological strategies. *Cell Calcium.* 2010;47:190–197.
  53. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) *Stroke.* 2002;33(7):1834–1839.
  54. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and cholinesterase inhibitors: Complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox. Res.* 2013;24:358–369.
  55. Patterson C. *Alzheimer's Disease International; London: 2018. World Alzheimer report 2018.*
  56. Peters O, Lorenz D, Fesche A et al. A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI. *J Nutr Health Aging.* 2012;16:544–548.
  57. Procter AW, Qurne M, Francis PT. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10(Suppl. 1):80–84.
  58. Reisberg B, Doody R, Stoffler A et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1333–1341.
  59. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev.* 2003;9(3):275–308.
  60. Santos MA, Chand K, Chaves S. Recent progress in multifunctional metal chelators as potential drugs for Alzheimer's disease. *Coord. Chem. Rev.* 2016;327–328:287–303.
  61. Schachter AS, Davis KL. Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2000;2(2):91–100.
  62. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* Cambridge university press, 2013. 626 p. ISBN 978-1107686465.
  63. Suzuki H, Inoue Y, Nishiyama A et al. Clinical efficacy and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in memantine therapy in Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms on dementia. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013;3:123–128.
  64. Swanberg MM. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: A case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21:164–166.
  65. Takahashi H, Xia P, Cui J et al. Pharmacologically targeted NMDA receptor antagonism by NitroMemantine for cerebrovascular disease. *Sci. Rep.* 2015;5:14781. doi: 10.1038/srep14781.
  66. Talantova M., Sanz-Blasco S., Zhang, Xia P et al. A $\beta$  induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:E2518–E2527.
  67. Tan CC, Yu JT, Wang HF et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;41:615–631.
  68. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:317–324.
  69. Thakur TK, Albanese E, Giannakopoulos P et al. In: *Neurological disorders. Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities.* 3rd ed. Patel V, Chisholm D, Dua T, Laxminarayan R, Medina M, editors. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; Washington, DC, USA: 2016.
  70. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging.* 2009;4:367.
  71. Tomimoto H. [Subcortical vascular dementia: significance in the differential diagnosis of dementia]. [Article in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2011;51(11):940–2.
  72. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:170–178.
  73. Tu S, Okamoto S, Lipton SA, Xu H. Oligomeric A $\beta$ -induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2014;9:48.
  74. Uwagbai O, Kalish VB. *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Mar 24, 2020. Vascular Dementia.*
  75. Vaci N, Koychev I, Kim CH. Real-world effectiveness, its predictors and onset of action of cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: retrospective health record study. *Br J Psychiatry.* 2020;1–7.
  76. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500) *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(6):297–305.
  77. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: A pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:341–348.
  78. Wong KH, Riaz MK, Xie Y et al. Review of Current Strategies for Delivering Alzheimer's Disease Drugs across the Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2).
  79. Xia P, Chen HS, Zhang D, Lipton SA. Memantine preferentially blocks extrasynaptic over synaptic NMDA receptor currents in hippocampal autapses. *J. Neurosci.* 2010;30:11246–11250.
  80. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D et al. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(1):33–48.
  81. Yue A, Han X, Mao E et al. The effect of scalp electroacupuncture combined with Memantine in patients with vascular dementia: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(33):e21242.
  82. Zhang N, Wei C, Du H et al. The effect of memantine on cognitive function and behavioral and psychological symptoms in mild-to-moderate Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;40:85–93.
  83. EudraCT No.: 2013-003408-38 - Bioequivalence study on memantine preparations TINGREKS 10 mg film-coated tablets (JSC Grindeks, Latvia) versus Ebixa 10 mg film-coated tablets (H. Lundbeck A/S, Denmark) in healthy volunteers under fasting conditions, 2013.

# Дисморфическое расстройство: гетерогенные факторы риска и клинико-динамические характеристики

В.Э. Медведев

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института РУДН  
medvedev\_ve@rudn.ru

## Резюме

В ходе обследования 309 пациентов (78,6% женщин и 21,4% мужчин) изучены факторы риска развития дисморфии, и ее клинико-динамические варианты у пациентов пластического хирурга и косметолога с необоснованным недовольством внешности.

Описаны статистически достоверно значимые патохарактерологические, психопатологические, хронобиологические (возрастные пики, периоды гормональных кризов и генеративного цикла) и психосоциальные (изменение финансового достатка, вынужденная разлука, утрата близкого, работы, снижение социальной активности, конфликт, проблемы с законом, сексуальная дисфункция, диагностирование соматического заболевания) факторы риска дисморфии в различные возрастные периоды. Верифицированы корреляции между гетерогенной клинической картиной (сверхценная – 33%, аффективная – 24,3%, ипохондрическая – 23,3%, обсессивно-компульсивная – 10,7% и бредовая – 8,7%) и стереотипами динамики (фазная – 41,7%, рецидивирующая – 33%, хроническая – 25,3%) дисморфического расстройства.

Кроме того, полученные данные указывают на то, что развитие дисморфии отмечается в любом возрастном диапазоне и у 74,7% пациентов не является непрерывно персистирующим.

Полученные данные позволяют проводить целенаправленный диагностический поиск, профилактическое психотерапевтическое и раннее психофармакологическое лечение лиц с выявленными клиническими проявлениями и факторами риска дисморфического расстройства.

**Ключевые слова:** дисморфобия, дисморфия, факторы риска, динамика, клиническая картина.

**Для цитирования:** В.Э. Медведев. Дисморфическое расстройство: гетерогенные факторы риска и клинико-динамические характеристики. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 2: 29–36.

## Dysmorphic disorder: heterogeneous risk factors and clinical-dynamic characteristics

V.E. Medvedev

Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, FNMO, RUDN Medical Institute  
medvedev\_ve@rudn.ru

## Summary

During the examination of 309 patients (78.6% women and 21.4% men), the risk factors for the development of dysmorphia and its clinical and dynamic variants were studied in patients of a plastic surgeon and cosmetologist with unreasonable dissatisfaction with their appearance.

Described statistically significant pathocharacterological, psychopathological, chronobiological (age peaks, periods of hormonal crises and generative cycle) and psychosocial (changes in financial wealth, forced separation, loss of a loved one, work, decreased social activity, conflict, problems with the law, sexual dysfunction, diagnosis of somatic diseases) risk factors for dysmorphia in different age periods. Correlations were verified between the heterogeneous clinical picture (overvalued - 33%, affective - 24.3%, hypochondriacal - 23.3%, obsessive-compulsive - 10.7% and delusional - 8.7%) and stereotypes of dynamics (phase - 41, 7%, recurrent - 33%, chronic - 25.3%) of dysmorphic disorder.

In addition, the data obtained indicate that the development of dysmorphia is observed in any age range and is not continuously persistent in 74.7% of patients.

The data obtained make it possible to conduct targeted diagnostic searches, preventive psychotherapeutic and early psychopharmacological treatment of persons with identified clinical manifestations and risk factors for dysmorphic disorder.

**Key words:** dysmorphophobia, dysmorphia, risk factors, dynamics, clinical picture

**For citation:** V.E. Medvedev. Dysmorphic disorder: heterogeneous risk factors and clinical-dynamic characteristics. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 2: 29–36.

Существующие данные о факторах риска и клинико-динамических характеристиках дисморфического телесного расстройства (DBD, дисморфия, ДМ, дисморфическое расстройство, дисморфобия, дисморфомания и др.) разнообразны и зачастую противоречивы [1–5].

До настоящего момента в качестве факторов риска развития ДМ рассматривается наличие различной степени выраженности врожденных или приобретенных «минимальных изменений (дефектов) внешности» [6–12], а также отдельных патохарактерологических черт [13–18] и/или гетерогенных форм психической патологии (манифестные и малопрогредиентная формы (ВТШ) шизофрении [19–23], расстройства личности (РЛ) [24–28]). В то же время практически не описанными остаются иные возможные факторы риска (хронобиологические, психосоци-

альные) развития ДМ, в частности у пациентов, обращающихся к пластическому хирургу и косметологу с необоснованными жалобами на не объективизируемые «изъяны» внешности.

Среди описаний клинических форм ДМ длительное время преобладают указания на непсихотическую (сверхценная, с доминированием сенситивных идей или социофобии) [29–35] и бредовую (дисморфомания) [20, 21, 23, 36–41]. При этом реальная клиническая практика и данные современной литературы [42–47] свидетельствуют о наличии большей гетерогенности как в структуре ДМ, так и в ее динамических характеристиках.

Разнообразие и противоречия в описании ДМ свидетельствуют о недостаточной изученности клинико-динамических форм и характеристик ДМ.

Цель настоящего исследования – изучение стереотипов динамики и факторов риска развития ДМ у пациентов пластического хирурга и косметолога.

### Материалы и методы

В исследование включались пациенты обоого пола в возрасте от 18 до 75 лет, обратившиеся в клинику косметологии или пластической хирургии с жалобами на объективно не подтвержденные «дефекты» внешности и верифицированным в ходе психиатрического обследования диагнозом «дисморфофобия» (дисморфическое расстройство, ДМ, F45.2, F22.88).

В исследование не включались пациенты с объективно уродующими, инвалидизирующими, нарушающими функционирование дефектами внешности, страдающие химическими зависимостями, а также тяжелыми или декомпенсированными на момент обращения сомато-неврологическими заболеваниями, затрудняющими сбор анамнеза.

Основным методом психиатрического обследования являлся клиничко-психопатологический с привлечением

данных катамнеза (1–3 года). Анализ соматического состояния проводился на основе данных медицинской документации (истории болезни, выписки из клиничко-диагностических и лечебных учреждений) и результатов лабораторных и клиничко-инструментальных методов всестороннего обследования.

Набор изучавшихся факторов риска развития ДМ основывался на клиничко-катамнестических сведениях, дополненных социо-демографическими данными (психосоциальные факторы риска), и результатах соматического (биологические факторы риска) обследования.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica, версия 13.0.

Для описания качественных показателей, представленных в виде альтернативных переменных, указывались число наблюдений и доля пациентов (в процентах) с наличием соответствующего показателя от общего числа обследованных больных. Для описания показателей, представленных в виде количественных переменных, использовались данные описательной статистики: оценка центральной тенденции (среднее арифметическое, мода, ме-

Таблица 1. Сравнительные характеристики различных типов ДМ

Тип ДМ	Депрессивная	Сверхценная	Тревожно-ипохондрическая	Обсессивно-компульсивная	Психотическая
Нозология	РДР, БАР, ДЭ, дистимия.	РЛ, МПШ.	Динамика РЛ. Органическое поражение ГМ.	РЛ, МПШ	БАР, шизофрения, органическое поражение церебральных сосудов.
Количество наблюдений, n	75	102	72	33	27
Соотношение мужчин/женщин	1:7,3	1:3,25	1:3,8	1:1,75	1:3,5
Средний возраст, лет	49,7±5,4	22,6±2,7	55,1±6,1	28,3±3,7	40,8±8,2
Клиничко-динамические особенности	Связь с генеративным циклом (85%). Наличие других симптомов депрессии. Обходится на фоне лечения антидепрессантами.	В подростковом возрасте (82,4%). Ситуативность обострений. Монотематичность, несистематизированность жалоб. Наличие «дисморфических иллюзий». Присоединение сенситивных идей отношения и социофобии (26,5%).	На фоне диагностики соматического заболевания. В структуре ТФР с танатофобией. Обращение к врачам и иных специальностей. Развитие по типу истерической (25%) или «маскированной» (75%) ипохондрии.	Аутохтонно (89,8%). Всегда при наличии других симптомов ОКР. Наличие аутодеструктивного поведения.	Нелепость, множественность, частая смена жалоб. Дисморфомания (44,4%), ипохондрический бред (33,4%), персекуторный бред (22,2%), эротомания (22,2%). Врач может «встраиваться» в фабулу бреда. Тенденции к аутоагрессии.
Субъективная цель обращения к специалисту эстетической медицины	Улучшение настроения, уменьшение тревоги при социальных контактах.	Восстановление «утраченных» стереотипов общения, приобретение «раскрепощенности», чувства «внутреннего удовлетворения», «уверенности в себе», создание семьи, трудоустройство.	Возвращение утраченного здоровья, «тонуса» организма или органов, снижение выраженности ипохондрической озабоченности и страхов.	Достижение «абсолютной симметрии», «идеальных пропорций».	Удаление отсутствующего дефекта, достижение эротической привлекательности, вступление в брак, избавление от мнимых претензий со стороны окружающих, нормализация якобы утраченных функций внутренних органов.
Удовлетворенность результатом	32% Транзиторная реактивная гипомания.	35,5% Спустя 3–8 месяцев повторное обращение к специалистам эстетической медицины.	25% Сосредоточены на нюансах функционирования органов.	0 Сохранение навязчивых представлений о своей внешности.	0 Возвращаются с жалобами на плохо проведенное лечение.

диана) и разнообразия (минимальное и максимальное значения, амплитуда, стандартное отклонение, коэффициент вариации, интерквартильный интервал).

Полученные в ходе психиатрического обследования данные обрабатывались с помощью корреляционного и нелинейного регрессионного анализа методом логит-регрессии (логистической регрессии).

При корреляционном анализе, позволяющем обнаружить зависимость между несколькими величинами (возраст пациентов, частота обострения ДМ, типы динамики и клинических проявлений, биологические и психосоциальные факторы риска), высчитывался коэффициент корреляции (в случае положительной корреляции коэффициент ( $r$ ) стремится к значению +1, при отрицательной – к -1).

Использование регрессионного анализа позволяет построить статистическую модель для прогнозирования вероятности (выраженной отношением шансов – ОШ).

Для оценки значимости межгрупповых различий применялись U-критерий Манна-Уитни (количественные переменные) и точный двусторонний критерий Фишера (качественные переменные). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В ходе обследования 309 пациентов (243 (78,6%) женщины (средний возраст  $35,8 \pm 4,9$  года) и 66 (21,4%) мужчины (средний возраст  $30,9 \pm 5,7$  года)) выявлены три варианта динамики ДМ и установлены достоверные корреляции между вероятностью развития, частотой повторных экзacerbаций, наличием биологических и психосоциальных факторов риска, возрастом пациентов и клиническим типом ДМ.

**Типы ДМ.** Клиническая дифференциация ДМ проводилась в соответствии с ранее разработанной моделью, основанной на выявлении ведущего психопатологического расстройства, в структуре которого выявлялся ДМ синдром (Табл. 1) [48-50]. В изученной выборке диагностирована сверхценная – 102 (33%) набл., депрессивная – 75 (24,3%), ипохондрическая – 72 (23,3%) набл., обсессивно-компульсивная – 33 (10,7%) набл. и психотическая (бредовая, 27 (8,7%) набл.) ДМ.

Динамика ДМ реализовалась в рамках 3 следующих типов:

1) фазное (эпизодическое, ремиттирующее) – чаще психогенно или соматогенно спровоцированное обострение ДМ с полной редукцией симптоматики в межфазные интервалы (129 (41,7%) набл.);

2) рецидивирующее (волнообразное) с формированием неполной ремиссии ДМ симптоматики с периодическими, чаще психогенно спровоцированными (64,7%), обострениями (33% набл.);

3) хроническое с динамикой ДМ без четких фаз, интервалов между ними и отсутствием ремиссий при постоянном видоизменении клинической картины ДМ (78 (25,3%) набл.) с нарастанием тяжести и присоединением психопатологической симптоматики других регистров.

При оценке соотношения стереотипов динамики и клинической картины ДМ установлено, что эпизодическое обострение доминировало у пациентов с депрессивной (96% набл.,  $p < 0,0001$ ) формой ДМ, реализующейся в рамках патохарактерологических или ремиттирующих аффективных расстройств. Волнообразная динамика наиболее часто отмечалась при обсессивно-компульсивной (81,8% набл.,  $p < 0,0001$ ) и ипохондрической (79,2% набл.,  $p = 0,0017$ ) формах ДМ у пациентов с расстройствами личности и органической патологией головного мозга. Хро-

Рисунок 1. Соотношение частоты развития (обострений) ДМ и возраста пациентов (n=309)

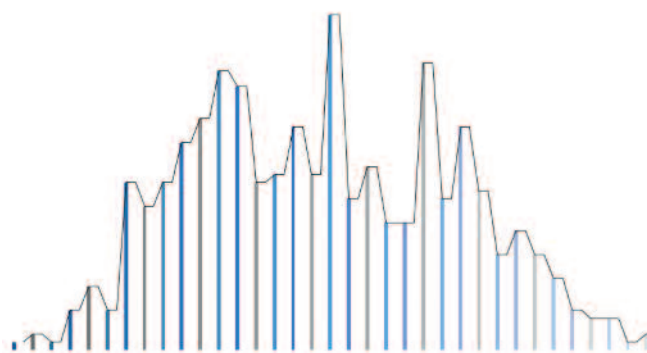
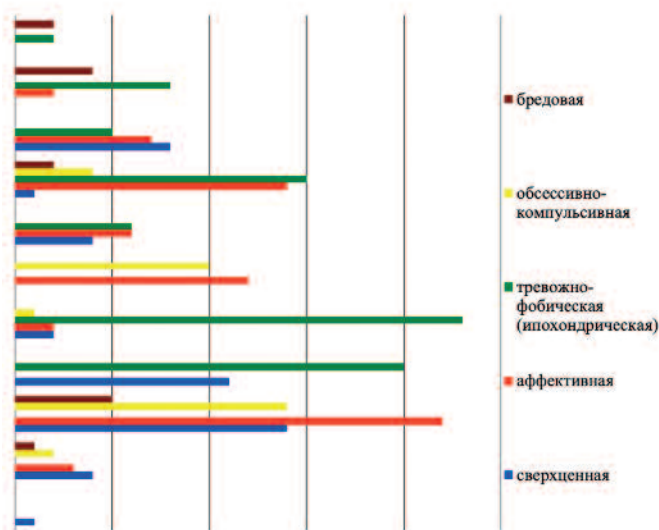


Рисунок 2. Соотношение частоты развития различных типов ДМ (количество наблюдений) и возраста пациентов (n=309)



нический тип динамики преобладал у пациентов со сверхценной (88,2% набл.,  $p = 0,0021$ ) и бредовой (100% набл.,  $p < 0,0001$ ) формой ДМ в рамках прогрессивного эндогенного процесса.

Возраст манифестации или повторной экзacerbации ДМ оценивался по клинко-анамнестическим данным и не всегда соответствовал возрасту обращения к услугам эстетической медицины, что большинство пациентов (228 (73,8%) набл.) связывали с отсутствием материальных возможностей.

Полученные данные свидетельствуют о наличии нескольких возрастных пиков манифестации или повторных обострений ДМ (Рисунок 1): 9–11, 13–15, 23–26, 31–33, 35–36, 39–40, 45–46, 49–50, 55–56, 63–66, 70 и старше лет.

Проведенный анализ тропности развития различных типов ДМ в возрастных пиках (Рисунок 2) позволил выявить ряд закономерностей.

Первые проявления сверхценной ДМ относились к возрастному диапазону 9–11 лет ( $p < 0,0001$ ), с последующими пиками в возрасте 23–26 ( $p < 0,0001$ ), 31–33 ( $p < 0,0001$ ) и 55–56 ( $p < 0,005$ ) лет. Наиболее специфичными для возникновения аффективной ДМ оказались возрастные диапазоны 23–26 ( $p < 0,0001$ ), 49–50 ( $p < 0,005$ ) и 39–40 ( $p = 0,0023$ ) лет. Ипохондрическая ДМ развивалась, начиная с 31–33 ( $p < 0,0001$ ) лет, с максимальной частотой обострений в 35–36 ( $p < 0,0001$ ), 49–50 ( $p < 0,005$ ) и 63–66 ( $p < 0,005$ ) лет. Обсессивно-компульсивная ДМ преобладала у пациентов 23–26 ( $p < 0,0001$ ) и 39–40 ( $p < 0,0001$ ) лет; бредовая – в 23–26 ( $p < 0,0001$ ), 63–66 ( $p < 0,0001$ ), 49–50 ( $p < 0,005$ ) и старше 70 ( $p = 0,0017$ ) лет.

Таблица 2. Биологические и психосоциальные факторы\* риска ДМ

Факторы		Частота встречаемости, % (n=309)
Биологические	патологический пубертат	50,5%
	беременность	21,4%
	первые роды	30,1%
	последние роды	43,7%
	послеродовой период/завершение лактации	53,4%
	стойкое нарушение менструального цикла/менопауза	56,3%
	развитие/манифестация/диагностирование хронического соматического заболевания	23,3%
Психосоциальные	новое/смена места учебы/работы	18,4%
	влюбленность	23,3%
	насмешки/«травля» окружающими	10,7%
	конфликтная ситуация	35,9%
	примирение после конфликта	22,3%
	сексуальные проблемы	32%
	достижение финансового благосостояния	33%
	угроза или утрата финансового благополучия	11,7%
	потеря работы	27,2%
	выход на пенсию	59,2%
	женитьба	15,5%
	развод	46,4%
	вынужденная разлука	19,4%
	уход (женитьба, переезд) из семьи детей	16,5%
	смерть супруга(и)	34%
	смерть близкого	9,7%
	изменение социальной активности	25,2%
проблемы с законом	7,8%	

\* В таблице приведены факторы, отмеченные/выявленные более чем у 5% пациентов

В то же время при анализе соотношений возраста пациентов и вариантов динамики ДМ достоверных прямых корреляций не выявлено.

**Психосоциальные и биологические факторы.** Анализ анамнестических данных позволил выделить ряд биологических и психосоциальных факторов риска, имеющих место у большинства пациентов и совпадающих по времени и/или, возможно, соответствующих за развитие ДМ (Таблица 2).

Для определения взаимосвязи частоты возникновения ДМ с биологическими и психосоциальными факторами проведено построение регрессионной модели (Таблица 3).

В ходе сопоставления длительности персистирования факторов риска и вероятности развития ДМ установлено, что риск развития ДМ значимо коррелирует ( $p < 0,0001$ ) с длительностью следующих факторов: послеродовой период (максимальный риск в течение  $2,1 \pm 1,2$ - $8,4 \pm 1,6$  месяца после родов), климактерий (продолжительностью не менее  $4,3 \pm 2,1$  месяцев), конфликт (от  $3,6 \pm 0,6$  месяцев и более), угроза/утрата финансовой стабильности ( $1,5 \pm 0,4$ - $12,7 \pm 6,2$  месяца), вынужденная разлука (от  $6,3 \pm 2,9$  месяца), снижение социальной активности (от  $5,7 \pm 4,2$  месяца), проблемы с законом (от  $1,7 \pm 1,1$  до  $5,6 \pm 2,4$  месяца).

В результате регрессионного анализа в качестве основных из изученных факторов риска, статистически достоверно влияющих на частоту развития ДМ, выделены состояния, связанные с генеративным циклом и периодами гормональных кризов (патологический пубертат, лактационный период, климактерий), утрата работы/пенсия, близкого (развод, смерть), изменение финансового состояния (утрата или приобретение), а также наличие сек-

суальных проблем, конфликтной ситуации, изменение социальной активности.

При дальнейшей обработке полученных в ходе психиатрического обследования данных с помощью нелинейного регрессионного анализа методом логит-регрессии (логистической регрессии) была построена статистическая модель (окончательные потери  $56,4$ ;  $\chi^2(5)=32,244$   $p=0,00001$ ) для прогнозирования вероятности (выраженной отношением шансов – ОШ) ДМ (зависимый признак) по выявленным независимым (объясняющим) биопсихосоциальным факторам в различных возрастных периодах (Рисунок 3).

Как следует из представленных данных, в качестве основного фактора риска ДМ в возрасте 9–15 лет выступал патологически протекающий пубертат ( $\chi^2=9,60$ ,  $p=0,004$ , ОШ=2,16), в 23–36 лет – достижение финансового достатка ( $\chi^2=6,19$ ,  $p=0,008$ , ОШ=1,82), в 31–36 лет – послеродовой период и завершение лактации ( $\chi^2=8,2$ ,  $p=0,005$ , ОШ=2,27), в 35–36 лет – потеря работы ( $\chi^2=9,2$ ,  $p=0,004$ , ОШ=1,19) и конфликтная ситуация ( $\chi^2=7,6$ ,  $p=0,002$ , ОШ=1,27), в 39–40 лет – сексуальные проблемы ( $\chi^2=6,2$ ,  $p=0,003$ , ОШ=1,72), в 39–46 лет – климактерий ( $\chi^2=7,8$ ,  $p=0,004$ , ОШ=1,93), в 55–66 лет – выход на пенсию ( $\chi^2=8,8$ ,  $p=0,005$ , ОШ=1,46).

Статистически достоверные корреляции между факторами риска и клиническим типом ДМ представлены в Таблице 4.

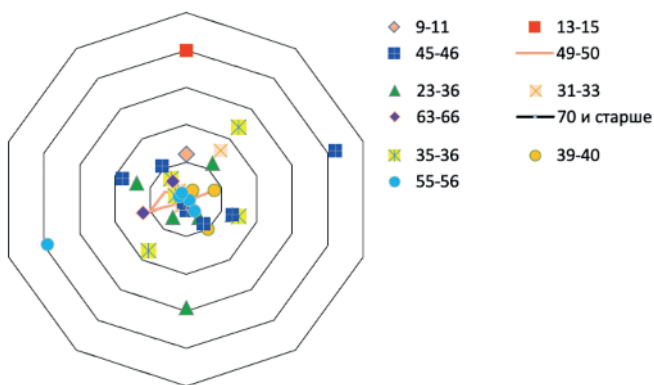
Достоверным фактором риска развития сверхценной ДМ оказались периоды гормональных кризов (пубертат, инволюция) и выход на пенсию; обсессивно-компульсивной – беременность и послеродовой период; бредовой –



Таблица 3. Итоги регрессионного анализа для зависимой переменной частоты возникновения ДМ

	Коэффициент регрессии (бета)	Стандартная ошибка бета	Значения p
<b>Биологические факторы</b>			
патологический пубертат	0,186	0,0868	0,0108
беременность	-0,419	0,1085	0,0001
первые роды	-0,258	0,0778	0,0003
последние роды	0,21	0,078	0,0212
послеродовой период/завершение лактации	0,107	0,075	0,0215
стойкое нарушение менструального цикла/менопауза	0,45	0,1039	0,0102
развитие/манифестация/диагностирование хронического соматического заболевания	-0,023	0,083	0,0002
<b>Психосоциальные факторы</b>			
новое/смена места учебы/работы	-0,023	0,018	0,0001
влюбленность	-0,031	0,079	0,0002
насмешки/"травля" окружающими	-0,042	0,085	0,0002
конфликтная ситуация	0,228	0,067	0,0201
примирение после конфликта	-0,023	0,0813	0,0002
сексуальные проблемы	0,171	0,0762	0,0118
достижение финансового благосостояния	0,237	0,107	0,02
угроза или утрата финансового благополучия	-0,026	0,0839	0,0001
потеря работы	0,291	0,076	0,0103
выход на пенсию	0,312	0,098	0,0128
женитьба	-0,066	0,0389	0,0002
развод	0,302	0,077	0,0303
вынужденная разлука	-0,063	0,1044	0,0002
уход (женитьба, переезд) из семьи детей	-0,043	0,065	0,0001
смерть супруга(и)	0,245	0,0146	0,0203
смерть близкого	-0,032	0,0765	0,0002
изменение социальной активности	-0,029	0,0466	0,0001
проблемы с законом	-0,038	0,084	0,0001

Рисунок 3. Частота развития ДМ в зависимости от наличия статистически верифицированных биопсихосоциальных факторов риска в разном возрастном промежутке



патологический пубертат и ситуация межличностного конфликта, сопровождающаяся ощущением насмешек и «травли» со стороны окружающих, что, возможно, является проявлением психопатологической симптоматики.

Факторами риска тревожно-фобической (ипохондрической) ДМ являлись выявление у пациента реальных соматических заболеваний, а также смерть близкого и/или супруга.

Помимо связанных с генеративным циклом и эндокринными изменениями, большинство других факторов, достоверно коррелирующих с аффективной (депрессивной) ДМ, расценивались самими пациентами как субъективно значимые психоэмоциональные стрессы (конфликт, сек-

суальные проблемы, угроза/утрата финансовой стабильности, утрата работы, близкого).

Не выявлено достоверных корреляций между способствующими развитию ДМ факторами и стереотипами динамики ДМ.

**Обсуждение**

В ходе проведенного исследования выявлены возрастные, биологические и психосоциальные факторы риска и их длительность, достоверно коррелирующие с развитием различных клинико-динамических форм ДМ (Таблица 5).

Кроме того, получены данные, позволяющие внести коррективы в существующие представления о клинико-динамических характеристиках ДМ. В частности, в изученной выборке у 74,7% пациентов течение ДМ не является непрерывно персистирующим, на что указывали другие исследователи [27,37].

Установлено наличие нескольких возрастных пиков манифестации или повторных обострений ДМ, что также отличается от ранее приводившихся в работах наблюдений о тропности развития ДМ преимущественно к подростковому возрасту [20,21,23].

В ходе сопоставления длительности персистирования факторов риска и вероятности развития ДМ установлено, что риск развития ДМ коррелирует только с длительностью послеродового периода лактации, климактерия, ситуации конфликта, угрозы или утраты финансовой стабильности, вынужденной разлуки, снижения социальной активности и проблем с законом. В остальных случаях

Таблица 4. Достоверные корреляции между клиническими типами ДМ и факторами риска ( $p < 0,0001$ )

Тип ДМ	Сверхценная	Аффективная	Тревожно-фобическая	Обсессивно-компульсивная	Бредовая
Фактор риска	патологический пубертат		развитие/ манифестация/ диагностирование хронического соматического заболевания	послеродовый период/завершение лактации	патологический пубертат
	послеродовый период/завершение лактации			беременность	насмешки/«травля» окружающими
	выход на пенсию	стойкое нарушение менструального цикла/менопауза			
		конфликтная ситуация			
		сексуальные проблемы			
		угроза или утрата финансового благополучия	смерть супруга(и)		
		потеря работы	смерть близкого		
		выход на пенсию			
		развод			
		смерть супруга(и)			

Таблица 5. Соотношение возрастных, биологических и психосоциальных факторов риска развития ДМ

Возраст, лет	Фактор риска	Длительность фактора риска, мес	Тип ДМ	Динамика		
9-11	Патологически протекающий пубертат	н.д.*	Сверхценная	Хроническая		
13-15			Аффективная	Эпизодическая		
23-26			Бредовая	Хроническая		
	Достижение финансового достатка		н.д.	-		
31-33	Послеродовый период и завершение лактации	2,1±1,2-8,4±1,6	Сверхценная	Хроническая		
			Аффективная	Эпизодическая		
			Обсессивно-компульсивная	Волнообразная		
			Сверхценная	Хроническая		
			Аффективная	Эпизодическая		
			Обсессивно-компульсивная	Волнообразная		
35-36	Потеря работы	н.д.	Тревожно-фобическая (ипохондрическая)	Волнообразная		
	Конфликтная ситуация	>3,6±0,6				
	Сексуальные проблемы	н.д.				
39-40	Климактерий	>4,3±2,1	Аффективная	Эпизодическая		
45-46					Развод	н.д.
					Конфликтная ситуация	>3,6±0,6
49-66	Выход на пенсию	н.д.	Сверхценная	Хроническая		
63-66	Выявление соматического заболевания				Тревожно-фобическая (ипохондрическая)	Волнообразная

\* н.д. – не достоверно

риск развития ДМ не зависит от длительности существования факторов риска.

Отсутствие достоверных корреляций между факторами риска и стереотипами динамики ДМ указывает на роль иных, по всей видимости, патохарактерологических и/или психопатологических факторов, определяющих течение ДМ, о чем, в свою очередь, свидетельствуют результаты предшествующих исследований [51–55].

### Заключение

Таким образом, в ходе представленного исследования верифицированы возрастные (9–11, 13–15, 23–26, 31–33,

35–36, 39–40, 45–46, 49–50, 55–56, 63–66, 70 и старше лет), биологические (пубертат, послеродовый период, климактерий) и психосоциальные (конфликт, изменение финансового достатка, вынужденная разлука, утрата близкого, работы, снижение социальной активности, проблемы с законом, сексуальная дисфункция, обнаружение соматического заболевания) факторы риска и их длительность, статистически достоверно определяющие развитие различных клинко-динамических форм ДМ.

Полученные данные имеют важное практическое и прогностическое значение, позволяя проводить целенаправленный диагностический поиск, профилактическое психо-

терапевтическое и раннее психофармакологическое лечение лиц с установленными факторами риска ДМ.

#### Список литературы

- Allen A., Hollander E. Body dysmorphic disorder. // *Psychiatr Clin North Am.* – 2000. - №23(3). – p.617-628.
- Castle D.J., Rossell S.L. An update on body dysmorphic disorder. // *Curr Opin Psychiatry.* – 2006. - №19(1). – p.74-78.
- Koblenzer C.S. The dysmorphic syndrome // *Arch. Dermatol.* 1985.- 121.- p. 780-784.
- Morselli E. Sulla dismorfofobia e sulla tafefobia. // *Bolletino della Accademia di Genova.* – 1886. - №6. - p.110-119.
- Vashi N., Vashi N.A. Beauty and Body Dysmorphic Disorder. A Clinician's Guide. - Springer, - 2015. – 200p.
- Дробышев А.Ю., Чантырь И.В., Дробышева Н.С., Медведев В.Э., Фролова В.И., Фофанова Ю.С. Психометрическая оценка уровня тревоги и депрессии у взрослых пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями. // *Медицинский алфавит. Стоматология.* – 2015. – Том4. №22(263). – с.39-41.
- Матвеев В.Ф., Попилина С.В. Психические нарушения у больных с врожденными косметическими дефектами лица. // *Невропатология и психиатрия.* – 1973. - №4.
- Медведев В.Э., Дробышев А.Ю., Фролова В.И., Мартынов С.Е. Психопатологические и патохарактерологические расстройства у пациентов с травмами челюстно-лицевой области (аспекты клиники и терапии). // *Российская стоматология.* – 2015.- №8(4). - с.44-51.
- Михайлова В.В. Особенности реабилитации больных с приобретенными и врожденными деформациями челюстно-лицевой области в до- и послеоперационном периодах хирургического лечения (клинический, психотерапевтический, психофармакологический аспекты). Дисс. ... канд.мед.наук., М., 1998.
- Под ред. Дробышева А.Ю. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава / под ред. Дробышева А.Ю. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. 368 с. с.5-140
- Medvedev V., Frolova V., Barsegyan T., Drobishev A., Martinov S. Psychometric Assessment of Mood and Anxiety Disorders in Maxillofacial Surgeons' Patients. // *European Psychiatry.*- 2014. - Vol.29, Suppl. – p.1.
- Шамов С.А. Особенности психических нарушений у больных зрелого возраста с косметическими дефектами лицевой области. Патогенез, лечение и профилактика косметических заболеваний и недостатков. / М., - 1982. – с. 165-170.
- Баранская Л.Т. Факторы риска расстройств личностной адаптации у пациентов эстетической хирургии. / Екатеринбург, 2009.
- Медведев В.Э., Барсегян Т.В., Фролова В.И., Мартынов С.Е., Дробышев А.Ю. Патохарактерологические и психопатологические расстройства у пациентов с острой посттравматической деформацией лица (аспекты клиники и терапии). // *Психическое здоровье.* - 2013. - №7. – с. 31-41.
- Медведев В.Э., Виссарионов В.А., Мартынов С.Е. Патохарактерологические и патопсихологические расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога (результаты психометрического исследования). // *Психиатрия и психофармакотерапия.* -2011.-6.-4-8.
- Медведев В.Э., Фролова В.И., Авдошенко К.Е., Виссарионов В.А., Шафирова Е.М., Мартынов С.Е. Патохарактерологические и патопсихологические расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога. // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* -2012.- 3.-60-64.
- Фришберг И.А. Эстетическая хирургия лица. – Академкнига., 2005. – с. 5-14.
- Tignol J., Biraben-Gotzamanis L., Martin-Guehl C., et al. Body dysmorphic disorder and cosmetic surgery: evolution of 24 subjects with a minimal defect in appearance 5 years after their request for cosmetic surgery. // *Eur Psychiatry.* – 2007. - №22(8). – p.520-524.
- Вагина Г.С. Синдром дисморфофобии в клинике шизофрении. // *Журн. невропатол. и психиатр.* 1966. - № 8. - с. 1228.
- Коркина М.В. Дисморфомания в подростковом и юношеском возрасте. – М.: Медицина, 1984.
- Лебединская К. С., Немировская С. В. Клинические варианты дисморфофобического синдрома при шизофрении у подростков // *Актуальные проблемы психоневрологии детского возраста.* М. -1973.-с. 83-88.
- Медведев В.Э., Виссарионов В.А., Авдошенко К.Е., Мартынов С.Е. Распространенность психопатологических и патопсихологических расстройств среди пациентов пластического хирурга и косметолога (результаты психометрического исследования). // *Психиатрия и психофармакотерапия.*-2011.-1.- с.18-22.
- Морозов П.В. Юношеская шизофрения с дисморфическими расстройствами (клинико-катамнестическое исследование). // *Дисс. канд.мед.наук, М., - 1977.*
- Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И. Психосоматические аспекты атипичных прозопагий. // *Психическое здоровье.* – 2015. - №9. – с.43-49.
- Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И., Зуйкова Н.Л., Дробышев А.Ю. Патологические телесные сенсации в челюстно-лицевой области: этиология и подходы к терапии. // *Психическое здоровье.* – 2018. - №5. – с.62-70.
- Bellini S., Zizza M., Paradiso E., et al. Body dysmorphic disorder and personality disorders: a clinical investigation in patients seeking cosmetic surgery // *Ital. J. Psychopathol.* 2003. - № 9 (2). - pp. 149-156.
- Fofanova Y., Medvedev V., Frolova V., Drobishev A. Psychometric Evaluation of Psychopathologic Disorders in Patients with Atypical Facial Pain. // *Psychotherapy and Psychosomatics.* - 2015. – Vol.84(Suppl.1):1-82. – p.23.
- Medvedev V., Frolova V., Fofanova Y., Drobishev A. Psychiatric Disorders in Patients With Atypical Facial Pain. // *European Psychiatry.* – Vol.33., March 2016. - s.625
- Виссарионов В.А., Медведев В.Э., Авдошенко К.Е., Мартынов С.Е. Аффективные и тревожные расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога. // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* – 2011. -3.- с.60-4.
- Матушенко Е.Н. Дисморфофобия в дерматологической практике (аспекты клиники, типологии и терапии). / Дисс. канд.мед.наук., - М., -2013.
- Медведев В.Э., Барсегян Т.В. Оценка эффективности и переносимости антидепрессивной мелатонинэргической терапии у пациентов, перенесших хирургическую коррекцию внешности. // *Журнал неврологии и психиатрии им. Н.Н.Корсакова* - 2014. - №11, Выпуск 2. – с.3-9.
- Медведев В.Э., Барсегян Т.В., Дробышев А.В. Терапия депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, обращающихся за хирургической коррекцией внешности. // *Психическое здоровье.* – 2012. - 5(72). – с.40-45.
- Медведев В.Э., Виссарионов В.А. Распространенность тревожных и депрессивных расстройств среди пациентов пластического хирурга. // *Эстетическая медицина.* – 2011. – 2. – с. 281-287.
- Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И., Дробышев А.Ю., Шипика Д.В., Кузнецов А.Н. Психические расстройства у пациентов с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: распространенность, нозологическая квалификация и терапия. // *Российская стоматология.* - 2016. – Том 9. №4 – с.3-9.
- Coles M.E., Phillips K.A., Menard M. Body dysmorphic disorder and social phobia: cross-sectional and prospective data // *Depress. Anxiet.* 2006. - № 23(1).-pp. 26-33.
- Медведев В.Э. Психические расстройства с необоснованным недовольством собственной внешностью у пациентов пластического хирурга и косметолога. // *Пластическая хирургия и косметология.* – 2016. - №1. – с.69-75.
- Медведев В.Э., Виссарионов В.А., Фролова В.И., Славянская Т.А. Психопатологические аспекты недовольства внешностью в эстетической медицине. // *Вестник последипломного медицинского образования.* – 2016. - №1. – с.31-39.
- Тазобекова Ж.К. Дисморфомания в структуре аффективных приступов при шизофрении. / Автореф. к.м.н. Москва. - 1989.
- Brady K.T., Austin L., Lydiard, R. B. Body dysmorphic disorder: The relationship to obsessive-compulsive disorder // *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1990. - 178. - p. 538-540.

40. Medvedev V.E., Frolova V.I., Fofanova Y.S. Mental disorders in patients with temporomandibular pain-dysfunction syndrome. // *European Psychiatry*. – April 2017. Vol.41., - s. 254.
41. Medvedev V.E., Frolova V.I., Vissarionov V.A. Psychopathological aspects of appearance dissatisfaction in aesthetic medicine. // *European Psychiatry*. – April 2017. Vol.41., - s. 316.
42. Петрова Н.Н., Грибова О.М. Дисторфофобия в клинике эстетической хирургии. // *Психические расстройства в общей медицине*. - 2014. - №1. - с.26-30.
43. Biraben-Gotzamanis L., Aouizerate B., Martin-Guehl C., et al. Body dysmorphic disorder and cosmetic surgery: assessment of 24 subjects with a minimal defect in appearance 5 years after their request for cosmetic surgery. // *Presse Med.* – 2009. - №38(7-8). – p.1062-1067.
44. Pavan C., Simonato P., Marini M., et al. Psychopathologic aspects of body dysmorphic disorder: a literature review. // *Aesthetic Plast Surg.* – 2008. - №32(3). – p.473-484.
45. Phillips K.A. Body dysmorphic disorder: diagnosis and treatment of imagined ugliness. // *J Clin Psychiatry*. – 1996. - №57 Suppl 8. – p.61-64.
46. Медведев В.Э., Фофанова Ю.С., Фролова В.И. Персистирующие идиопатические лицевые боли с позиции психосоматической медицины. // *Архивъ внутренней медицины*. – 2015. - № 4. – с.10-15.
47. Медведев В.Э., Фролова В.И., Барсегян Т.В. Терапия непсихотических психических расстройств у пациентов, обращающихся за хирургической коррекцией внешности. // *Российская стоматология*. – 2013. - №4. – с.15-25.
48. Медведев В.Э. Дисторфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. // *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. – 2016. - №1. – с.49-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-49-55>
49. Медведев В.Э. Дисторфическое расстройство: факторы риска и стереотипы динамики. // *Психическое здоровье*. – 2016. - №5. – с. 13-22.
50. Medvedev V.E., Frolova V.I. Causeless appearance discontentment in patients of plastic surgeons and cosmetologists: risk factors and patterns of dynamics. // *European Psychiatry*. – April 2017. Vol.41., - s. 497.
51. Phillips K.A. Delusional versus nondelusional body dysmorphic disorder: Clinical features and course of illness. // *Psychiatr Res.* – 2006. - №40(2). – p.95-104.
52. Медведев В.Э., Фролова В.И., Мартынов С.Е., Виссарионов В.А. Психические расстройства с необоснованным недовольством собственной внешностью у пациентов пластического хирурга и косметолога. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2016. - №6. – с.49-54.
53. Медведев В.Э., Фролова В.И., Мартынов С.Е., Виссарионов В.А. Дисторфическое расстройство в структуре психических расстройств пациентов пластического хирурга и косметолога. // *Психическое здоровье*. – 2017. - №2. – с.48-55.
54. Medvedev V.E., Fofanova Y.S., Frolova V.I., Drobyshev A.U. Proportions of anxiety and depression symptoms in adult cleft patients and non-cleft patients with skeletal malocclusions. // *European Psychiatry*. – April 2017. Vol.41., - s. 497.
55. Semiz U., Basoglu C., Ceti M., et al. Body dysmorphic disorder in patients with borderline personality disorder: prevalence, clinical characteristics, and role of childhood trauma // *Acta Neuropsychiatrica*. -2008.-20 ( 1 ).- p. 33

# Психопатологические проявления у врачей на фоне профессионально обусловленной циркадной дизритмии

А.Ф. Крот, О.А. Скугаревский, Н.К. Григорьева

УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
г. Минск, Республика Беларусь

## Резюме

Сменная работа в ночное время является частью деятельности профессионала здравоохранения. В ночное время организм врача подвергается привычным профессиональным нагрузкам, к которым присоединяется околосуточная дизритмия, которая, при длительной работе в ночное время, становится хронической и, вероятно, оказывает влияние на формирование и течение психопатологической симптоматики. Исследован психопатологический профиль врачей, дежурящих в ночное время. Обследовано 755 врачей, 446 из них дежурили в ночное время, 309 составили группу сравнения. По результатам исследования можно утверждать, что сменная работа в ночное время драматично ухудшает психопатологический статус врача, с возрастом приводя к срыву адаптационных процессов и увеличивая вероятность развития соматической патологии.

**Ключевые слова:** профессионально обусловленная циркадная дизритмия, сменная работа в ночное время, околосуточный десинхронизм, психопатологическая симптоматика, SCL-90-R.

**Для цитирования:** А.Ф. Крот, О.А. Скугаревский, Н.К. Григорьева. Психопатологические проявления у врачей на фоне профессионально обусловленной циркадной дизритмии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 2: 37–41.

## Psychopathological manifestations doctors on the background professionally determined circadian dysrhythmia

A.F. Krot, O.A. Skugarevsky, N.K. Grigorieva

EE "Belarusian State Medical University" Minsk, Republic of Belarus

## Summary

Night shift work is part of the health professional's job. At night, the physician's body is exposed to habitual professional stress, which is joined by circadian dysrhythmia, which, with prolonged work at night, becomes chronic and, probably, affects the formation and course of psychopathological symptoms. The psychopathological profile of doctors on duty at night was investigated. 755 doctors were examined, 446 of them were on duty at night, 309 made up the comparison group. According to the results of the study, it can be argued that shift work at night dramatically worsens the psychopathological status of a doctor, leading to a breakdown of adaptation processes with age and increasing the likelihood of developing somatic pathology.

**Key words:** professionally conditioned circadian dysrhythmia, shift work at night, circadian desynchronization, psychopathological symptoms, SCL-90-R.

**For citation:** A.F. Krot, O.A. Skugarevsky, N.K. Grigorieva. Psychopathological manifestations doctors on the background professionally determined circadian dysrhythmia. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 2: 37–41.

**Актуальность.** В процессе работы врач находится под давлением множества психотравмирующих факторов, исходящих как из межличностных и социальных стрессоров, так и из собственно профессиональной деятельности [1, 2], что не может не отражаться на его психосоциальном функционировании. Исследования в профессиональных выборках Российской Федерации показывают неудовлетворительный уровень как здоровья врачей, так и их социального функционирования, неудовлетворенность материальным состоянием, жилищными условиями и наличие желания сменить профессию у значительного числа респондентов [3; 5]. Наше исследование посвящено оценке психосоматического компонента здоровья врачей в контексте особенностей их профессиональной деятельности.

**Цель.** Исследование влияния работы в ночную смену как одного из факторов циркадной дизритмии на формирование психопатологической симптоматики у врачей для последующего обоснования оптимизации профилактических мероприятий у данного контингента.

**Задачи.** Исследовать психопатологический профиль врачей, не работающих в ночную смену. Дать сравнитель-

ную оценку результатов исследования у врачей, работающих в ночную смену (основная группа) и не работающих в ночную смену (группа сравнения). Оценить влияние особенностей социальных факторов и профессиональной деятельности респондентов на показатели психопатологического профиля в основной группе. На основании полученных результатов обосновать необходимость проведения профилактических мероприятий в данных группах.

**Дизайн исследования.** Обсервационно-аналитическое с помощью метода случай-контроль с направленным подбором групп.

**Материалы и методы.** Нами было проведено поперечное исследование 755 врачей, возрастная медиана у которых составила Me 40 (31; 49) лет. Обследованный контингент был разделен на основную, включавшую врачей, дежурящих в ночное время (n=446), и группу сравнения, состоящую из врачей, не дежурящих ночью (n=309). Респонденты, принявшие участие в исследовании, работали как в стационарах, так и на амбулаторном приеме, выполняя свои функциональные обязанности. Таким образом, формально (по результатам периодических медицинских осмотров) они не имели медицинских противопоказаний

Рисунок 1. Показатели SCL-90R в основной группе (n=446) и группе сравнения (n=309) (\*p<0,0001)

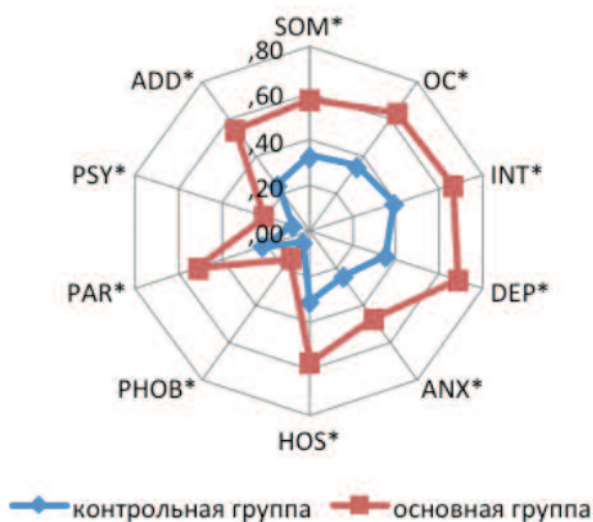


Рисунок 2. Сравнение показателей подшкал SCL-90R в основной группе у респондентов до 40 лет (n=255) и старше 40 лет (n=191) (\*p<0,0001, \*\*p<0,004)

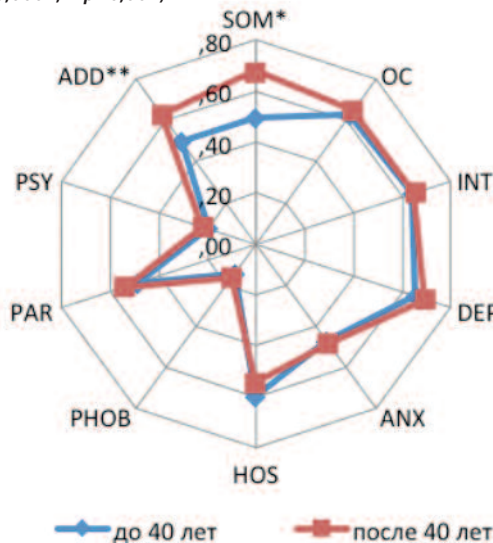


Таблица 1. Сравнение показателей подшкал SCL-90-R в возрастной группе до 40 лет у дежурящих и не дежурящих респондентов с расчетом величины эффекта Cohen's d

Шкала SCL-90R	Дежурящие n=225		Недежурящие n=171		Уровень значимости	Величина эффекта Cohen's d
	M	σ	M	σ		
1	2	3	4	5	6	7
Соматизация - SOM	0,50	0,40	0,33	0,31	p<0,0001	0,78
Обсессивно-компульсивные расстройства - OC	0,63	0,47	0,43	0,40	p<0,0001	0,46
Межличностная сензитивность - INT	0,65	0,51	0,48	0,45	p<0,001	0,35
Депрессия - DEP	0,66	0,51	0,41	0,40	p<0,0001	0,55
Тревожность - ANX	0,47	0,38	0,29	0,31	p<0,0001	0,52
Враждебность - HOS	0,60	0,50	0,38	0,33	p<0,0001	0,52
Фобическая тревожность - PHOB	0,14	0,25	0,07	0,21	p<0,005	0,30
Паранойяльные симптомы - PAR	0,49	0,48	0,27	0,37	p<0,0001	0,51
Психотизм - PSY	0,20	0,30	0,10	0,22	p<0,0001	0,38
Дополнительные симптомы - ADD	0,50	0,45	0,27	0,31	p<0,0001	0,60
Уровень психического дистресса - GSI	0,49	0,34	0,32	0,27	p<0,0001	0,55
Интенсивность дистресса - PSDI	1,35	0,32	1,22	0,27	p<0,0001	0,44
Широта диапазона симптоматики - PST	30,92	16,00	21,63	15,00	p<0,0001	0,60

к работе и запроса на оказание неотложной медицинской помощи. Для самостоятельного заполнения всем опрашиваемым была предложена шкала общей психопатологической симптоматики SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised), вопросы которой сгруппированы в ряд подшкал Соматизация (SOM), Обсессивность-компульсивность (OC), Межличностная сензитивность (INT), Депрессия (DEP), Тревожность (ANX), Враждебность (HOS), Фобическая тревожность (PHOB), Паранойяльные тенденции (PAR), Психотизм (PSY), Дополнительные вопросы, касающиеся нарушений сна, пищевого поведения, чувства вины и мыслей о смерти (ADD) [6]. Также нами была использована социальная анкета, в которую вошли вопросы, касающиеся особенностей профессиональной деятельности и личной жизни обследуемых врачей.

Полученные результаты были обработаны статистически при помощи программ STATISTICA 8,0 и SPSS 21,0 с использованием описательных статистик. Оценка достоверности разницы сравниваемых величин производилась с помощью U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-

test) и критерия  $\chi^2$  (Chi) – критерий согласия Пирсона для непараметрических данных, критерия Стьюдента (t) для параметрических данных.

Оценка значимости влияния ночных дежурств на психопатологический профиль респондентов осуществлялась при помощи величины эффекта (effect size)  $\eta^2$  (эта-квадрат) – показателя, характеризующего силу экспериментального воздействия, т. е. влияния независимой переменной на зависимую. Нами использовался показатель d (Cohen, 1977): менее 0,2 – слабый эффект, 0,5 – средняя величина эффекта и более 0,8 – сильные эффекты [4].

Достоверным считался уровень значимости  $p<0,05$ .

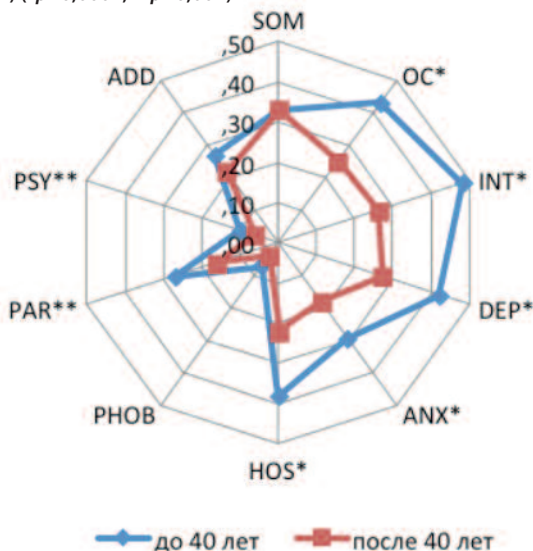
### Результаты и обсуждения

При сравнении показателей подшкал SCL-90-R у респондентов основной группы и группы сравнения достоверно худшие результаты по всем подшкалам имели врачи, дежурящие в ночное время. Рассматривая фактор ночных дежурств как независимую переменную, мы рассчитали величину эффекта, то есть степень выраженности ста-

Таблица 2. Сравнение показателей подшкал SCL-90-R в возрастной группе после 40 лет у дежурящих и не дежурящих респондентов с расчетом величины эффекта Cohen's d

Шкала SCL-90R	Дежурящие n=191		Недежурящие n=137		Уровень значимости	Величина эффекта Cohen's d
	М	σ	М	σ		
1	2	3	4	5	6	7
Соматизация - SOM	0,68	0,49	0,33	0,33	p<0,0001	0,84
Обсессивно-компульсивные расстройства - OC	0,65	0,51	0,25	0,27	p<0,0001	0,98
Межличностная сензитивность - INT	0,66	0,52	0,26	0,24	p<0,0001	0,99
Депрессия - DEP	0,70	0,56	0,27	0,25	p<0,0001	0,99
Тревожность - ANX	0,48	0,48	0,18	0,20	p<0,0001	0,82
Враждебность - HOS	0,54	0,49	0,22	0,22	p<0,0001	0,84
Фобическая тревожность - PHOB	0,16	0,27	0,04	0,10	p<0,0001	0,59
Паранойяльные симптомы - PAR	0,54	0,56	0,16	0,22	p<0,0001	0,89
Психотизм - PSY	0,22	0,33	0,06	0,15	p<0,0001	0,62
Дополнительные симптомы - ADD	0,63	0,50	0,22	0,28	p<0,0001	1,01
Уровень психического дистресса - GSI	0,54	0,39	0,21	0,18	p<0,0001	1,08
Интенсивность дистресса - PSDI	1,39	0,36	1,13	0,27	p<0,0001	0,82
Широта диапазона симптоматики - PST	33,10	18,40	15,85	12,02	p<0,0001	1,11

Рисунок 3. Сравнение показателей подшкал SCL-90R в группе сравнения у респондентов до 40 лет (n=255) и старше 40 лет (n=191) (\*p<0,0001, \*\*p<0,004)

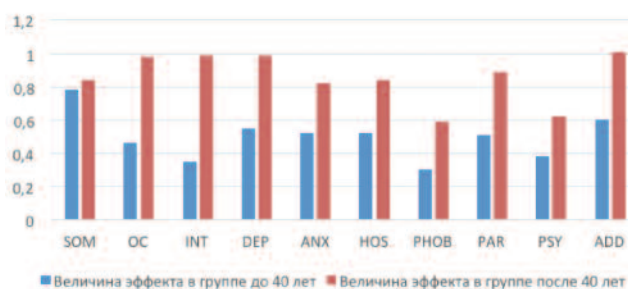


статистически значимых различий, взяв в качестве зависимых переменных показатели подшкал SCL-90-R. По всем подшкалам величина эффекта была средней ( $d > 0,5$ ), за исключением интегративного показателя широты диапазона симптоматики PST, в котором дежурящие ночью респонденты также имеют достоверно худшие показатели, но с высоким эффектом ( $d > 0,8$ ) (Рис. 1).

Предполагая наличие закономерностей в формировании психопатологической симптоматики у врачей в зависимости от семейного положения, мы сравнили дежурящих и не дежурящих врачей, состоящих в браке, а также дежурящих и не дежурящих врачей, не состоящих в браке. Достоверно худшие показатели в первом и во втором случае по всем подшкалам SCL-90-R были выявлены у дежурящих респондентов.

Семейное положение внутри группы дежурящих в ночное время респондентов определяет худшие показатели по таким шкалам SCL-90-R, как OC (обсессивность-компульсивность) ( $p=0,006$ ), DEP (депрессия) ( $p=0,005$ ), PHOB (фобическая тревожность) (0,02), PSY (психотизм) (0,047), а также в интегративных шкалах GSI (0,042), PSDI (0,035)

Рисунок 4. Величины эффекта подшкал SCL-90-R при сравнении дежурящих и не дежурящих респондентов в возрастных подгруппах до 40 лет (n=396) и старше 40 лет (n=328) ( $p < 0,0001$ )



у не состоящих в браке по сравнению с состоящими. При этом описанной закономерности не отмечается в группе не дежурящих в ночное время респондентов, где показатели SCL-90-R не имеют достоверных отличий у состоящих и не состоящих в браке респондентов. Опираясь на полученные данные, можно утверждать то, что состоящие в браке респонденты лучше переносят ночные дежурства в отношении формирования психопатологической симптоматики, относительно их не состоящих в браке коллег.

Анализ возрастной дисперсии исследуемой группы показал, что возраст 40 лет является медианой (Me 40,00 лет варьируя от 23 до 77 лет). Этот возраст использовался в качестве условной границы дихотомизации групп по возрастам. Предполагая, что существуют возрастные особенности формирования психопатологической симптоматики, мы оценили ее спектр у дежурящих врачей, разделив их на возрастные подгруппы до 40 и после 40 лет. Мы оценили достоверность различий по подшкалам SOM (соматизация) ( $p < 0,0001$ ) и ADD (плохой аппетит, переедание, расстройства сна) ( $p < 0,004$ ), отражающим наличие психосоматической симптоматики. Полученные результаты указывают на факт возрастного нарастания соматизации (Рис. 2). По иным подшкалам SCL-90-R достоверность различий в группах дежурящих респондентов до 40 лет и после 40 лет отсутствовала.

В то же время анализ актуальной психопатологической симптоматики в возрастных подгруппах до и после 40 лет не дежурящих врачей (Рис. 3) позволяет констатировать

Рисунок 5. Сравнение показателей подшкал SCL-90R в основной группе (n=225) и группе сравнения (n=171) у респондентов до 40 лет (\* $p < 0,0001$ , \*\* $p < 0,005$ )

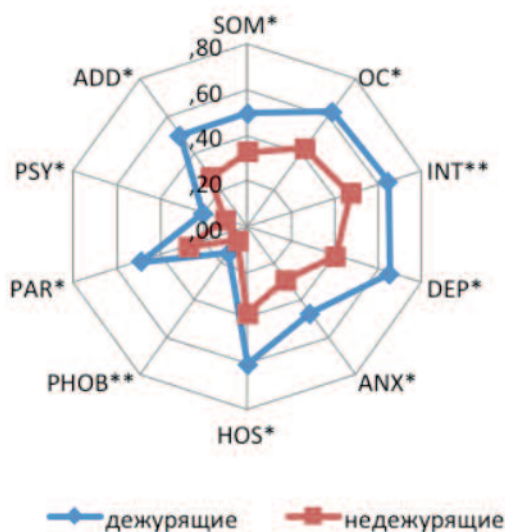
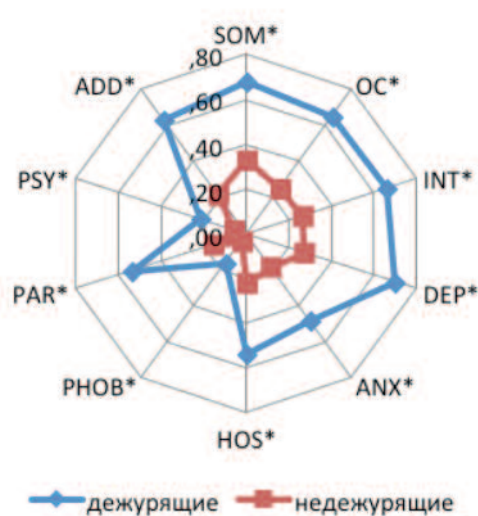


Рисунок 6. Сравнение показателей подшкал SCL-90R в основной группе (n=191) и группе сравнения (n=137) у респондентов старше 40 лет ( $p < 0,0001$ )



отсутствие достоверных различий по шкалам SOM ( $p=0,95$ ) и ADD ( $p=0,18$ ). Более того, не дежурящие респонденты старшей возрастной группы имеют достоверно лучшие показатели, чем их младшие коллеги, по всем иным подшкалам SCL-90-R.

Это отчетливо диссоциирует с данными, полученными в группе работающих в ночную смену респондентов, у которых выраженность невротической симптоматики и паранойяльные тенденции, отраженные в шкалах OC, INT, DEP, ANX, HOS, PAR, PSY, сохраняются на одном уровне во всех возрастных группах.

При оценке величины эффекта было обнаружено, что сила влияния ночных дежурств на показатели психосоматического благополучия в возрастных группах также различна: у врачей до 40 лет степень выраженности эффекта от работы в ночное время находилась на среднем уровне по 8 показателям и была слабой по 5 показателям SCL-90R, тогда как у врачей старше 40 лет по 11 подшкалам SCL-90R имел место сильный эффект, и по 2 показателям величина эффекта была средней (Таб. 1, 2, Рис. 4, 5, 6).

С возрастом (старше 40 лет) разница в величине вклада ночных дежурств (величина эффекта) в формирование психопатологической симптоматики становилась более очевидной не столько за счет морбидного влияния самих дежурств, сколько за счет контраста с уровнем психопатологической болезненности (SCL-90-R) у не дежурящих.

Не дежурящие респонденты старше 40 лет демонстрировали больший уровень адаптивности (меньшая выраженность симптоматики) в отношении невротических проявлений. В случае актуализации механизмов соматизации возраст у не дежурящих врачей не имел существенного значения. Если же врач работал с ночными дежурствами, то возраст агgravировал механизмы соматизации.

Дежурящие в ночное время специалисты возрастных групп до 40 и после 40 лет не имели достоверных различий по «невротическим» подшкалам SCL-90-R (Рис. 2, 3).

В возрастных подгруппах, выделенных по процентильям (до 26, 27-32 и 32-40), по ряду подшкал SCL-90-R достовер-

ность различий между дежурящими и не дежурящими респондентами отсутствовала.

Оценивая уровень хронической соматической патологии, отмеченной респондентами при заполнении социальной части опросника, мы получили данные, подтверждающие вышеприведенные результаты.

Соматическая патология достоверно чаще встречается у дежурящих в ночное время респондентов  $\chi^2=20,200$  при  $p=0,0001$ .

Частота встречаемости соматической патологии у дежурящих врачей старше 40 лет составила 65%, тогда как этот же показатель у не дежурящих врачей старше 40 лет составил 45%  $\chi^2=12,568$  при  $p=0,0001$ . При сравнении дежурящих и не дежурящих врачей возрастной группы до 40 лет соотношение составляет – 49% к 35%  $\chi^2=8,770$  при  $p=0,003$  соответственно.

### Выводы

1. Работа в ночное время ухудшает не только психическое, но и соматическое состояние профессионалов здравоохранения.

2. Полученные результаты указывают на то, что молодые врачи исследуемой группы в возрастной подгруппе до 40 лет испытывают значительный дистресс вне связи с дежурствами. Они реагируют на профессиональный стресс всем спектром невротических переживаний, описываемым такими подшкалами SCL-90-R, как OC, INT, DEP, ANX и HOS. При этом у дежурящих врачей интенсивность невротизации достоверно выше, что определяется вкладом околосуточной дизритмии в течение психопатологических процессов.

3. Ночные дежурства усугубляют психопатологическую симптоматику (SCL-90-R), предопределяя высокий уровень влияния (величина эффекта) в возрасте после 40 лет.

4. С возрастом (после 40 лет) отмечается приспособление к профессиональным трудностям у не дежурящих врачей, уровень невротизации которых становится заметно ниже, чем у их более молодых коллег. Таким образом,



работа в ночное время критично снижает адаптационные возможности врачей, делая их уязвимыми к расстройствам невротического спектра.

5. У дежурящих врачей в возрастной группе после 40 лет соматизация становится критичной проблемой, имеющей отчетливые причинно-следственные связи с многолетней работой в ночную смену.

6. При анализе частоты встречаемости хронической соматической патологии в основной группе и группе сравнения полученные результаты указывают на достоверно большую распространенность соматической патологии у работающих в ночную смену врачей. Психосоматические реакции на невротическом и патофизиологическом фоне, определяемом хронической профессионально обусловленной циркадной дизритмией, переходят на уровень органоневрозов со сформированной и объективно выявляемой соматической патологией.

Таким образом, становятся очевидными возрастные изменения психосоматического статуса в исследуемой группе, когда не дежурящие врачи с возрастом успешно адаптируются к профессиональному стрессу, объективно снижая уровень невротической симптоматики, паранойальных тенденций, а также в целом переживая профессиональный стресс легче и менее интенсивно. Дежурящие же врачи с возрастом объективно не обнаруживают изменений в уровне невротической симптоматики и паранойальных тенденций, более того, соматизируют эмоциональные перегрузки, выходя на драматично более высокий уровень соматизации и, соответственно, хронической соматической патологии, чем их не дежурящие коллеги.

7. Нахождение в браке оказывает протективное действие относительно психопатологии у врачей, дежурящих в ночное время.

8. Исходя из полученных данных, можно рекомендовать к работе в ночное время молодых (до 40 лет), состоящих в браке и не имеющих какой-либо хронической патологии врачей.

#### Литература:

1. Адриянов, С.В. Профессиональное здоровье врача / С.В. Адриянов // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2017. - Том 7. № 1. - С. 273-274.
2. Бодагова, Е.А. Психическое здоровье и качество жизни врачей / автореферат - Москва. - 2013. - 180 с.
3. Говорин, Н.В. Психическое здоровье и социальное функционирование врачей / Н.В. Говорин, Е.А. Бодагова // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - №8. - С. 107-109;
4. Калькулятор размера эффекта [Электронный ресурс]. - 2019. - Режим доступа: <http://www.socscistatistics.com/effectsize/Default3.aspx>. - Дата доступа. - 22.03.2019.
5. Руженская, Е.В. Профессиональное здоровье медицинского персонала психиатрических учреждений / Е.В. Руженская // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2013. - С. 8-11.
6. Тарабрина, Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса / Н.В. Тарабрина // СПб: Питер. - 2001. - 272 с.

# Рокона®

ФЛУВОКСАМИН 50 и 100 мг

Мощный ингибитор обратного захвата серотонина с высоким сродством к сигма-1 рецепторам<sup>1</sup>

НЕ БОЙСЯ, Я С ТОБОЙ



- для терапии депрессий различного типа (в т. ч. тревожных) и обсессивно-компульсивных расстройств<sup>1, 2</sup>
- повышает уровень собственного мелатонина<sup>2</sup>
- производится только из европейской субстанции<sup>3</sup>



ЗАО «ФармФирма «Сотекс»  
115201, Москва, Каширское ш., д.22, корп.4, стр.7  
Тел.: +7 495 231-1512. Факс: +7 495 231-1509, [www.sotex.ru](http://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.rusminzdrav.ru](http://grls.rusminzdrav.ru)). Фармацевтическая субстанция флувоксамин производства Синтон.с.р.о., Чехия

Информация предназначена для медицинских, фармацевтических работников



# Эффективность и безопасность карипразина для лечения шизофрении с негативными симптомами при недостаточной эффективности предшествующей антипсихотической терапии: наблюдательное исследование (расширенный реферат)

E. Rancans<sup>1</sup>, Z. Borbála Dombi<sup>2</sup>, P. Mátrai<sup>2</sup>, Á. Barabácssy<sup>2</sup>, B. Sebeb, I. Skrivelec и G. Németh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра психиатрии и аддитивных расстройств, Рижский университет им. Страдыня, г. Рига, Латвия;

<sup>2</sup>Медицинский отдел ОАО «Гедеон Рихтер», г. Будапешт, Венгрия и представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Латвии, г. Марупе, Латвия.

© Коллектив авторов, International Clinical Psychopharmacology 2021

**Для цитирования:** E. Rancans, Z. Borbála Dombi, P. Mátrai, Á. Barabácssy, B. Sebe, I. Skrivelec и G. Németh. Эффективность и безопасность карипразина для лечения шизофрении с негативными симптомами при недостаточной эффективности предшествующей антипсихотической терапии: наблюдательное исследование (расширенный реферат). Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 2: 42–49.

## The efficacy and safety of cariprazine for the treatment of schizophrenia with negative symptoms with insufficient effectiveness of the previous antipsychotic therapy: observational research (extended abstract)

E. Rancans<sup>1</sup>, Z. Borbála Dombi<sup>2</sup>, P. Mátrai<sup>2</sup>, Á. Barabácssy<sup>2</sup>, B. Sebeb, I. Skrivelec, G. Németh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Addictive Disorders, Riga University Stradynia, Riga, Latvia;

<sup>2</sup>Medical department of Gedeon Richter OJSC, Budapest, Hungary, and representative office of Gedeon Richter OJSC in Latvia, Marupe, Latvia.

**For citation:** E. Rancans, Z. Borbála Dombi, P. Mátrai, Á. Barabácssy, B. Sebe, I. Skrivelec и G. Németh. The efficacy and safety of cariprazine for the treatment of schizophrenia with negative symptoms with insufficient effectiveness of the previous antipsychotic therapy: observational research (extended abstract). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 2: 42–49.

### Введение

Шизофрения — это хроническое психотическое расстройство, которым страдают около 20 миллионов людей во всем мире (James et al., 2018). Заболевание характеризуется выраженными нарушениями мышления и восприятия, которые включают три домена симптомов: позитивные, негативные и когнитивные (WHO, 2015, 2016). Шизофрения преимущественно связана с развитием позитивных симптомов, которые играют важную роль в диагностике заболевания (Feighner et al., 1972; APA, 2013; WHO, 2016), однако негативные симптомы, такие как ангедония, абулия, асоциальность, алогия и притупленный аффект, считаются основной клинической дименсией шизофрении (Bleuler, 1950; Bucci and Galderisi, 2017). Нейролептики, составляющие первую линию терапии, нацелены преимущественно на купирование позитивных симптомов, поэтому лечение негативных симптомов остается важнейшей нерешенной задачей психиатрии, особенно в контексте полноценного восстановления пациента (Erhart et al., 2006; Stahl and Buckley, 2007). Недостаточная эффективность антипсихотической терапии в присутствии негативных симптомов неоднократно освещалась в клинических исследованиях и метаанализах (Leucht, Corves et al., 2009; Leucht, Komossa et al., 2009; Fusar-Poli et al., 2015; Iasevoli et al., 2018; Huhn et al., 2019).

Негативные симптомы гетерогенны и существенно отличаются не только этиологией, но и ответом на то или

иное вмешательство (Galderisi et al., 2017; Galderisi et al., 2018). Например, вторичные негативные симптомы могут быть следствием позитивных симптомов, депрессии или двигательных расстройств и, следовательно, не относятся к первичным проявлениям основной симптоматики (Galderisi et al., 2017; Kirschner et al., 2017; Galderisi et al., 2018). Сходным образом, когнитивные нарушения взаимосвязаны с негативными симптомами и усугубляются при наличии последних (Luther et al., 2020). Такая гетерогенность делает затруднительным не только лечение (Stahl and Buckley, 2007; Galderisi et al., 2018), но и оценку негативных симптомов (Marder et al., 2013; Galderisi et al., 2018). Galderisi и соавт. (2018) в недавнем обзоре подтвердили, что, несмотря на совершенствование инструментов оценки негативных симптомов (Daniel, 2013), подобные шкалы используются преимущественно в исследованиях и вызывают серьезные сложности в повседневной клинической практике. Что касается диагностики и лечения шизофрении, только 6,5% врачей используют клинические шкалы в ежедневной работе (Gilbody et al., 2002). В частности, многие клиницисты считают стандартизированные оценки трудновыполнимыми, клинически нецелесообразными и ресурсоемкими, особенно с точки зрения администрирования (Gilbody et al., 2002; Zimmerman and McGlinchey, 2008).

Карипразин представляет собой нейролептик третьего поколения, который недавно был зарегистрирован для лечения шизофрении (Németh et al., 2017; Krause et al., 2018;

Для данной статьи доступно вспомогательное цифровое приложение. В печатной статье содержатся прямые ссылки, которые также представлены в HTML- и PDF-версиях данной статьи, опубликованных на сайте журнала ([www.intclinpsychopharm.com](http://www.intclinpsychopharm.com)).

Эта статья находится в открытом доступе и распространяется в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 (с указанием авторства, некоммерческая, без производных) (CCBY-NC-ND), которая допускает скачивание и распространение при условии надлежащего указания авторства. Документ не может подвергаться каким-либо изменениям или использоваться в коммерческих целях без разрешения журнала.

0268-1315 © Коллектив авторов, 2021 Опубликовано издательством «Уолтерс Клувер Хелс Инк.» (Wolters Kluwer Health, Inc.)

DOI: 10.1097/YIC.0000000000000351

Cerveri et al., 2019). Он отличается от других антипсихотических препаратов тем, что его аффинность к дофаминовым D3-рецепторам *in vitro* в 10 раз превышает аффинность к D2-рецепторам (Kiss et al., 2010). Кроме того, он обладает высокой и сбалансированной активностью в отношении D3- и D2-рецепторов *in vivo* (Slifstein et al., 2013). Результаты краткосрочных и долгосрочных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтвердили гипотезу о том, что карипразин — безопасное и эффективное средство лечения шизофрении (Durgam et al., 2014, 2015, 2016; Kane et al., 2015). В отличие от других современных нейролептиков, карипразин характеризуется высокой эффективностью при лечении пациентов с преобладающими негативными симптомами (Németh et al., 2017; Earley et al., 2019). В ходе рандомизированного двойного слепого исследования Németh и соавт. (2017) отметили, что изменение факторной оценки негативных симптомов по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS-FSNS) через 26 недель относительно исходного показателя было более выраженным при применении карипразина, чем при применении рисперидона (Németh et al., 2017).

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) считаются «золотым стандартом» клинических исследований благодаря возможности получения высококачественных данных по эффективности, однако существует настоятельная необходимость проведения исследований по оценке эффективности и характеристик фармакологических субстанций в условиях повседневной клинической практики (Malm et al., 2009). Наблюдательные исследования позволяют получить важную информацию о безопасности, эффективности и надлежащем применении лекарственных препаратов в рутинной практике врача (Van Vollenhoven and Severens, 2011). Несмотря на то что исследования этого типа считаются в целом менее качественными вследствие неконтролируемого характера и систематической ошибки отбора, важно отметить, что их основная задача состоит не в доказательстве эффективности препарата, а в получении дополнительных данных об эффективности в повседневной клинической практике уже после того, как эффективность была установлена (Dreyer et al., 2010; Van Vollenhoven and Severens, 2011). Таким образом, цель настоящего исследования заключалась в определении эффективности и безопасности карипразина вне клинических исследований.

## Методы

### Дизайн и условия проведения исследования

Это открытое наблюдательное исследование по оценке применения карипразина длительностью 16 недель с гибким подбором доз было проведено в девяти психиатрических больницах Латвии и включало 116 амбулаторных пациентов.

### Этические аспекты

Протокол исследования был утвержден Этическим комитетом Рижского университета им. Страдыня (27 сентября 2018 г.; № 6-2/2). Государственное агентство лекарственных средств Республики Латвия опубликовало разрешение на своем официальном вебсайте (02 ноября 2018 г.). Все пациенты предоставили письменное согласие на участие в исследовании.

### Пациенты

К участию в исследовании допускались взрослые пациенты (в возрасте 18 лет и старше) при соблюдении следующих условий: диагноз шизофрении, установленный в со-

ответствии с критериями международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10); наличие негативных симптомов, подтвержденное клиническим заключением; как минимум слабовыраженное заболевание согласно оценкам по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S); отсутствие предшествующей терапии карипразином. Кроме того, участвовать в исследовании могли только те пациенты, у которых предшествующая антипсихотическая терапия, нацеленная на лечение различных симптомов, была недостаточно эффективной, либо наблюдались побочные эффекты такой терапии и/или стремление сменить лекарственный препарат. При подтвержденном синдроме зависимости от бензодиазепинов или алкоголя, применении нейролептиков пролонгированного действия в течение предыдущих 42 дней, наличии серьезного и нестабильного соматического заболевания, беременности или несоответствии требованиям к применению карипразина, указанным в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), пациентов исключали из исследования.

### Лечение

Пациенты получали карипразин в соответствии с рекомендациями, изложенными в ОХЛП. Надлежащую дозу (1,5, 3, 4,5 или 6 мг) выбирали лечащие врачи на основании клинической оценки. В период перекрестного титрования допускался сопутствующий прием лекарственных средств, включая антипсихотические препараты. Данные о таких препаратах вносили в документацию. Прекращение приема карипразина разрешалось в любое время по просьбе пациента, а также при развитии серьезных нежелательных реакций, несоответствии требованиям ОХЛП и/или на основании клинически обоснованного решения.

### Исходы

Учитывая наблюдательный характер исследования, в качестве инструмента для анализа основной конечной точки была выбрана совокупность клинических вопросов на основе анамнеза с оценкой по семибальной рейтинговой шкале, называемая «краткой оценкой доменов негативных симптомов» (SAND). Она разработана одним из авторов исследования (E. Rancans) и базируется на тех же принципах, что и шкала общего клинического впечатления для оценки шизофрении (CGI-SCH), которую использовали для анализа исходов в одном из крупнейших наблюдательных исследований SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome, «исходы у амбулаторных пациентов с шизофренией») (Haro, Edgell et al., 2003). Опросник SAND включает семь пунктов, два из которых предназначены для оценки позитивных симптомов (бреда и галлюцинаций) и пять — для оценки негативных симптомов (ангедонии, притупленного аффекта, абулии, алогии и асоциальности); см. дополнительную таблицу во вспомогательном цифровом приложении № 1, <http://links.lww.com/ICP/A81>. Каждый пункт в опроснике SAND оценивается по шкале от 0 до 6 баллов (не наблюдается; минимальная степень; легкая степень; средняя степень; среднетяжелая степень; тяжелая степень; крайне тяжелая степень). Подобная система оценивания применяется и в краткой шкале оценки негативных симптомов (BNSS) (Kirkpatrick et al., 2011). В основе опросника SAND лежит пятифакторная модель негативных симптомов шизофрении (Ahmed et al., 2019). В отличие от других валидированных инструментов, применение которых занимает от 15 до 40 минут (Daniel, 2013), SAND — простой и быстрый метод анализа негативных симптомов, облегчающий диагностику и после-

Таблица 1. Распределение пациентов, исходные демографические характеристики, характеристики заболевания и лечения	
Популяция	
Популяция для оценки безопасности, n (%)	116 (100)
Демографические характеристики	
Возраст, среднее (SD), лет	37,4 (11,3)
Мужчины, n (%)	69 (59,5)
Масса тела, среднее (SD), кг	84,6 (20,2)
ИМТ, среднее (SD), кг/м <sup>2</sup>	27,5 (6,2)
Характеристики шизофрении	
Длительность заболевания, среднее (SD), лет	8,4 (7,0)
Диагноз шизофрении, n (%)	
Параноидная шизофрения	82 (70,7)
Простой тип шизофрении	15 (12,9)
Другой тип шизофрении	10 (8,6)
Предшествующая антипсихотическая терапия	
Причины включения, n (%) <sup>а</sup>	
Недостаточная эффективность	94 (81,0)
Тяжелые нежелательные явления	36 (31,0)
Желание пациента	77 (66,4)
Признаки неэффективности, n (%) <sup>а</sup>	
Неполное купирование позитивных симптомов	35 (30,2)
Неполное купирование негативных симптомов	103 (88,8)
Неполное купирование аффективных симптомов	46 (39,7)
Неполное купирование когнитивных симптомов	58 (50,0)
Тип нейролептика, который применяли > 10% пациентов в течение месяца, предшествующего включению в исследование, n (%)	
Кветиапин	38 (32,8)
Оланзапин	24 (20,7)
Галоперидол	23 (19,8)
Арипипразол	22 (19,0)
Рисперидон	19 (16,4)
Клозапин	14 (12,1)
Амисульприд	12 (10,3)
Тип препаратов (отличных от нейролептиков), который пациенты применяли в течение месяца, предшествующего включению в исследование, n (%)	
Бензодиазепины	33 (28,5)
Антидепрессанты	46 (39,7)
Препарат для лечения ЭПС	57 (49,1)
Нормотимики	23 (19,8)
Снотворные	4 (3,5)
Лечение карипразином	
Схема смены терапии, n (%)	
Одномоментное прекращение	45 (38,8)
Перекрестное титрование	71 (61,2)
Начальная доза, n (%), мг/сут	
1,5	101 (87,1)
3,0	9 (7,8)
4,5	2 (1,7)
6,0	4 (3,5)
Поддерживающая доза при прекращении участия в исследовании, n (%), мг/сут	
1,5	13 (11,2)
3,0	32 (27,6)
4,5	33 (28,5)
6,0	35 (30,2)
7,5 <sup>б</sup>	3 (2,6)

Распределение пациентов	
Завершили исследование, n (%)	96 (82,8)
Досрочно выбыли из исследования, n (%)	20 (17,2)
Причина досрочного выбывания из исследования, n (%) <sup>a</sup>	
Неэффективность терапии	4 (20,0)
Нежелательные явления, возникшие во время лечения	9 (45,0)
Отзыв согласия на участие в исследовании	10 (50,0)
Иное	6 (30,0)

<sup>a</sup> Перечисленные категории не являются взаимоисключающими.  
<sup>b</sup> Несоответствие общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), нарушение протокола.

Конечные точки	Исходное значение, среднее (SE)	Последний визит, среднее (SE)	Скорректированное изменение (SE)	
			MMRM	LOCF
Суммарная оценка по опроснику SAND	18,1 (0,5)	11,9 (0,6)	MMRM	-7,3 (0,5) <sup>a</sup>
			LOCF	-6,2 (0,4) <sup>a</sup>
Оценка по подшкале позитивных симптомов опросника SAND	1,6 (0,2)	1,0 (0,2)	MMRM	-0,9 (0,2) <sup>a</sup>
			LOCF	-0,6 (0,1) <sup>a</sup>
Галлюцинации	0,7 (0,1)	0,4 (0,1)	-	-
Бред	0,9 (0,1)	0,6 (0,1)	-	-
Оценка по подшкале негативных симптомов опросника SAND	16,5 (0,4)	10,9 (0,5)	MMRM	-6,3 (0,5) <sup>a</sup>
			LOCF	-5,6 (0,3) <sup>a</sup>
Ангедония	3,2 (0,1)	2,1 (0,1)	-	-
Притупленный аффект	3,4 (0,1)	2,4 (0,1)	-	-
Абулия/апатия	3,5 (0,1)	2,2 (0,1)	-	-
Алогия	2,8 (0,1)	1,9 (0,1)	-	-
Асоциальность	3,5 (0,1)	2,3 (0,1)	-	-
Оценка по шкале CGI-I	-	2,9 (0,1)	MMRM	2,6 (0,1) <sup>a</sup>
			LOCF	2,9 (0,1) <sup>a</sup>
Оценка по шкале CGI-S	4,4 (0,1)	3,7 (0,1)	MMRM	-0,9 (0,1) <sup>a</sup>
			LOCF	-0,7 (0,1) <sup>a</sup>
Впечатление врачей об общей эффективности лечения			Последний визит, n (%)	
Полностью удовлетворен			37 (31,9)	
Удовлетворен			47 (40,5)	
Нейтральное отношение			22 (19,0)	
Не удовлетворен			10 (8,6)	
Крайне не удовлетворен			-	

CGI-I — шкала общего клинического впечатления об улучшении; CGI-S — шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; LOCF — метод переноса вперед данных последнего наблюдения; MMRM — модель со смешанными эффектами для повторных измерений; SAND — краткая оценка доменов негативных симптомов. <sup>a</sup> < 0,001.

дующее наблюдение в повседневной клинической практике. Более того, он включает два наиболее значимых позитивных симптома (галлюцинации и бред), которые нередко обуславливают развитие негативных симптомов, вторичных по отношению к позитивным симптомам (Galderisi et al., 2018). Несмотря на то что опросник SAND не валидирован, его можно рассматривать как модифицированную и комбинированную версию двух валидированных инструментов оценки — шкал BNSS и CGI-SCH (Haro, Kamath et al., 2003). В последней, как и в опроснике SAND, тяжесть симптомов оценивается по семибалльной шкале (Haro, Kamath et al., 2003). Важно отметить, что шкала CGI-SCH широко используется во всем мире при проведении крупномасштабных исследований в условиях повседневной клинической практики (Haro et al., 2003; Suarez and Haro, 2008; Karagianis et al., 2009).

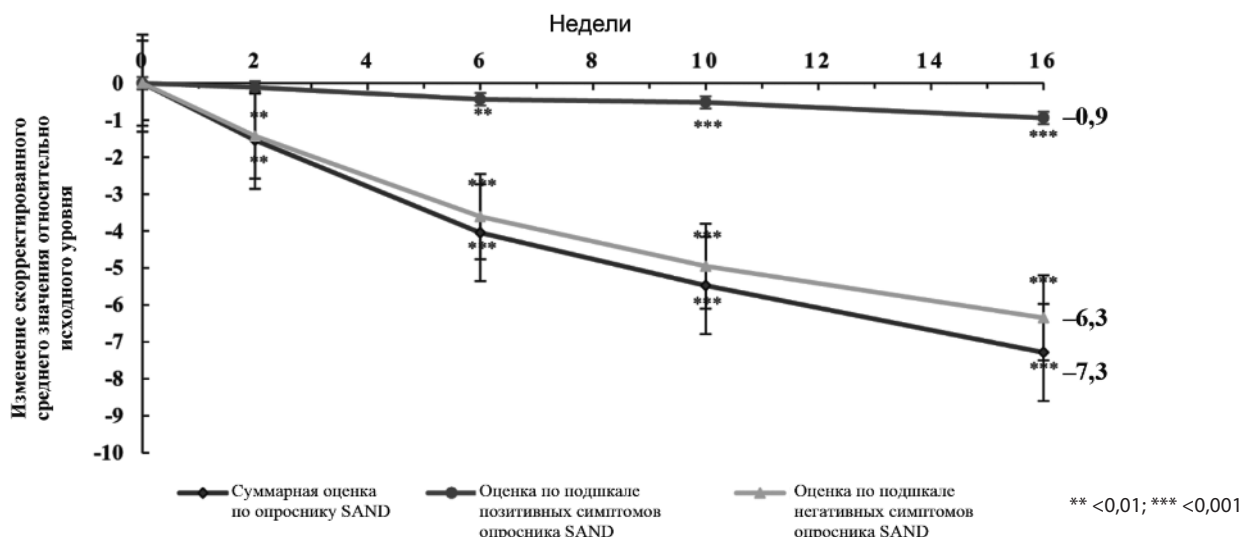
Дополнительные конечные точки включали оценки улучшения состояния и степени тяжести по шкале общего клинического впечатления — CGI-I и CGI-S соответствен-но (Guu, 1976).

Помимо спонтанных сообщений о нежелательных явлениях, при оценке безопасности особое внимание уделяли экстрапирамидным побочным эффектам, таким как острая дистония, паркинсонизм, акатизия и поздняя дискинезия, а также изменениям массы тела. Все указанные явления оценивали проспективно в ходе клинических интервью, для чего использовали 5-балльную шкалу Лайкерта с оценками от «отсутствия симптома» до «тяжелой степени».

Измерения проводили на 0, 2, 6, 10 и 16-й неделях и/или в день досрочного выбывания из исследования. Оценки по опроснику SAND и шкалам CGI-I и CGI-S проводил тот же дипломированный психиатр, который оценивал состояние пациента при включении в исследование.

В конце исследования психиатрам предлагали оценить общее впечатление об эффективности и переносимости терапии по пятибалльной шкале Лайкерта (полностью удовлетворен; удовлетворен; отношусь нейтрально; не удовлетворен; крайне не удовлетворен).

Рисунок 1. Изменение суммарной оценки, а также оценок по подшкалам позитивных и негативных симптомов опросника SAND



### Статистический анализ

Статистический анализ выполняли в полной выборке для анализа, включавшей всех пациентов, которые в период исследования приняли как минимум одну дозу карипразина. Исходные и демографические характеристики пациентов систематизировали описательно с использованием процентных показателей, средних значений и показателей стандартного отклонения или стандартных ошибок.

Средние изменения показателей эффективности относительно исходного уровня на всех визитах анализировали в модели со смешанными эффектами для повторных измерений. Изменения относительно исходного уровня, наблюдаемые на последнем визите, указывали как скорректированные средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов. Для оценки изменений на последнем визите относительно исходного уровня дополнительно выполняли дисперсионный анализ (ANOVA) с подстановкой отсутствующих значений методом переноса вперед данных последнего наблюдения (LOCF). Эту процедуру использовали в качестве анализа чувствительности.

Перед проведением анализа зарегистрированные нежелательные явления кодировали по предпочтительному термину согласно MedDRA (версия 23.0). Самые частые нежелательные явления (наблюдаемые с частотой >2%) указывали для исходного визита (ранее диагностированные нежелательные явления) и последнего визита. Дополнительно систематизировали данные о самых частых (>2%) нежелательных явлениях, возникших во время лечения (НЯВЛ, которые отсутствовали на исходном визите, но отмечались на любом последующем визите, или нежелательные явления, которые наблюдались на исходном визите, но стали более выраженными на любом последующем визите).

Сопутствующие лекарственные препараты, которые пациенты принимали в течение 1 месяца до начала и во время исследования, кодировали при помощи справочника лекарственных препаратов ВОЗ (версия WHO Drug Global от 1 марта 2020 г.) и подразделяли на следующие категории: антидепрессанты, нейролептики, бензодиазепины, препараты для лечения экстрапирамидных симптомов (ЭПС), нормотимики, снотворные или другие.

### Результаты

#### Характеристики пациентов и применяемого лечения

В общей сложности в исследование были включены 116 пациентов. Данные об их распределении, исходных демо-

графических характеристиках и характеристиках заболевания представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составлял приблизительно 37 лет; более половины (60%) участников были мужчинами. У 71% пациентов была диагностирована параноидная шизофрения (код по МКБ-10: F20.0), у 13% — простой тип шизофрении (код по МКБ-10: F20.6), и у 9% — другой тип шизофрении (код по МКБ-10: F20.8). Приблизительно 83% пациентов завершили программу исследования. Наиболее частыми причинами досрочного выбывания были отзыв согласия на участие (50%) и развитие НЯВЛ (45%). Необходимо отметить, что большинство случаев досрочного выбывания наблюдалось на раннем этапе исследования, то есть пациенты с удовлетворительным начальным ответом на лечение карипразином продолжали участие в исследовании.

Сведения о предшествующей антипсихотической терапии и лечении карипразином также указаны в таблице 1. Самой частой причиной включения в исследование была недостаточная эффективность предшествующей антипсихотической терапии, которая наблюдалась у 81% пациентов. В основном такая неэффективность была обусловлена негативными симптомами (89%), когнитивными нарушениями (50%) и аффективными симптомами (40%). К нейролептикам, которые пациенты чаще всего принимали в течение 1 месяца до включения в исследование, относились кветиапин (33%), оланзапин (21%), галоперидол (20%) и арипипразол (19%). Смена терапии преимущественно осуществлялась методом перекрестного титрования (61%). Применение большинства предшествующих нейролептиков было прекращено ко 2-й неделе. Помимо нейролептиков, в течение месяца до включения в исследование около половины пациентов принимали препараты для лечения ЭПС (49%), антидепрессанты (40%) или бензодиазепины (28%). Большинство пациентов (87%) начали лечение карипразином в дозе 1,5 мг/сут, однако в некоторых случаях начальная доза составляла 3,0, 4,5 или даже 6,0 мг/сут. Чаще всего при завершении исследования использовали дозы 6,0 (30%) и 4,5 мг (28%), а также 3,0 мг (28%).

#### Анализ эффективности

Средняя исходная оценка по опроснику SAND равнялась 18,1 (из 42 баллов). Отмечалось существенное различие между оценкой по подшкале позитивных симптомов (1,6 из 12 баллов) и оценкой по подшкале негативных симптомов (16,5 из 30 баллов) (таблица 2). Изменение

скорректированного среднего значения для общей оценки по опроснику SAND на последнем визите (16-я неделя или дата выбывания из исследования) относительно исходного уровня составляло  $-7,3$  (95% ДИ: от  $-8,3$  до  $-6,2$ ;  $p < 0,001$ ); указанная величина была статистически значимой начиная со 2-й недели и далее (рисунок 1). При анализе оценок по подшкалам негативных и позитивных симптомов были выявлены статистически значимые изменения (последний визит:  $-6,3$ , 95% ДИ: от  $-7,3$  до  $-5,4$ ,  $p < 0,001$  и  $-0,9$ , 95% ДИ: от  $-1,2$  до  $-0,6$ ,  $p < 0,001$  соответственно), которые наблюдались начиная со 2-й и 6-й недели и далее. Устойчивость анализа первичной конечной точки подтверждалась результатами анализа чувствительности, который был выполнен для суммарной оценки по опроснику SAND с использованием метода LOCF ( $-6,2$ ;  $p < 0,001$ ), а также для оценок по подшкалам негативных ( $-5,6$ ;  $p < 0,001$ ) и позитивных симптомов ( $-0,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Было обнаружено статистически значимое улучшение оценки по шкале CGI-I — скорректированное среднее значение на последнем визите составило  $2,6$  (95% ДИ:  $2,4-2,8$ ;  $p < 0,001$ ), указывая на то, что у пациентов в среднем отмечалось минимальное/выраженное улучшение (таблица 2). Так, на последнем визите выраженное улучшение было выявлено у 38% пациентов, минимальное улучшение — у 35% пациентов, и отсутствие улучшения — у 11% пациентов (таблица 3).

Средняя исходная оценка по шкале CGI-S составила  $4,4$  балла, свидетельствуя о том, что в исследуемой популяции заболевание было умеренно выраженным. На последнем визите наблюдалось статистически значимое изменение оценок по шкале CGI-S на  $-0,9$  балла (95% ДИ: от  $-1,0$  до  $-0,7$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 2). Это подтверждает общее снижение тяжести заболевания с выраженного/умеренно выраженного до умеренно выраженного/слабовыраженного. На последнем визите у 36% пациентов заболевание носило умеренно выраженный характер (по сравнению с 45% на первом визите), у 35% — слабовыраженный характер (по сравнению с 11% на первом визите), и у 10% — пограничный характер (по сравнению с 0% на первом визите) (таблица 3).

Общее впечатление об эффективности лечения карипразином соответствовало оценкам «удовлетворен» (41% психиатров) и «полностью удовлетворен» (32% психиатров [22 врача]; таблица 2).

#### Анализ безопасности

Сводные данные о нежелательных явлениях, а также впечатлении психиатров о переносимости карипразина представлены в таблице 4. На момент включения в исследование у 44% пациентов наблюдались ранее диагностированные нежелательные явления, связанные с предшествующей антипсихотической терапией (акатизия [23%], паркинсонизм [16%] и гиперпролактинемия [8%]). У 40% участников в период лечения карипразином развились НЯВЛ. Средняя масса тела исходно равнялась  $84,6$  кг (ИМТ  $27,5$ ); среднее различие между исходным значением и значением, наблюдаемым в конце исследования, составило  $-0,3$  кг. Характеризуя общую переносимость лечения, 45% психиатров указали оценку «полностью удовлетворен» и 39% — «удовлетворен».

#### Сопутствующая терапия

В течение 1 месяца, предшествующего включению в исследование, наряду с нейролептиками 49% пациентов принимали препараты для лечения ЭПС, 40% — антидепрессанты, 28% — бензодиазепины и 20% — нормотимики



## Шизофрения ломает судьбы Это возможно изменить



**РЕАГИЛА®**

КАРИПАЗИН

Возвращая жизни смысл



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.

Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.

Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Инструкция по медицинскому применению препарата Реагила® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Реагила® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019. С инструкцией можно ознакомиться на сайте [www.grfs.rosminzdrav.ru](http://www.grfs.rosminzdrav.ru)

Реклама

Оценки по шкале CGI-I	Исходно	Последний визит
Очень выраженное улучшение	–	7 (6,0)
Выраженное улучшение	–	44 (37,9)
Минимальное улучшение	–	40 (34,5)
Без изменений	–	13 (11,2)
Минимальное ухудшение	–	4 (3,5)
Выраженное ухудшение	–	8 (6,9)
Очень выраженное ухудшение	–	–
<b>Оценка по шкале CGI-S</b>		
Норма	–	–
Пограничное психическое расстройство	–	12 (10,3)
Слабовыраженное заболевание	13 (11,2)	41 (35,3)
Умеренно выраженное заболевание	52 (44,8)	42 (36,2)
Выраженное заболевание	42 (36,2)	12 (10,3)
Тяжелое заболевание	9 (7,8)	9 (7,8)
Крайне тяжелое заболевание	–	–
CGI-I — Шкала общего клинического впечатления об улучшении; CGI-S — Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания.		

НЯВЛ, наблюдаемые в период исследования с частотой > 2%, n (%)	
Общее количество пациентов	46 (39,7)
Акатизия	15 (12,9)
Тревога	12 (10,3)
Паркинсонизм	7 (6,0)
Головокружение	4 (3,5)
Вялость	4 (3,5)
Бессонница	3 (2,6)
Нарушения сна	3 (2,6)
Впечатление врачей об общей переносимости лечения, n (%)	
Полностью удовлетворен	52 (44,8)
Удовлетворен	45 (38,8)
Нейтральное отношение	5 (4,3)
Не удовлетворен	12 (10,3)
Крайне не удовлетворен	2 (1,7)
НЯВЛ — нежелательные явления, возникшие во время лечения.	

(таблица 1). Напротив, на последнем визите число участников, применяющих сопутствующие препараты, снизилось (41% пациентов принимали препараты для лечения ЭПС, 36% — антидепрессанты, 28% — бензодиазепины, и 14% — нормотимики). Таким образом, во время лечения карипразином количество пациентов, нуждавшихся в сопутствующей терапии, уменьшилось. Фактически от применения препаратов для лечения ЭПС отказались 14% пациентов, от антидепрессантов и нормотимиков — 5%, и от бензодиазепинов — 3%. В то же время только 7% пациентов начали прием препаратов для лечения ЭПС, 5% — антидепрессантов и бензодиазепинов, и 2% — снотворных. Кроме того, важно отметить, что около половины пациентов продолжали принимать антипсихотические препараты вместе с карипразином, который применялся дополнительно к их предыдущему нейролептику.

### Обсуждение

Это исследование было первым наблюдательным исследованием по оценке эффективности и безопасности карипразиона в условиях повседневной клинической практики. Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия карипразином сопровождалась статистически значимым улучшением состояния пациентов с шизофренией, которые ранее безуспешно лечились антипсихотическими

препаратами. Статистически значимое благоприятное изменение суммарной оценки по опроснику SAND наблюдалось уже на второй неделе исследования. Аналогичное изменение оценок по подшкалам негативных и позитивных симптомов отмечалось начиная со 2-й и 6-й недель соответственно. Описываемое улучшение дополнительно подтверждается изменением средних оценок по шкалам CGI-I и CGI-S, которое составило 2,6 и 1 балл соответственно, указывая на то, что улучшение у пациентов носило минимальный либо выраженный характер, а тяжесть их состояния снизилась с умеренно выраженной до слабовыраженной. Поэтому неудивительно, что более 70% врачей были «удовлетворены» или «полностью удовлетворены» эффективностью карипразиона.

Результаты анализа безопасности карипразиона на основе объединенных данных краткосрочных и долгосрочных рандомизированных клинических исследований уже опубликованы в научной литературе (Earley et al., 2017; Nasrallah et al., 2017). Следует отметить, что в настоящем исследовании был установлен аналогичный профиль безопасности; более 80% врачей были «удовлетворены» или «полностью удовлетворены» переносимостью карипразиона. Это объясняется тем, что, несмотря на развитие некоторых НЯВЛ в период исследования, их количество и степень тяжести были ниже, чем при приеме предшествующих



щих нейролептиков. Наконец, число пациентов, отказавшихся от приема сопутствующих препаратов, было больше, чем число пациентов, начавших их принимать. Следовательно, потребность в лекарственных средствах для лечения ЭПС, нормотимиках и бензодиазепинах во время лечения карипразином уменьшилась.

Результаты этого исследования дополнительно подтверждают представление о карипразине как об эффективном и безопасном препарате для лечения шизофрении с негативными симптомами (Németh et al., 2017; Fleischhacker et al., 2019). На протяжении 16 недель лечения отмечалось статистически значимое снижение тяжести не только негативных симптомов, но и галлюцинаций и бредовых идей, которые зачастую служат причиной развития вторичных негативных симптомов (Galderisi et al., 2017; Kirschner et al., 2017; Galderisi et al., 2018). Помимо эффективности, карипразин характеризовался определенными преимуществами с точки зрения безопасности, поскольку около трети пациентов были включены в исследование в связи с тяжелыми нежелательными явлениями, вызванными приемом предшествующего нейролептика; однако только 8% участников прекратили применение карипразина по той же причине. Кроме того, необходимо отметить, что результаты были получены в условиях повседневной клинической практики, и хотя они не исключают возможности систематической ошибки, но обладают более высокой внешней валидностью, чем результаты РКИ (Cohen et al., 2015).

Настоящее исследование трудно сопоставить с данными научной литературы, так как до сих пор не было проведено ни одного наблюдательного исследования по оценке применения карипразина у пациентов с негативными симптомами. Тем не менее результаты настоящего исследования во многом согласуются с данными двойного слепого рандомизированного сравнительного исследования с применением карипразина (Németh et al., 2017). Благодаря сходству критериев включения в двух исследованиях (пациенты с шизофренией в возрасте 18 лет и старше с преобладающими негативными симптомами и слабовыраженными позитивными симптомами), исходные характеристики исследуемых популяций можно считать сопоставимыми. К сожалению, конечные точки исследований различаются, поэтому возможно сравнение только тех данных, которые были получены с помощью шкал CGI-S и CGI-I. Так, к концу периода лечения в исследовании Németh (26-я неделя) средняя оценка по шкале CGI-I составляла 2,5 балла (Németh et al., 2017). Сходным образом, тот же показатель на 16-й неделе данного исследования равнялся 2,5 балла. Исходные оценки по шкале CGI-S незначительно отличались; тем не менее средние изменения относительно исходного уровня были аналогичны:  $-0,9$  балла на 16-й неделе настоящего исследования и  $-0,95$  балла на 26-й неделе исследования (Németh et al., 2017). Таким образом, можно заключить, что результаты, полученные в условиях повседневной клинической практики, согласуются с данными РКИ.

В то же время следует признать, что представленное исследование имеет ограничения. Во-первых, учитывая дизайн исследования (наблюдательный), результаты необходимо интерпретировать с осторожностью, поскольку для подобных исследований характерна ограниченная внутренняя валидность, связанная с вероятной систематической ошибкой отбора или информационной ошибкой (Cohen et al., 2015). Внутренняя валидность важна при определении эффективности. Иными словами, она подтверждает, что наблюдаемые эффекты обусловлены лече-

нием, а не другими факторами (Cohen et al., 2015). Однако цель настоящего исследования заключалась не в доказательстве эффективности, которую можно установить в РКИ, а в определении истинных преимуществ для пациентов в условиях рутинной клинической практики (Cohen et al., 2015). В действительности настоящее исследование позволило частично воспроизвести результаты исследования Németh и, таким образом, доказать их распространенность на другие популяции пациентов. Во-вторых, первичная конечная точка (оценка по опроснику SAND) не валидирована. Учитывая ограниченность объективных методов обследования в психиатрии (например, МРТ), очень важно использовать надежные и валидированные опросники, которые обеспечивают объективность и сопоставимость данных с другими исследованиями (Bolarinwa, 2015). Однако зачастую использование стандартизированных опросников в условиях клинической практики невозможно (Gilbody et al., 2002; Zimmerman and McGlinchey, 2008). Учитывая вышесказанное, для имитации оценки изменений негативных симптомов в условиях повседневной клинической практики был разработан краткий опросник SAND, основу которого составляет пятифакторная модель негативных симптомов шизофрении (Kirkpatrick et al., 2006). Несмотря на то что опросник не валидирован, он имеет большое сходство с другими стандартизированными инструментами, такими как BNSS, CGI-SCH и PANSS-FSNS. Третье ограничение заключается в применении сопутствующей терапии (например, антидепрессантов) на протяжении всего периода исследования, что повышает риск влияния вмешивающихся факторов на результаты (Viswanathan et al., 2013). Тем не менее применение других лекарственных препаратов при лечении шизофрении широко распространено в клинической практике (Correll et al., 2017), и в ходе настоящего исследования статистически значимых изменений сопутствующей терапии не наблюдалось. Напротив, пациенты чаще отказывались от приема таких препаратов. Наконец, что касается позитивных симптомов, исходные показатели приближались к минимуму. Иными словами, оценки в большей степени соответствовали нижнему краю шкалы, что ограничивает возможность оценки результатов.

## Заключение

Карипразин — это новый нейролептик с уникальным профилем аффинности к дофаминовым D3- и D2-рецепторам, который был разработан для лечения шизофрении и обладает особым свойством снижать тяжесть преобладающих негативных симптомов (Zimnisky et al., 2013; Németh et al., 2017). Цель настоящего наблюдательного исследования заключалась в изучении этого свойства в условиях реальной клинической практики в популяции пациентов с негативными симптомами, у которых предшествующая антипсихотическая терапия оказалась неэффективной. Результаты указывают на благоприятные исходы терапии карипразином: на протяжении периода лечения длительностью 16 недель тяжесть негативных симптомов статистически значимо снизилась. Важно, что результаты исследования согласуются с данными предыдущего РКИ (Németh et al., 2017) и подтверждают их применимость к условиям повседневной клинической практики. Дальнейшие исследования с использованием валидированных опросников должны быть сосредоточены на получении более обширных данных о применении препарата в психиатрических клиниках и изучении его влияния на качество жизни пациентов.

# «Убей меня нежно!», или лечение смертью (об эвтаназии)<sup>1</sup>

## Часть II<sup>2</sup>

Н.А. Зорин

Общество специалистов доказательной медицины (ОСДМ), Москва

### Резюме

Что действительно стоит за легализацией эвтаназии и ее стремительным продвижением по миру? Как она встроена в экономическое и культурное развитие общества? К чему это уже привело и может еще привести в дальнейшем?

Как медицина начала превращаться в свою противоположность, предлагая умерщвление наравне или вместо исцеления, сформировав внутри себя самый целый класс профессиональных палачей? Как произошла подмена понятий, образовавшая оксюморон: «принудительная благая смерть»? Какова роль психиатра, и способен ли он судить о невыносимости страдания умерщвляемых, о наличии у них «свободы воли», «осознании» ими того, о чем они просят, а тем более – не просят? Почему Э. психически больных имеет принципиальные отличия от Э. при телесных болезнях?

**Ключевые слова:** жизнь; смерть; эвтаназия; эвтаназия психически больных; эвтаназия здоровых; модель развития медицины; экономика медицины; деньги; либеральное мировоззрение; языковые игры; милосердие; нацизм; биоэтика, биовласть.

**Для цитирования:** Н.А. Зорин. «Убей меня нежно!», или лечение смертью (об эвтаназии). Часть II. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 1: 50–57.

## Killing me softly! Or treatment by death (on euthanasia) Part II

N.A. Zorin

Russian Society for Evidence Based Medicine, vice-president, Moscow

### Summary

What is it in fact «legalization» of euthanasia and its rapid spread across the world? How is it embedded in the economic and cultural development of society? What has it already led to and where can it lead to in the time to come?

How has medicine begun to evolve into its opposite, proposing killing as well as or instead of healing, forming an entire class of professional executioners as an integral part of the profession? How did the substitution of notions take place, forming an oxymoron: "involuntary good death"?

What is the role of the psychiatrist and is he in a position to judge the unbearable of sufferings of the dying, the presence of their "free will", their "awareness" of what they allegedly request, and even more so, not asking for? Why is euthanasia of the mentally ill fundamentally different from euthanasia in the case of body illnesses?

**Keywords:** life; death; euthanasia; euthanasia of the mentally ill; euthanasia of the healthy; model of medical development; economics of medicine; money; liberal worldview; language games; mercy; nazism; bioethics, bio-power.

**For citation:** N.A. Zorin. Killing me softly! Or treatment by death (on euthanasia) Part II. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 1: 50–57.

### Эвтаназия детей

Детская Эвтаназия (Э.) стоит близко к умерщвлению душевно больных. В обоих случаях речь идет о людях потенциально или фактически беспомощных. Тех, что самим фактом своего существования делегируют право решения о своей жизни третьим лицам.

В Нидерландах соответствующая норма закона была принята в 2002 году, когда разрешили подвергать эвтаназии детей, но только достигших 12-летнего возраста. Бельгийские законодатели пошли еще дальше и возраст ограничивать не стали<sup>3</sup>. В декабре 2013 года Сенат Бельгии одобрил законопроект о детской эвтаназии.

Уже тогда отмечалось, что «в законопроекте есть множество недостатков и недоработок, например, в нем не рассматриваются случаи, при которых один родитель может быть согласен на проведение эвтаназии его ребенку, а другой против».

Как всегда «честь» участвовать в этом и «право первой ночи», выпала «специалистам по психике»: «Для осу-

ществления акта эвтаназии требуется подтверждение психиатром или психологом того факта, что ребенок осознает значение и последствия своего выбора». Окончательное решение о проведении эвтаназии может быть принято только с одобрения родителей. (Цитир. по: [1]).

Почему именно с 12 лет? Это как-то, кем-то обосновано? Наверное, за этим стоит соображение некой «зрелости психики»? Откуда оно? Найти какие-либо основания для такой возрастной границы не удалось.

Кое-что становится понятным (а точнее вовсе непонятным) при рассмотрении иных возрастных ограничений, таких как разрешенный возраст потребления алкоголя (Бельгия с 18 лет (крепкий алкоголь), Нидерланды с 16 лет (до 15% об. алкоголя) и с 18 лет (15% об. и более), и возраст разрешенного приобретения спиртных напитков (Нидерланды с 18 лет (15% об. и более) ... Бельгия с 16 лет (пиво, вино), с 18 лет (крепкий алкоголь); [63]; возраст активного избирательного права (Нидерланды и Бельгия с 18 лет) [64]; возраст, когда можно вступать в сексуальные отно-

<sup>1</sup> В интернет-варианте этой рукописи все цитаты написаны синим курсивом. Все выделения, если не указано специально, сделаны мною Н.З.

<sup>2</sup> Часть I см. [61] Журнал им. П.Б. Ганнушкина №1 | том 23 | 2021, с. 34-44

<sup>3</sup> Бельгия, где в 2014 году в закон об эвтаназии были внесены поправки, позволяющие медикам умерщвлять детей в любом возрасте по их просьбе, пишет Чарльз Лейн в статье для американского издания The Washington Post. Хотя за год, прошедший с момента принятия этой поправки, никто законом не воспользовался, но уже впоследствии эвтаназия детей перестала быть исключительно теоретической возможностью: с января 2016 по 31 декабря 2017 года бельгийские медики сделали смертельные инъекции трем детям, не достигшим 18 лет. Об этом свидетельствуют данные комиссии, которая регулирует эвтаназию в Бельгии. Самому старшему из них было 17 лет. В этом Бельгия не уникальна, поскольку в соседних Нидерландах эвтаназия разрешена с 12 лет. Но бельгийским медикам приходилось прекращать жизни и 9-летних, и 11-летних детей [62].

шения («возраст согласия» и в Нидерландах (статьи 245 и 247), и в Бельгии (статья 372) составляет 16 лет) [65].

То есть пиво – с 16 лет, активное избирательное право – с 18 лет, сексуальные связи с 16 лет, а предварительное решение об эвтаназии, в случае если ребенок («...осознает значение и последствия своего выбора») – с 12 лет... Аналогичная тенденция существует и в вопросах перемены пола<sup>4</sup>. Если это не двойные стандарты, то что?<sup>5</sup>

«Чарльз Лейн в статье для американского издания The Washington Post пишет: «Давать абсолютную медицинскую автономию кому-либо, кто еще слишком мал, чтобы голосовать или на законных основаниях вступать в половые отношения, — абсурдно. Такую возможность решать вопросы жизни и смерти нельзя давать даже тем незастрахованным от ошибки людям, у кого наичистейшие намерения», — добавил он. В Бельгии своего рода либертарианская технократическая власть отбросила все эти сомнения: сторонники эвтаназии настаивают, что некоторые дети, даже наиболее юные, могут обладать той же умственной способностью принимать решения, что и взрослые, поэтому дискриминацией было бы отказать им в праве на ту же свободу выбирать эвтаназию на основании «надуманного» возрастного ограничения» [62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*«Если жизнь не удастся тебе,  
если ядовитый червь пожирает твое сердце,  
знай, что удастся смерть».*  
Ф. Ницше

*«Вы этого достойны!»*  
Рекламный лозунг

Эвтаназия въехала в общественное пространство в «тroyанском коне» благородной идеи помощи безнадежно больным и неизлечимо страдающим людям, и на некоторое время угнездилась в пространстве медицины. «Нравственный иммунитет» «не заметил» подвоха и даже приветствовал ее в этой оболочке. Однако, попав в общественный организм, подобно вирусу, она начала захватывать все новые пространства (языковое, экзистенциальное, обыденной жизни и пр. – см. ниже).

Никого уже не смущает обсуждение проблемы Смерти в рамках института поддержания Жизни (здравоохранения

и медицины)<sup>6</sup>. То есть идеология и тактика умерщвления обсуждается в рамках системы здравоохранения и утверждается путем голосования (решения властных политических структур и, еще хуже, аморальных в таких вопросах народных референдумов<sup>7</sup>). Ответственность не только «коллективизируется», но и отдается в руки профанного сознания. Это происходит, несмотря на то, что История, которая нас ничему не учит, помнит результаты одного такого «референдума» по поводу распятия Христа...

### **Эвтаназия как производственный процесс в рамках либеральной экономики и инструмент контроля экономически значимого поведения.**

#### **От борьбы со страданием к борьбе со страдальцами**

Как уже говорилось выше, Э., как и медицина вообще, вписывается в принципы развития производства в пространстве Рынка (в нашем случае в пространстве либеральной экономики). В ассистируемых формах умерщвления реализуются рыночные принципы принуждающей к потреблению рекламы и разделения вины и ответственности. Последние размываются, «коллективизируются», превращаясь в дым, путем «достижения консенсуса» и выработки «процедурных правил» – технологических решений. В целом отношения врач-больной (умертвитель и умерщвляемый), как это происходит с другими видами отношений в пространстве Рынка, переходят на контрактную основу.

Как и в производственной деятельности, где прежде занимались ремонтом вышедшей из строя техники (а в медицине – лечили), потом просто стали утилизировать испорченное и устаревшее. Сначала частями, в виде замены вышедшего из строя блока (трансплантация отдельных «частей», в т.ч. напечатанных на биопринтерах), затем целиком – на свалку и переработку (эвтаназия), для чего предлагается применять «удобные, дешевые, экологически оправданные» устройства и материалы («удобная» капсула для умерщвления из «экологически чистых» материалов, она же – гроб). «Лишние», высвободившиеся «детали» организма, с уже знакомой нам нацистской практичностью, пойдут на повторное использование (мясо жирафа – на корм другим животным (см. Часть I настоящей статьи), органы – на трансплантацию [70]), а утилизированный материал – в «зеленое» дело возобновляемых ресурсов и энергии (автомобиль под пресс и на переплавку, тела умерших – для удобрения почвы [71])<sup>8</sup>.

Характерная для нашего времени культура одноразового потребления [72] распространяется теперь и на саму

<sup>4</sup> В Европе терапия по изменению пола, «... обычно разрешена по достижении 18-летнего возраста. Однако в некоторых странах, например в Нидерландах, трансгендеры в юном возрасте могут получить лечение для замедления полового созревания ...» [66]. Более свежие данные: гормональную терапию можно получить. <...> В Испании, Польше и Нидерландах родительское согласие нужно только до 16 лет, а в Латвии — до 14.<...> ...в Нидерландах можно начинать с 12 лет, а в некоторых странах в случае родительского согласия вообще нет минимального возраста для ее начала [67]. Правда, им еще далеко до США, где, например в штате Орегон, уже давно дети с 15 лет могут самостоятельно принимать решение об операции по смене пола. При этом «15-летним подросткам запрещено водить машину, делать татуировки и даже ходить в солярий, а легально купить спиртное или сигареты молодые люди могут только в 21 год»...[68].

<sup>5</sup> Как можно видеть, в вопросах манипулирования людьми, удобного или выгодного для либеральной власти, она отменяет возрастные ограничения, не стесняясь двойных стандартов. Начинать жизнь можно только с 18 лет, а заканчивать ее – с 12-ти... Избирать власть можно только с 18-ти, а вот свергать ее – начиная с любого возраста (никого не смущает «политическое развращение малолетних» – использование детей на протестных мероприятиях в рамках цветных революций и т.п.)... Неприкрытый цинизм происходящего можно назвать не иначе как «либеральным плевком» в физиономию всего остального человечества.

<sup>6</sup> Не удивлюсь, если завтра появится «Департамент Эвтаназии МЗ РФ»...

<sup>7</sup> Экс. министр здравоохранения В.И. Скворцова предлагала провести общенародный референдум по вопросам Э. Типичный пример перекалывания ответственности на «народ». Недопустимо и аморально передавать право решения специальных вопросов – обывателям, особенно в вопросах Жизни и Смерти других людей (e.g. смертная казнь или Э.). Смерть это всегда «смерть другого»... В этом легко убедиться, наблюдая ковидные бунты против «ущемления свобод». Об этом всегда говорили классики, Л.Н. Толстой («Смерть Ивана Ильича»), а ныне И. Бродский: «Смерть – это то, что бывает с другими». И. Бродский. Цитир. по: [69]. По поводу таких коллективных решений (будь то референдум или иной консилиум) уже было хорошо сказано Томасом Карлейлем: «Я не верю в коллективную мудрость невежественных индивидуумов».

<sup>8</sup> Странно, что пока еще не обсуждаются возвращение к использованию волос для набивания матрасов, золотых коронок (наверное, в силу современного преобладания фарфоровых), мыловарения и т.д. и т.п. Думаю, что по мере укрепления неолиберальных ценностей эта застенчивость будет вскоре преодолена...

жизнь, делая и ее также поистине одноразовой (без необходимости оставляя после себя хоть что-либо нетленое, даже в виде памятников на кладбище).

Еще один участник Рынка: страховые компании. Куда дешевле платить за Э., нежели за лечение<sup>9</sup>. Дело идет в сторону все большего удешевления, экономической рентабельности. Логическим концом такой тенденции будет обеспечить всех жителей быстрым и беспрепятственным доступом к самоубийству<sup>10</sup>.

Бороться с рыночными механизмами получения прибыли с помощью неких моральных норм – все равно что «бороться» с их помощью с законом всемирного тяготения<sup>11</sup>. Поэтому ни светская, ни религиозная мораль в этом не преуспели.

### Языковые игры как способ сокрытия смысла

Все эти процессы подкрепляются скрытой и явной рекламой (принуждение к потреблению e.g. «Австралия: шаги по легализации эвтаназии начнутся с рекламы») [74А], в частности, с помощью языковых игр, когда смерть представляется «достоинством»<sup>12</sup>, модным образом завершения жизни свободных, успешных и состоятельных людей, с «правильными», прогрессивными политическими взглядами<sup>13</sup>; говорится о недопустимости отказа в праве умереть (!НЗ)<sup>14</sup> и т.п.

Языковые игры призваны также затушевать, «онакообразить» проблему путем присвоения ярлыков многочисленным «подвидам» умерщвления, вплоть до «переименования» нормальной медицинской практики и ее первоначальных целей, назвав стремление спасти больного любой ценой – дистаназией. Таким образом, Жизнь (и/или Здоровье) больше не противопоставляются Смерти, а, напротив, включаются в общий круг смыслов, «эвтаназийных» понятий с общим корнем «таназия»...

Можно видеть, как «неполиткорректное» (resp. нацистское) заявление о том, что «некоторые люди не имеют права на жизнь» (убийство «недостойных жизни душ» – (нем. Vernichtung lebensunwerten Lebens) [2] в современном эвтаназическом дискурсе заменяется на «все люди имеют право умереть»... А идея о том, что «государство (режим) для их же блага должны их умертвить», сегодня заменяется на «государство не имеет права принуждать жить»<sup>15</sup>, но

в обоих случаях это подается одинаково, как «убийство из сострадания» или «милосердное умерщвление»!)... То есть «тоталитарный дискурс» запрета на что-то заменен на «демократический дискурс» свободы от чего-то. От «химеры совести», наверное...

Само понятие «милосердного», как было показано выше, в языке представляет собой полную смысловую инверсию: опасной для выбранной жертвы Э. объявляется Жизнь (!). Для жирафа естественная среда полна опасностей и выпускать его туда «слишком жестоко», контрацептивы и стерилизация негативно влияют на здоровье животного. А это уже будет нарушение принципа благополучия. Искусственное поддержание Жизни ребенка лишь приносит ему лишние страдания<sup>16</sup>. Поездка в другую страну, где хотели попробовать вылечить его, будет для него утомительной.

Вывывание стремительно ветшающей традиционной морали из пространства медицины происходит и с помощью встречного пересмотра ее базисных скреп: все больше работ по дезавуированию и/или иного прочтения Клятвы Гиппократова, которая объявляется выдумкой, покушением на свободу врачей и т.п. [79]; [80].

Исполнительное учреждение по умерщвлению у Гитлера Т4 эвфемистически называлось «Благотворительная организация для лечения и ухода за больными в условиях стационара»; нынешние организации по осуществлению Э. именуют себя правозащитными (Швейцария).

### Либеральная идеология. Мода, ценности и создание чувства вины как инструменты «передачи дееспособности» третьим лицам

Выход Э. за пределы медицины в экзистенциальное пространство должен был обеспечиваться идеологически, созданием соответствующих ценностей, психологических ловушек и т.п. Надо подчеркнуть, что это не обязательно означает наличия некой «злой воли» (теории заговора), а может являться объективным «побочным продуктом» закономерностей экономического развития («Ничего личного...»).

Неолиберальная экономика «свободного выбора» породила технологии изощренной эксплуатации, которая на самом деле никакого выбора не оставляет, кроме как заболеть от истощения, когда болезнь становится бегством от реаль-

<sup>9</sup>«Смерть — это не сострадательная забота. Когда эвтаназию легализуют, она неизменно будет самой дешевой «медицинской помощью», – Кристен Хэнсон [73]. В Нидерландах эвтаназия входит в стоимость стандартного медицинского полиса.

<sup>10</sup>Такие идеи уже высказывались в Нидерландах партией D66 (демократы-1966; личное сообщение), и, к счастью, пока только как некое мнение. Наша пресса несколько поторопилась объявить их чуть ли не «временно замороженным» проектом [10].

<sup>11</sup>Все выгодыприобретатели, из соображений неких приличий, озачочены идеологическим оформлением своей деятельности путем декларации тех или иных «моральных принципов». Но, как показывает реальность, слишком часто их никто и не собирается соблюдать. См. [74].

<sup>12</sup>Ср. с рекламным лозунгом: «Вы этого достойны!»

<sup>13</sup>Социологический анализ из Голландии: «Точно так же прогрессивные политические взгляды были связаны с более высокими показателями эвтаназии...». Также показатели были ниже у верующих, выше у состоятельных граждан... с более высоким доходом семьи и хорошей самооценкой психического и физического здоровья, «возможно, потому, что обеспеченные и здоровые могут быть более склонны просить помощи в смерти, когда они действительно страдают...». После учета этих факторов по-прежнему существует 7-кратная географическая разница в уровнях эвтаназии по стране, которой не было очевидного объяснения. «Необъяснимая часть вариации может включать возможность того, что часть практики эвтаназии, возможно, придется понимать с точки зрения недостаточного (!НЗ), чрезмерного или неправильного использования» [75].

<sup>14</sup>«Пришло время дать людям, страдающим - и не только неизлечимо больным, – фундаментальное право человека контролировать жизнь и решать, как с ней покончить» [76].

Э. детей в Бельгии: «К счастью, таких детей очень мало, но это не значит, что мы должны отказать им в праве на достойную смерть» [77].

И, наконец, категорично: «Государство не имеет права принуждать жить» [11].

<sup>15</sup>Следующим этапом теоретически может стать легализация любого пока еще осуждаемого поведения: скотоложества, педофилии, инцеста, каннибализма и т.д. А убийство, находящееся пока еще под контролем государства, тяготеет перейти в убийство как «неотъемлемое право» желающего его совершить... Когда швейцарцы вынуждены были признать, что они (иногда) едят кошек, они, по привычке, пытались приписать это коммунистической пропаганде, но будучи приперты к стенке тотчасотреагировали: «Заместитель главного редактора Le Matin Филипп Мессейе <...> написал, что не нужно никого осуждать за пищевые привычки и заглядывать в тарелку другому. Каждый может есть все, что ему нравится, если это не нарушает закон – а поедание котов и собак в Швейцарии не запрещено» [78].

<sup>16</sup>Это типичный пример предпонимания. Кто может доподлинно судить, каковы страдания находящегося в коме больного? Понятно, что страдания (или неудобства) здесь очевидны только у близких умирающего и обслуживающего персонала.

ности (и в последующем быть элиминированным из этой жизни, путем опять же «свободного выбора» права на смерть). Сама забота о здоровье, равно как и выбор, а иногда и осуществление смерти, превращена в «дело рук самих утопающих». С места событий [81]: «Возможно, больше всего досаждают инвазивные, но приглушенные команды, исходящие из медиа, государственных институтов, от рекламы, друзей или нанимателей с призывом "максимизируй себя", дерзай, ухвати свой кусок от уменьшающегося пирога, "потому что ты того стоишь" – хотя тебе и требуется это постоянно доказывать. Каждый день. <...> «...маленькие дети извиняются за свое неправильное поведение словами "я хочу сделать правильный выбор" (иными словами, "ищу правильное решение"). Согласно результатам исследования криминологов Steve Hall et al., "выбор" становится вопросом жизни и смерти, когда одно-два неправильных решения могут превратить вас в законченного лузера. <...> В подобном мире депрессия, тревога, нарциссизм (примитивный механизм защиты своего инфантильного "я" от непреодолимой атаки извне) являются совершенно логичной реакцией. <...> Подтверждено (см.: [82]), что неолиберальные общества превращают своих граждан в соматически и психически больных людей... <...> В данном контексте депрессия может исполнять почти функцию самозащиты: она обеспечивает выход из сплошной конкуренции, в которой победа невозможна (см. также: [83]). С этой точки зрения интересен отмеченный в последнее время рост числа диагнозов психических болезней и "расстройств развития" (developmental disorders), включая состояния возбуждения и гиперстимуляции. Так, например, в случае СДВГ гиперактивность и отвлекаемость позволяют официально получить диагноз "расстройства" или даже ограниченной трудоспособности, вплоть до того, что такие люди якобы не в состоянии справиться с гиперстимулирующей средой, характерной для позднего капитализма. А с другой стороны, они абсолютно вписываются и соответствуют экономике непрерывного отвлечения, в которой на ваше внимание постоянно покушаются с целью им завладеть и использовать это в своих финансовых целях. <...> Неолиберализованная забота о здоровье требует от каждого человека взять на себя ответственность за свое собственное состояние или поведение. Помощь в сфере психического здоровья соответственно переформатируется и представляется как ряд "исходов", которые можно улучшать и измерять, и управление которыми следует как можно больше возложить на "потребителя помощи". Доступ к психиатрическому диагнозу и поддержке общественных служб здравоохранения (а также других) подчас зависит от заполнения дневников настроения или симптомов с использованием смартфонов или техник отслеживания Fitbit. Когда пациент занимается самомониторингом своего состояния, его все время побуждают демонстрировать "выздоровление" (recovery), независимо от долгосрочного поражения функций, а выздоровление

основывается на "способности трудиться", так как достойный человек всегда занят работой. <...> Неолиберальные государства избавляют себя от затрат на оказание помощи через ее индивидуализацию и приватизацию. Людей с вызывающими беспокойство симптомами делят на "опасных", к которым могут быть применены меры наказания или авторитарного сдерживания, и остальных, которым остается справляться со своими проблемами, полагаясь на собственные или семейные ресурсы».

В рамках «экономической целесообразности» (получения прибыли и манипулирования потребителями) понятно и насаждение принципов «наученной беспомощности» (ее также можно обозначить «наученной недееспособностью»), которая представляет собой способ создания чувства вины и передачи навыков и, главное, принятия решений от самого человека к «специалистам» различных учреждений, обладающих, как теперь говорят, нужными «компетенциями» [79]<sup>17</sup>. Перепоручительство заботы о себе специальным институтам (типа «центров сопровождения») на всех этапах жизни, вплоть до «сопровождения» на тот свет. Дорогу и способ отправиться туда, конечно же, лучше знают специально обученные люди<sup>18</sup>...

Этот механизм работает очень надежно и приемлется публикой с удовольствием и чувством облегчения еще и потому, что «свобода выбора» для подавляющего большинства – невыносима. Свобода всегда предполагает ответственность, непереносимую ответственность [72].

Кроме того, безусловно, искусительна иллюзорная идея Власти над Природой (здесь над собственной жизнью). «Если жизнь не удалась мне» (или, напротив, «от этой жизни все что можно уже взято»), то хотя бы/«даже» смерть «в моих собственных руках!». Здесь как бы сходятся две крайности, напоминающие описанные Э. Дюркгеймом «эгоистическое» (делаю, что мне вздумается) и «альтруистическое» (радость принесения себя в жертву, во имя Свободы выбора!) самоубийства [84], но в обоих вариантах «На миру и смерть красна». Еще недавно осуждаемый суицид становится предметом гордости.

В мировоззренческом плане все это подкрепляется целенаправленным формированием идей о том, что нельзя и не нужно терпеть страдания, жить «некрасиво» с разными болезнями, уродствами, старостью и пр., ограничивающими нашу «свободу» и снижающими «качество жизни»<sup>19</sup>, и лучше вообще не напрягаться<sup>20</sup>. Эта общая либеральная тенденция, когда «сложные» вопросы за тебя решат «специалисты», вкупе с постоянным поощрением получения удовольствия и «повышения качества жизни», блокирует любые устремления, кроме потребительских<sup>21</sup>. Становясь действительно беспомощными, ничего не умеющими, неспособными и не желающими напрягаться, чтобы пережить или бороться с трудностями жизни (болью, нищетой, утратами, старостью, депрессией или экзистенциальной пустотой<sup>22</sup>), люди становятся легкой добычей умерт-

<sup>17</sup> Скоро никто не сможет почистить зубы или потереться без «медико-социального сопровождения» и приложения к смартфону; а уж тем более когда речь идет о пороках. «Добродетель это порок, переданный в управление третьим лицам» [Ibid.].

<sup>18</sup> Нет! Не Харон, как вы подумали, а «наши дипломированные специалисты»...

<sup>19</sup> «Согласно концепции Мишеля Фуко, в XIX в. начинает формироваться новый тип власти, который он назвал био-власть или био-техно-власть. В предшествующий период власть представляла прежде всего в формах распоряжения суверена жизнью и смертью, а также собственностью подданных. Теперь она приобрела форму заботы о качестве человеческой жизни – ее здоровье и эффективности» [57].

<sup>20</sup> Вот это и есть точка рождения предположения о том, что смерть лучше страдания, о чем говорилось выше [ibid.].

<sup>21</sup> Это и есть блокировка «свободы воли». Вся жизненная философия сводится к тому, что если я не могу больше получать удовольствия, потребляя, то и жить незачем! (Повторюсь: «ковидные бунты» по всему «цивилизованному» миру – наглядное тому подтверждение). Одним из образцов для подражания выступает с восторгом растиражированная СМИ, и пугающая своей «естественной красотой» 75-летняя Жаклин Женкель, летающая на парашюте и поджигавшая с 30-летним «партнером». Не будучи чем-либо больной, она назначила дату своей смерти, которую должен снимать на видео ее собственный сын [11]. Пример, несомненно, найдет подражателей.

<sup>22</sup> Там, где раньше в вопросах жизни и смерти находились религия и философия, теперь находится... эвтаназия. А вся «философия» сегодня сконцентрировано выражается словами Полонского: «У кого нет миллиона – могут идти в жопу!»... [79].

вителей. Если ты перестал потреблять, то тебе самое место на кладбище<sup>23</sup>.

Смерть в виде убийства и самоубийства, подобно другим грехам (прелюбодеянию, унынию, содомии и иже с ней, алчности, расточительству и др.) проделала экономический дрейф от первоначального несомненного греха, через медикализацию проблемы (суицидология) до статуса добродетели – эвтаназии. Таким образом, обрушивается последний оплот традиционной морали: сакральное отношение к смерти. Смерть захватывается технологией, причем не только в техническом, исполнительном смысле. В более широком контексте смерть (и самоубийство наряду с прочими грехами) оказывается включенной в идеальную манипуляционную среду подавления сопротивления, в атмосфере тотального чувства вины и неполноценности (как моральной, так и организменной), которая потом может использоваться для достижения любых интересов, любых социальных групп, конечной целью которых всегда является экономическое господство [79].

**Право на смерть, которое провозглашает либеральное общество, парадоксально, но неразрывно связано с правом указывать другим сначала, как им жить, а потом – как и когда им умереть.**

Итак, эвтаназия проделала ряд превращений, захватывая все пространства существования человека. От этимологии первичного значения – к множественным определениям разновидностей Э.; от исключительного – к рутинному (ритуальному, технологическому); от нравственного – к «научному» («объективно» существующему); от «научного» (дискутабельного) – к законному (утвержденному, необсуждаемому – «Dura lex, sed lex»; «...от эвтаназии для неизлечимо больных к эвтаназии хронических больных, от эвтаназии при соматических заболеваниях – к эвтаназии при психических расстройствах, и от добровольной эвтаназии к принудительной»<sup>24</sup>. От Э. животных к Э. людей; от Э. взрослых к Э. детей. От соматического и психического, дальше, за пределы медицины, к экзистенциальному<sup>25</sup>; и от Э. для всех желающих (пока еще желающих!); и от «Э. для себя» (где решения принимает сам умерщвляемый) к Э. «для других» (где решения принимают другие); а так же, от Э. проводимой в рамках медицины, к Э. вне ее рамок, выполняемой «любими незаинтересованными третьими лицами» (Швеция)<sup>26</sup>.

Как уже говорилось выше, эти трансформации понятны, в частности, в рамках развития медицины как производственного процесса в пространстве рыночной экономики [47]. Все развитие медицины, ее переходы от патерналистской «медицинской модели» медицины к «социальной модели» и далее к «экзистенциальной модели» [57], происходили внутри рыночной, производственной среды. Внутри этой среды менялись только «технологии обработки материала». Био-техно-власть постоянно проверяла границы и формы допустимой эксплуатации, меняя их в соответствии с желаниями масс<sup>27</sup>, которые сама же и формировала.

«Экзистенциальная модель» медицины, в рамках которой возникла «забота о достойной человека смерти», когда в медицину вернулся священник [57, с. 63], благополучно растворилась в промышленной, рыночной, экономической среде, начав этот процесс еще на этапе ее «социальной модели». Моральные и правовые нормы Нюрнбергского кодекса (информированное согласие)<sup>28</sup>, как и последующая Хельсинская декларация, были благополучно захвачены Рынком<sup>29</sup>. Врачу достаточно однажды стать клиентом медицинской практики, чтобы на своей шкуре ощутить иллюзорность декларируемого нравственного прогресса медицины, фарисейскую, лицемерную сущность требований, предъявляемых к клиенту в рамках упомянутых деклараций – «обладать достаточными (?НЗ) знаниями», чтобы «принять осознанное свободное решение». «Достаточность», «Осознанность» и т.п. – принципиально неоперационализируемые понятия (они либо принципиально непроверяемы, либо проверяемы теоретически, путем специальных, конвенциональных длительных психологических исследований). А раз так, то они, будучи произнесенными, тотчас превращаются в лозунги. Ни один врач в современной системе организации медицинского образования не обладает «достаточными знаниями», чтобы в качестве пациента «принимать осознанные решения», если вопрос выходит за рамки его всегда узкой специальности (что уж говорить о не-врачах), не говоря уже о том, что в эпоху четвертой власти ни одно решение нельзя назвать свободным. Свобода была успешно заменена лозунгами о наличии Свободы<sup>30</sup>. «...эвтаназия постепенно становится ожидаемой. «Не сделать эвтаназию – значит обременять своих родных» <...> «Свобода выбора стала обязательством выбора»<sup>31</sup> [46].

<sup>23</sup> Странно, что никто из современных эвтанайзеров не написал еще на дверях своего рабочего помещения слова Заратустры: «Если жизнь не удастся тебе, если ядовитый червь пожирает твое сердце, знай, что удастся смерть».

<sup>24</sup> Глава медицинской части Американского фонда по предотвращению самоубийств доктор Герберт Хендин. Цит. по [1] В этом месте происходит инверсия смысла самого понятия Э. Я не видел, чтобы кто-то спросил: «Господа! Как это «благая, легкая смерть» может быть принудительной?». Но подмена уже совершилась, никто не обеспокоен подменой, и машина покатила дальше...

<sup>25</sup> Там, где «экзистенциальная Э.» не разрешена, можно найти обходной путь: Согласно бельгийскому закону 2002 года, эвтаназия для «усталости от жизни» не допускается. Но врачи могут обойти закон, диагностировав «полипатологию» – совокупность недугов, которая есть почти у каждого пожилого человека, – и это будет считаться достаточным для эвтаназии. «Полипатология» была причиной 19,4% всех зарегистрированных случаев эвтаназии в 2019 году и в «ослабляющих» 47% всех Э. несмертельно больных [85].

<sup>26</sup> «...если голландское и бельгийское законодательство сводит эвтаназию к медицинскому содействию, то шведская правовая практика не выделяет специального субъекта ее осуществления. После прохождения традиционной процедуры принятия и подтверждения решения может быть приглашено любое незаинтересованное лицо, действующее исключительно из гуманных соображений. Чаще всего приглашается один из членов известного в Швеции общества «Выход» [1].

<sup>27</sup> Подобно тому, как это показано в мультипликационном фильме «Контакт». <https://www.kinopoisk.ru/film/261598/>

<sup>28</sup> «Прежде всего, необходимо добровольное согласие испытуемого, которое означает, что лицо, вовлеченное в эксперимент, имеет законное право дать такое согласие и обладает свободой выбора без какого-либо элемента насилия, обмана, мошенничества, хитрости или других скрытых форм принуждения; обладает достаточными знаниями, чтобы понять сущность эксперимента и принять осознанное решение. Последнее требует, чтобы до предоставления согласия испытуемый был информирован о его характере, продолжительности и цели; методе и способах, с помощью которых он будет проводиться; обо всех возможных неудобствах и рисках; о последствиях для его здоровья и морального благополучия, которые могут возникнуть в результате участия в экспериментах» [57].

<sup>29</sup> «Информированное согласие», равно как и «раскрытие конфликта интересов», и множество др., прежде всего, представляют собой маркетинговые механизмы перекладывания вины за потенциально недобросовестную практику на самого потребителя [86], [87].

<sup>30</sup> Думаю, не надо объяснять, что не только медицина, но и вся человеческая жизнь, где можно найти слово «Свобода», в рамках либеральной экономики трансформируется аналогичным образом.

<sup>31</sup> «Фталистический суицид» Дюркгейма, см. [84].

Точно такие же требования об «осознанности выбора», «понимания последствий» и пр. и т.п., предписаны и решениям об Э. Они возложены на самого умерщвляемого, в том числе на детей<sup>32</sup>. А верификация, проверка «истинности» и «обоснованности» этих решений, в зависимости от типа Э. и патологии умерщвляемого, возложены на психиатра и/или другого врача/консилиум врачей (коллективная домино-ответственность).

Однако общество в лице своих представителей, принимающих решение или контролирующее таковое в сфере Э., как было показано выше, не обладает ни научными, ни иными объективными инструментами и, соответственно, доказательствами оправданности решений, принимаемых самим умерщвляемым, его законными представителями и/или врачами, или иными «работниками эвтаназийного дела». Есть только возможность конвенции или ее иллюзии, маскирующей принуждение к смерти<sup>33</sup>.

Поэтому граница допустимого в вопросах неестественной (медиализированной) смерти должна была бы проходить там, где совершается переход от «Э. для себя» (с относительно «свободным» решением умереть) к «Э. для других» (решение, которое вообще или почти не имеет отношения к воле потенциально умерщвляемого).

Все решения о чужой смерти должны были бы стать чередой исключений, вне каких-либо процедурных правил, где всегда должно преобладать право на жизнь, и неуместны любые «рациональные» подходы.

Однако все это – благие пожелания, которые вряд ли осуществляются... В частности, если закон об Э. будет когда-либо принят в России, то мы получим все виды Э. «в одном флаконе»... одним пакетом, как мы уже получали многие подобные решения. И уже не остановить будет этот процесс...

Либеральные ценности возникли в результате «мутации культуры» [57], которая предопределила дальнейшее развитие определенной части общества. Произошедшие изменения нельзя отменить к.л. решениями и нельзя частично изъять из общей ткани этого развития. Есть только один выход: строить общественную жизнь по другим принципам.

Но возможно ли это в эпоху глобализации?

#### БЛАГОДАРНОСТИ:

- Проф. П.В. Морозову, подавшему идею написания такой работы и снабдившему автора рядом материалов
- Елене Можяевой, предоставившей ряд уникальных материалов в ее переводе, которые не публиковались в России

#### Список литературы

1. Антоненко М. М. Эвтаназия как разновидность убийства в уголовном праве России. Специальность: 12.00.08 – уголовное право и криминология; уголовно-исполнительное право. Диссертация на соискание ученой степени кандидата юридических наук. Калининград 2018. 234 с.
2. Зорин Н.А. Психиатрия нацистской Германии. Дневник психиатра. 2015; 1: 5-7, с.79-87.
3. Тищенко П.Д. Новейшие биомедицинские технологии: Философско-URL антропологический анализ [Анализ идей либеральной евгеники Ю. Хабермасом. Вызов познанию: Стратегии развития науки в совре-

менном мире. - М.: Наука, 2004, с. 309-33. URL: <http://ec-dejavu.ru/e/Eugenics-2.html>. Дата обращения 03.03.2021

4. Официальный сайт организации Exit international. URL: <https://exitinternational.net/about-exit/our-philosophy/>. Дата обращения 03.03.2021.
5. В ряде стран расширяется список показаний к эвтаназии Портал Жизнь 19.02.2019 <http://jesus-portal.ru/life/news/v-ryade-stran-rasshiraetsya-sposob-pokazaniy-k-evtanazii/> Дата обращения 03.03.2021
6. Unexplained 7-fold variation in euthanasia rates across the Netherlands <https://medicalxpress.com/news/2021-01-unexplained-fold-variation-euthanasia-netherlands.html>]. Дата обращения: 15.0.2021
7. Бондольфи С. Как Dignitas пытается распространить эвтаназию за рубежом. SWI Информация из Швейцарии на 10 языках. URL: [swissinfo.ch/rus/ассистированный-суицид-как-dignitas-пытается-распространить-эвтаназию-за-рубежом-/44538734](https://swissinfo.ch/rus/ассистированный-суицид-как-dignitas-пытается-распространить-эвтаназию-за-рубежом-/44538734). Дата обращения 03.03.2021
8. Кучер А., Зинзивер П. Как устроен суицидальный туризм 2019. URL: <https://batenka.ru/resource/suicide/euthanasia/>. Дата обращения 15.01.2021
9. Карпицкая Д. В России набирает обороты подпольная эвтаназия Комсомольская Правда 15 октября 2018 <https://www.kp.ru/daily/26893.4/3937414/>. Дата обращения 31/01/2021
10. Никифорова В. Нидерланды накрыла мода на смерть. URL: <https://vz.ru/world/2020/1/13/1017738.html> Взгляд, деловая газета. 13 января 2020, 11:14. Дата обращения 03.03.2021
11. Роми К. Государство не имеет права принуждать жить. SWI Информация из Швейцарии на 10 языках, URL: <https://www.swissinfo.ch/rus/добровольный-суицид-государство-не-имеет-права-принуждать-жить-/44460000> Дата обращения 03.03.2021
12. Дейси Д. Помощь при суициде: в Швейцарии, но по немецким законам? Информация из Швейцарии на 10 языках, URL: <https://www.swissinfo.ch/rus/проблемы-этики-помощь-при-суициде-в-швейцарии-но-по-немецким-законам/41711526> Дата обращения 03.03.2021
13. Право на смерть теперь и для здоровых. Право RU, 30 мая 2014, 21:55 URL: <https://pravo.ru/interpravo/practice/view/105559/>, Дата обращения 03.03.2021
14. Рахимов. А. Невшател, 7. 11. 2014. В Невшателе врачи должны будут помогать совершать самоубийства. Наша газета. <https://nashagazeta.ch/printpdf/18699>, Дата обращения: 03.03.2021
15. Отличие коммерческих организаций от некоммерческих <https://businessmens.ru/article/otlichie-kommercheskih-organizacij-ot-nekommercheskih>
16. Капоне Н. Эвтаназия в Швейцарии для россиян? SWI Информация из Швейцарии на 10 языках, 13 июля 2017 года - 08:59, URL: [swissinfo.ch/rus/эвтаназия-в-швейцарии-для-россиян/43201514](https://swissinfo.ch/rus/эвтаназия-в-швейцарии-для-россиян/43201514), Дата обращения 25/12/ 2020
17. Приехать в Швейцарию и умереть. Страна, где разрешена эвтаназия, привлекает сотни человек Журнал "Коммерсантъ Деньги" №34 от 01.09.2014, стр. 42 URL: <https://www.kommersant.ru/doc/2554677> Дата обращения: 03.03.2021
18. Рахимов А. Последний выход, Наша Газета 25.11.2014 URL: <https://nashagazeta.ch/news/zdor/18616>
19. Везель Б., Позднякова Н. Эвтаназия в Бельгии: когда врач должен помочь умереть? DW 26.02.2020, URL: <https://www.dw.com/ru/эвтаназия-в-бельгии-когда-врач-должен-помочь-умереть/a-52543448> Дата обращения 03.03.2021
20. <https://www.whitehouse.gov/briefings-statements/statement-press-secretary-regarding-executive-grants-clemency-122220/>
21. Johnston I., Copenhagen Zoo kills 'surplus' young giraffe Marius despite online petition. Independent Sunday 09 February 2014 10:43 URL:

<sup>32</sup> Я настаиваю, что на самого человека возложена только ответственность за решение умереть. Именно ответственность, искусно, с помощью декларативных ухищрений (всякого рода «информированных согласий» и пр.), выдается за само «свободное и осмысленное решение». Иначе говоря, решение уже принято за вас, а вот ответственность за него, соблаговолите принять на себя....

<sup>33</sup> Умертвить, как и врачу в случае «информированного согласия», в конечном итоге становится важна только подпись заинтересованных лиц под договором.

- <https://www.independent.co.uk/news/world/europe/copenhagen-zoo-kills-surplus-young-giraffe-marius-despite-online-petition-9117317.html>  
Дата обращения 03.02.2021
22. Береснева А. Жирафу не осталось места в Европе, Газета.ru, 10.02.2014, 15:24, URL: <https://www.gazeta.ru/social/2014/02/10/5898045.shtml>, Дата обращения 03.02.2021
  23. Young R. J. Death of Marius the giraffe reveals cultural differences in animal conservation, *The Conversation*, February 11, 2014 5.50am GMT, URL: <https://theconversation.com/death-of-marius-the-giraffe-reveals-cultural-differences-in-animal-conservation-23052>, Дата обращения 03.02.2021
  24. Гуркин С. Великобритания убивает двухлетнего ребенка в прямом эфире, *Regnum*, 25 апреля 2018, URL: <https://regnum.ru/news/society/2408372.html>, Дата обращения 03.02.2021
  25. Смотряев М. Дело неизлечимо больного ребенка Чарли Гарда: мнение врача, *BBC News | русская служба*, 15 июля 2017, URL: <https://www.bbc.com/russian/features-40613539>, Дата обращения 03.02.2021
  26. Хэтчард С. Кто должен решать судьбу больного ребенка, *BBC News | русская служба*, URL: <https://www.bbc.com/russian/features-39194105>, Дата обращения 03.02.2021
  27. Триггл Н. Папа римский и Трамп пытаются помочь умирающему Чарли Гарду. *BBC News | русская служба*. 4 июля 2017, URL: <https://www.bbc.com/russian/news-40489516>, Дата обращения 03.02.2021
  28. Альфи Эванс умер, положив конец судебной тяжбе о праве на жизнь, *News | русская служба*, 28 апреля 2018, URL: <https://www.bbc.com/russian/features-43934389>, Дата обращения 03.02.2021
  29. Вежина (Мальшева) Т. Достоинство Альфи Эванса требовало его смерти. Часть 1, *LIVEJOURNAL*, 2018-06-08 10:57:00, URL: <https://tstealth1.livejournal.com/370099.html>, Дата обращения 03.02.2021
  30. Умереть стало проще: в Британии провести эвтаназию можно без суда, *PBC* 31.07.2018, URL: <https://rvs.su/novosti/2018/umeret-stalo-proshche-v-britanii-provesti-evtanaziyu-mozhno-bez-suda/> Дата обращения 03.02.2021
  31. Тищенко П.Д. Новейшие биомедицинские технологии: Философско-антропологический анализ [Анализ идей либеральной евгеники Ю. Хабермасом]. Вызов познанию: Стратегии развития науки в современном мире. - М.: Наука, 2004, с. 309-33. <http://ec-dejavu.ru/e/Eugenics-2.html>
  32. В Люксембурге легализована эвтаназия [Электронный ресурс], *VIT-AMINOVNET* 18 марта 2009. URL: <http://www.vitaminov.net/rus-news-0-0-20651.html>, Дата обращения: 03.03.2021
  33. Ахметшин Р. Э., Ким Е. В. (Тихоокеанский государственный университет, Хабаровск) Зарубежный опыт легализации эвтаназии, *Электронное научное издание «Ученые заметки ТОГУ»* 2013, Том 4, № 4, С. 2069 - 2075 [https://pnu.edu.ru/media/ejournal/articles-2014/TGU\\_4\\_368.pdf](https://pnu.edu.ru/media/ejournal/articles-2014/TGU_4_368.pdf) Дата обращения 03.03. 2021
  34. Dutch doctors cleared to euthanise dementia patients who have advance directives. by Michael Cook. *BioEdge* 22 Nov 2020 <https://www.bioedge.org/bioethics/dutch-doctors-cleared-to-euthanise-dementia-patients-who-have-advance-directives/13627/>, Дата обращения 09.12. 2020
  35. Правовая система Нидерландов. Ответственные редакторы доктор юридических наук, профессор В. В. Бойцова, доктор юридических наук, профессор Л. В. Бойцова. — М.: Издательство "Зерцало", 1998. — 432 с. [http://library.nlu.edu.ua/poln\\_text/up/niderlandov\\_1998.pdf](http://library.nlu.edu.ua/poln_text/up/niderlandov_1998.pdf), Дата обращения 03.03. 2021
  36. Dutch law on Termination of life on request and assisted suicide (complete text)/ <https://wfrtds.org/dutch-law-on-termination-of-life-on-request-and-assisted-suicide-complete-text/>, Дата обращения 03.03. 2021
  37. Предсмертные переживания, кома и оознанные сновидения — это острова в трехмерном пространстве. Бельгийские ученые предложили новый взгляд на природу сознания *Meduza* 16:19, 13 февраля 2020. URL: <https://meduza.io/feature/2020/02/13/predsmertnye-perezhivaniya-koma-i-ozoznannyye-snovideniya-eto-ostrova-v-trehmernom-prostranstve/> Дата обращения 03.03.2021
  38. Understanding the Perspectives of Seniors on Dementia and Decision-Making James Toomey . Published online: 08 Dec 2020. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23294515.2020.1851807?src=Data%20abrazheniya> 03.03. 2021
  39. Права животных. Википедия. Питер Сингер «Освобождение животных» URL: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Права\\_животных](https://ru.wikipedia.org/wiki/Права_животных), Дата обращения 03.02.2021
  40. Тищенко П.Д. Биоэтика: множественность и мысль. *Интерлос. Интеллектуальная Россия. (The philosophy of John Stuart mill. Ethical, political and religious . ed. By M. Cohen. The Modern Library, New York, 1961).* URL: [http://www.intelros.ru/intelros/reiting/rejting\\_09/material\\_sofiy/5083-bioetika-mnozhestvennost-i-mysl.html](http://www.intelros.ru/intelros/reiting/rejting_09/material_sofiy/5083-bioetika-mnozhestvennost-i-mysl.html), Дата обращения 09 12 2020
  41. Brian D. Earp , Olga A. Wudarczyk , Anders Sandberg & Julian Savulescu (2013) If I Could Just Stop Loving You: Anti-Love Biotechnology and the Ethics of a Chemical Breakup, *The American Journal of Bioethics*, 13:11, 3-17, DOI: 10.1080/15265161.2013.839752, <https://doi.org/10.1080/15265161.2013.839752> Дата?
  42. Xavier Symons. Can we synthesise Christianity moral theology with secular bioethics? *BioEdge* 29 Nov 2020 <https://www.bioedge.org/bioethics/can-we-synthesise-christianity-moral-theology-with-secular-bioethics/> 13629, Дата обращения 09.12.2020
  43. Зорин Н.А. О сносе памятников и переименовании диагнозов, *Независимый психиатрический журнал*, II, 2020 с.70-74
  44. Van Os J. Verwaarlozing van de psychiatrie is levelsgevaarlijk. – *NRC Handelsblad*, 24.08.17, p. 18-19 (Перевод Е. Можаевой)
  45. Guidelines for Humane Handling, Transport and Slaughter of Livestock <http://www.fao.org/3/x6909e/x6909e00.htm#contents> Дата обращения 03.03.2021
  46. Подводные камни эвтаназии: предупреждение из Бельгии, *RefNews* 22/05 2016 <https://refnews.ru/podvodnye-kamni-evtanazii-preduprezh/> , Дата обращения 03.02.2021
  47. Зорин Н.А. О все более полном удовлетворении растущих потребностей российского населения в оценке технологий здравоохранения. Часть III. Клиническая эпидемиология и доказательная медицина как технологии здравоохранения и лечебного дела. *Проблемы терминологии* 2014(3). С 414-423.
  48. Evenblij K. Et Al, Euthanasia and physician-assisted suicide in patients suffering from psychiatric disorders: a cross-sectional study exploring the experiences of Dutch psychiatrists, *BMCPsychiatry* URL: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-019-2053-3/>, Дата обращения: 10.02.2021
  49. Cook M., Belgian euthanasia is broken, says academic study/*Mercatornet* Feb.1 2021. URL: <https://mercatornet.com/belgian-euthanasia-is-broken-says-academic-study/69924/>, Дата обращения 03.03. 2021
  50. Kasper Raus, Bert Vanderhaegen, Sigrd Sterckx Euthanasia in Belgium: Shortcomings of the Law and Its Application and of the Monitoring of Practice *The Journal of Medicine and Philosophy: A Forum for Bioethics and Philosophy of Medicine*, Volume 46, Issue 1, February 2021, Pages 80–107, <https://doi.org/10.1093/jmp/jhaa031>. Published: 25 January 2021 URL: <https://academic.oup.com/jmp/article-abstract/46/1/80/6118631>, Дата обращения 03.03. 2021
  51. Preston R, Death on demand? An analysis of physician-administered euthanasia in The Netherlands. *British Medical Bulletin*, Volume 125, Issue 1, March 2018, Pages 145–155, URL: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy003>, URL: <https://academic.oup.com/bmb/article/125/1/145/4850942> , Дата обращения 12.02 .2021
  52. Brief van 70 psychiaters 'Ga zorgvuldig om met euthanasie bij psychiatrische patienten'. – *Internet (GGZnieuws.nl)*, 30.11.17
  53. Тищенко П.Д. Выступление на Эхо Москвы <https://echo.msk.ru/programs/exit/51098/>, Дата обращения 03.03.2021
  54. Рахимов А., Невшател, 7. 11. 2014. В Невшателе врачи должны будут помогать совершать самоубийства <https://nashgazeta.ch/print-pdf/18699> Дата обращения 03.03.2021
  55. Эвтаназия из-за психического заболевания. Была ли альтернатива? *Прессли Л, Би-би-си, Нидерланды*, 13 /09/ 2018, URL:<https://www.bbc.com/russian/features-45137239>, Дата обращения 03.03.2021



56. Monica Verhofstadt et Al. Psychiatric patients requesting euthanasia: Guidelines for sound clinical and ethical decision making, *International Journal of Law and Psychiatry* 64 (2019) 150-161. <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2019.04.004>; URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160252719300068>, Дата обращения 03.03.2021
57. Тищенко П.Д.: Жизнь и власть: био-власть в современных структурах врачевания, Журнальный клуб «Интелрос» Биоэтика и гуманитарная экспертиза №4, 2010. URL: <http://www.intelros.ru/pdf/Bioetika/4/03.pdf>, Дата обращения 03.03.2021
58. Psychiatric patients requesting euthanasia: Guidelines for sound clinical and ethical decision making *International Journal of Law and Psychiatry* Volume 64, May–June 2019, Pages 150-161 URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160252719300068>, Дата обращения 03.03.2021
59. Карпицкая Д. В России набирает обороты подпольная эвтаназия. Комсомольская правда 15 окт.2018. <https://www.kp.ru/daily/26893.4/3937414/>, Дата обращения: 12.02.2021
60. Appelbaum Paul S., Physician-assisted death in psychiatry *World Psychiatry* 2018;17(2):145-146. Русский вариант текста: с неверным переводом (НЗ) заглавия: «Эвтаназия в психиатрии», см. URL: [https://psychiatr.ru/files/magazines/2018\\_05\\_wpa\\_1634.pdf](https://psychiatr.ru/files/magazines/2018_05_wpa_1634.pdf), Дата обращения: 03.03. 2021
61. Зорин Н.А. Убей меня нежно или лечение смертью (об эвтаназии) Часть I. Журнал им. П.Б.Ганнушкина №1 | том 23 | 2021, с. 34-44
62. Washington Post: Как в Бельгии законно убивают детей ИА REGNUM. URL: <https://regnum.ru/news/society/2460472.html/> Дата обращения 12/02/2021
63. Во сколько лет можно покупать алкоголь в разных странах/Алкофан URL: <https://alcofan.com/so-skolko-let-mozhno-pokupat-alkogol-v-raznyx-stranax.html>. Дата обращения: 28.03.2021
64. Избирательная система Бельгии URL: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Избирательная\\_система\\_Бельгии#:~:text=Основные%20положения%20современной%20избирательной%20системы%20Бельгии&text=Возрастной%20ценз%20для%20активного%20избирательного,системе%20по%20методу%20д'Ондта](https://ru.wikipedia.org/wiki/Избирательная_система_Бельгии#:~:text=Основные%20положения%20современной%20избирательной%20системы%20Бельгии&text=Возрастной%20ценз%20для%20активного%20избирательного,системе%20по%20методу%20д'Ондта). Дата обращения: 28.03.2021
65. Возраст сексуального согласия в Европе URL: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Возраст\\_сексуального\\_согласия\\_в\\_Европе#Нидерланды](https://ru.wikipedia.org/wiki/Возраст_сексуального_согласия_в_Европе#Нидерланды). Дата обращения: 28.03.2021
66. Права человека и гендерная идентичность, Комиссар по правам человека Страсбург, 29 июля 2009. с 13. URL: [https://www.coe.int/t/commissioner/Source/Genderidentity\\_ru.pdf](https://www.coe.int/t/commissioner/Source/Genderidentity_ru.pdf). Дата обращения: 28.03.2021
67. Трансгендерный переход – то же самое, что смена пола? Трансгендерные люди живут меньше остальных? Почему их не любят даже некоторые феминистки? Стыдные вопросы про трансгендерность – новая версия! Медуза, URL: <https://meduza.io/feature/2020/06/19/transgendernyy-perehod-to-zhe-samoe-chto-smena-pola-transgendernye-lyudi-zhivut-menshe-ostalnyh-rochemu-ih-ne-lyubyat-dazhe-nekotorye-feministki> Дата обращения 14/02/2021
68. Анжела Уткина, В США хирургам разрешили менять пол детям с 15 лет без ведома родителей Ридус, 11 июля 2015, URL: <https://www.ridus.ru/news/190843> Дата обращения: 28.03.2021
69. Воскресенский Б.А. «Болезнь как метафора -взгляд психиатра», Бродский И. Стихотворения. Мрамор. Набережная неисцелимых. СПб.: Азбука, Азбука-Аттикус. 2015. -1024 с. В печати
70. Clinical manual addresses how to approach organ donation after euthanasia. *Medical press* February 23, 2016. URL: <https://medicalxpress.com/news/2016-02-clinical-manual-approach-donation-euthanasia.html>. Дата обращения 27/01/20 21
71. В США разрешили пускать умерших людей на удобрения Ленга Ру, URL: <https://lenta.ru/news/2019/05/22/soil/>. Дата обращения 27/01/20 21
72. Емелин В. А, Тхостов А.Ш. Идентичность и символический хронотоп: монография/В.А.Емелин,А.Ш.Тхостов. –М.:+РООИ «Реабилитация», 2021.– 304с
73. Правозащитница раскрыла подоплеку популярности эвтаназии в США, ИА REGNUM. URL:<https://regnum.ru/news/society/2557583.html>. Дата обращения 27/01/2021
74. Зорин Н.А. О вреде рекламы лекарств и «ответственном самолечении», URL: <http://osdm.org/blog/2013/06/29/n-a-zorin-novaya-statya/>, Дата обращения 22.03.2021
74. А Австралия: шаги по легализации эвтаназии начнутся с рекламы. Портал Право .ru 9 сентября 2010, 19:44. URL: <https://pravo.ru/interpravo/news/view/37781/> дата обращения 28/02/2021
75. Необъяснимые 7-кратные различия в уровне эвтаназии в Нидерландах, URL: <https://medicalxpress.com/news/2021-01-unexplained-fold-variation-euthanasia-netherlands.html>. Дата обращения 29.03.2021
76. Papadopoulou N. Assisted-dying laws are progressing in some places - the UK isn't one of them. *The Conversation* April 11, 2017 12.31pm BST, URL: <https://theconversation.com/assisted-dying-laws-are-progressing-in-some-places-the-uk-isnt-one-of-them-73181>. Дата обращения 29.03.2021
77. Terminally ill child first to be helped to die in Belgium. *The Gardian* Sat 17 Sep 2016 14.10 BST. URL: <https://www.theguardian.com/society/2016/sep/17/terminally-ill-child-first-helped-to-die-belgium>. Дата обращения 29.03.2021
78. З. Салимова, Берн, Наша газета 9. 03. 2018. Швейцарцы – поедатели котов|les suisses, mangeurs de chats, URL: <https://nashagazeta.ch/news/matsuisse/shveysarcy-poedateli-kotov> Дата обращения 29.03.2021
79. Зорин Н.А. Круговорот пороков, болезней и добродетелей, Альманах Центра исследований экономической культуры 2016, специальный выпуск "Экономика пороков и добродетелей". М., СПб.: Из-во Института Гайдара, 2016 с.150-170, URL: <https://www.academia.edu/37962771/> , Дата обращения 13.03.2021
80. Helen King Hippocrates didn't write the oath, so why is he the father of medicine? *The Conversation* 2014. URL: <https://theconversation.com/hippocrates-didnt-write-the-oath-so-why-is-he-the-father-of-medicine-32334>. Дата обращения 29.03.2021
81. Ruth Cain. How neoliberalism is damaging your mental health/ *The conversation* January 30, 2018 12.31pm GMT; URL: <https://theconversation.com/how-neoliberalism-is-damaging-your-mental-health-90565>, Дата обращения 21/02 /2021
82. Schrecker, T., Bamba, C. How Politics Makes Us Sick. *Neoliberal Epidemics* 2015, p.125. URL: <https://www.palgrave.com/gb/book/9781137463067>, Дата обращения 21/02 /2021
83. Бернадзе.Т. «Не хочу умирать, но не в силах жить дальше». Что такое современная депрессия. *BBC News* 27 окт.2019, <https://www.bbc.com/ukrainian/blog-psychologist-russian-50193006>, Дата обращения 28/02/2021
84. Дюркгейм Э. Самоубийство: Социологический этюд/Пер, с фр. с сокр.; Под ред. В. А. Базарова.—М.: Мысль, 1994.— 399 с.
85. Michael Cook, Belgian euthanasia is broken, says academic study. *Mercatornet*.URL: <https://mercatornet.com/belgian-euthanasia-is-broken-says-academic-study/69924/>, Feb 1, 2021. Дата обращения 28/02/2021
86. Зорин Н.А. Безгрешные ретрансляторы лжи или механизмы перекладывания вины в медицине, как форма легитимизации обмана Интернет публикация. URL: <https://www.academia.edu/42222674/>, Дата обращения 15.03.2021.
87. Зорин Н.А. 2021, Неотъемлемое право совершить ошибку, Медицинская этика, В печати.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Зорин Никита Александрович, Общество специалистов доказательной медицины (ОСДМ), вице-президент, к.м.н., психиатр. Москва. [nzorin@inbox.ru](mailto:nzorin@inbox.ru); <https://independent.academia.edu/NIKITAZORIN>

# Внесет ли психофармакология вклад в терапию COVID-19?

**П.В. Морозов**

главный редактор

## Резюме

На старте развития пандемии результаты небольших исследований приводили к мгновенному пересмотру стандартов терапии COVID-19 и включению в них различных препаратов (гидроксихлорохин, колхицин, и др.). А сейчас данные нескольких рандомизированных сравнительных плацебо-контролируемых исследований с достоверными результатами не приводят к пересмотру стандартов, если дело касается антидепрессанта. И это даже после признания журналом JAMA одного из исследований – лучшим среди 10 000 поданных методов терапии COVID-19. Неужели в обществе настолько велик страх антидепрессантов? Возможности применения флувоксамина при COVID-19 вызвали оживленные дебаты в последних научных новостях.

**Ключевые слова:** флувоксамин, COVID-19, лечение, Рокона.

**Для цитирования:** П.В. Морозов. Внесет ли психофармакология вклад в терапию COVID-19? Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 1: 58–61.

## Will psychopharmacology contribute to COVID-19 therapy?

**P.V. Morozov**

editor-in-chief

## Summary

At the start of the pandemic, the results of small studies led to an instant revision of the COVID-19 therapy standards and the inclusion of various drugs (hydroxychloroquine, colchicine, etc.) in them. And now data from several randomized, comparative, placebo-controlled trials with reliable results will not lead to a revision of the standards when it comes to antidepressants. And this is even after JAMA magazine recognized one of the studies as the best among 10,000 submitted COVID-19 therapies. Is the fear of antidepressants really so great in society? The potential use of fluvoxamine for COVID-19 has sparked a lively debate in the latest scientific news.

**Key words:** fluvoxamin, COVID-19, treatment, Rokona.

**For citation:** P.V. Morozov. Will psychopharmacology contribute to COVID-19 therapy? Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 1: 58–61.

KHN (Kaiser Health News) – это американский национальный отдел новостей, который выпускает углубленную журналистскую оценку по вопросам здравоохранения. 26 марта журнал опубликовал ответы, заданные ведущим специалистам на вопросы: может ли уже давно используемый антидепрессант быть секретным оружием против COVID? После того как два исследования показали, что флувоксамин предотвращал осложнения у всех участников, которые принимали его вскоре после появления симптомов, некоторые специалисты предлагали немедленно включить его в стандарты терапии. Но флувоксамин, как и другие старые препараты, обладающие потенциалом против COVID, столкнулись с препятствиями. У фармацевтических компаний нет стимула тратить миллионы на испытания новых видов применения дешевых непатентованных лекарств. Доктор Джеффри Клаузнер, профессор профилактической медицины в Университете Южной Калифорнии, заявил, что преждевременное продвижение гидроксихлорохина бывшим президентом Дональдом Трампом, вероятно, завело в тупик усилия по поиску других генерических лекарств. Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) разрешило экстренное использование препарата от малярии (гидроксихлорохин) в марте, а затем отозвало разрешение менее чем через три месяца после того, как доказательства показали, что он скорее навредит, чем поможет пациентам. Доктор Пол Сакс, клинический директор отдела инфекционных заболеваний в Бригаме и женской больнице в Бостоне, утверждает, что врачи, которые хотят использовать доказательную медицину, уже «обожглись» на гидроксихлорохине и действительно хотят увидеть результаты убедительных исследований, прежде чем применять их на практике. В начале пандемии некоторые врачи ухватились за ранние лабораторные данные и начали лечить людей вы-

здоровляющей плазмой — кровью, сданной выздоровевшими пациентами. Однако более крупные исследования показали, что она не улучшает выживаемость госпитализированных пациентов. Исследования подагрического препарата колхицина добавили болезненности в реакции на новости о новых лекарствах в терапии COVID-19. В январе утверждалось, что препарат снизил смертность от COVID на 44%, но как только были опубликованы полные данные, энтузиазм остыл, по мнению доктора Дэвида Булвера, ученого из Медицинской школы Университета Миннесоты, проводившего несколько испытаний гидроксихлорохина, которые помогли опровергнуть ценность этого препарата в борьбе с COVID-19. До недавнего времени Национальный институт здравоохранения, крупнейший в мире государственный фонд биомедицинских исследований, проявлял мало интереса к исследованиям перепрофилированных лекарств. Без больших денег трудно провести исследование, необходимое для того, чтобы показать, могут ли существующие методы лечения работать против COVID. В результате усилия по перепрофилированию лекарств перешли к меценатам. "Мы упускаем пользу для общественного здравоохранения от лекарств, которые у нас уже есть, потому что мы почти полностью полагаемся на капитализм и частную промышленность, чтобы добиться прогресса", – утверждает Элейн Лисснер, основатель базирующегося в Сан-Франциско Фонда Parsemus, который поддерживает исследования COVID по флувоксамину и другим недорогим пероральным препаратам. Перепрофилирование – это долгий путь, но по сравнению с созданием лекарств и вакцин этот подход имеет явные преимущества в период быстро развивающейся пандемии. "Если он работает и находится на полке, вам не нужно тратить время на разработку", – говорит доктор Лиза Данциг, специалист по инфекционным заболеваниям, которая

консультирует компании, инвесторов, правительство и благотворительные организации. Один из лучших методов лечения в арсенале COVID — системный стероид дексаметазон — это тоже фактически репрофилированный препарат. Но он рекомендуется только для госпитализированных пациентов, которые серьезно больны. Два независимых исследования показали, что ни один пациент, принимавший флувоксамин в начале терапии COVID, не был госпитализирован и не имел осложнений. Данные о флувоксамине, которые включают исследования на культуре клеток и животных, свидетельствующие о том, что препарат блокирует воспаление по молекулярному пути, отличному от того, как он лечит депрессию или ОКР, делают его «одним из наиболее перспективных из недоказанных методов лечения», — сказал Сакс. Он ждет более точных результатов от продолжающегося национального исследования, проводимого командой Вашингтонского университета. Поскольку NIH (Национальный Институт Здравоохранения) проявляет мало интереса к дженерикам, частные спонсоры воспользовались этой возможностью. Технический предприниматель из Кремниевой долины Стив Кирш (изобретатель оптической мыши, основатель Infoseek) прошлой весной запустил Фонд раннего лечения COVID-19 для поддержки исследований перспективных амбулаторных препаратов. Фонд Кирша помог финансировать опубликованное исследование флувоксамина и координировал сбор средств для большей части из 2 миллионов долларов, необходимых для текущего общенационального исследования. Но его рвение создавало впечатление, что Кирш раскручивает лекарство. Газеты отклонили его статьи, Facebook удалил его посты, а Medium удалил историю Кирша под названием «Быстрое, легкое, безопасное, простое и недорогое решение для COVID, которое работает 100%, о котором никто не хочет говорить», и закрыл его аккаунт. В случае флувоксамина данные являются многообещающими, и надеемся, что более крупное исследование может быть завершено быстро. "Если бы это был первый препарат, который появился, и не было опыта гидроксихлорохина, люди смотрели бы на него совсем по-другому». И тем не менее, все же, ряд клиник уже начали назначать своим пациентам с высоким риском заражения COVID-19 флувоксамин. Так, City Health Urgent Care, которая имеет две клиники и национальную программу телемедицины, начала предоставлять флувоксамин своим пациентам. Был запущен ряд дополнительных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, одобренных FDA с применением флувоксамина при COVID-19. Например, сравнительное исследование, координируемое Университетом Макмастера в Онтарио, Канада. Университет штата Юта начал свое исследование, а также новое, более масштабное исследование доктора Эрика Ленца из Вашингтонского университета у пациентов с легкой формой COVID должно скоро принести результаты.

### **Американская Психиатрическая ассоциация поддержала врачей, проводивших исследование флувоксамина при COVID-19**

В конце марта Медскейп опубликовало обращение Американской Психиатрической ассоциации (АПА) в отношении применения флувоксамина при COVID-19. Вот заключение экспертов АПА по этому вопросу: COVID-19 не входит в сферу нашей практики, чтобы предложить окончательное решение по этому вопросу и это не является це-

лью нашей публикации. Однако необходимо разъяснить правила научных дебатов и еще раз четко заявить, что **значение лекарств без зарегистрированных показаний является неотъемлемой частью надлежащей практики клинической медицины**. Комитет по этике Американской Психиатрической ассоциации ответил на ряд вопросов, касающихся применения флувоксамина при COVID-19. Стандарты медицинской помощи развиваются с помощью данных исследований и наблюдений из практики. Два самых больших блокбастера в психиатрии, хлорпромазин и литий, начали использоваться как лекарства для других состояний почти с самого начала нашей области. Другими словами, использование этих препаратов для лечения психических заболеваний началось, на современном жаргоне, как некачественное. Мы, практикующие психиатры, живем в стране неконкретных предписаний и всегда делали это с комфортом. На самом деле это делает почти вся медицина. Ключевым моментом в современном мире передовой медицины является **получение информированного согласия**. Для COVID-19 наши невероятные психотропные молекулы, возможно, снова прокладывают дорогу вне показаний. Доктор Эрик Ленц, профессор психиатрии и директор Лаборатории Вашингтонского университета в Сент-Луисе, сообщил в предварительном исследовании взрослых амбулаторных пациентов с симптомами COVID-19, что те, кто получал флувоксамин, «имели более низкую вероятность клинического ухудшения в течение 15 дней» по сравнению с теми, кто получал плацебо (JAMA. 2020;324[22]:2292-300). Дэвид Сефтель, доктор медицинских наук, MBA, клиницист, который вводил флувоксамин в качестве раннего лечения вспышки COVID-19, произошедшей в сообществе сотрудников ипподрома и их семей в районе залива Сан-Франциско, также принял участие в проекте. Вместо того, чтобы ждать результатов крупных клинических исследований, доктора Э. Ленц и Д. Сефтел, основываясь на отчетах, опубликованных в рецензируемых журналах, приступили к лечению пациентов, жизнь которых была в опасности. Наука никогда не бывает устойчивой: гипотеза и теория всегда открыты для проверки и пересмотра по мере появления новых доказательств. Еще одной важной частью защиты общественности является поддержка среды научных исследований, в которой приветствуется разнообразие мнений. Как врачи, мы каждый день переводим науку в клиническое лечение и развиваем науку, делясь тем, что мы узнаем, посредством дружественного коллегиального общения и сотрудничества.

*Роберт С. Эммонс*, д.м.н., доцент кафедры психиатрии Вермонтского университета в Берлингтоне, экс-председатель Комитета по этике Вермонтского отделения АПА.

*Рене С. Кохански*, д.м.н., член Американского совета психиатрии и неврологии.

#### **Ссылки:**

<https://news.yahoo.com/u-u-health-testing-antidepressant-182503969.html>  
<https://khn.org/news/article/fluvoksamine-antidepressant-covid-treatment-repurposed-drugs-generics/>  
[https://www.salon.com/2021/03/30/scientists-seek-covid-treatment-answers-in-cheap-older-drugs\\_partner/](https://www.salon.com/2021/03/30/scientists-seek-covid-treatment-answers-in-cheap-older-drugs_partner/)  
<https://www.medscape.com/viewarticle/948163>

**О чем идет речь:**

Речь идет о 2 независимых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях применения флувоксамина у пациентов с ранними симптомами COVID-19. В обоих исследованиях ни один пациент, принимавший флувоксамин, не был госпитализирован и не имел клинического ухудшения симптомов COVID-19.

1. Результаты исследования, опубликованного в журнале JAMA, Dr. E.Lenze  
 Eric J. Lenze et al. *Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19. A Randomized Clinical Trial.* JAMA. 2020;12: E1-E9.

**ФЛУВОКСАМИН VS ПЛАЦЕБО И КЛИНИЧЕСКОЕ УХУДШЕНИЕ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ COVID-19 (РКИ)**

**Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование**

**152 пациента с ПЦР-подтверждённым COVID-19, Сент-Луис, США.**  
**80 пациентов** получали флувоксамин в течение 7 дней начиная с появления первых симптомов COVID-19,  
**72 пациента** получали плацебо.



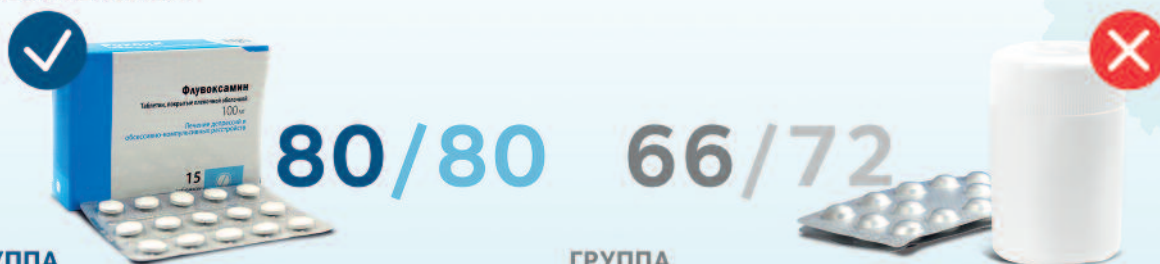
**Первичным исходом было клиническое ухудшение в течение 15 дней, определяемое соответствием 2 критериев:**

1. Одышка или госпитализация по поводу одышки или пневмонии.
2. Насыщение кислородом менее 92% воздуха в помещении или потребность в дополнительном кислороде для достижения насыщения кислородом 92% или более.

**80** пациентов **ФЛУВОКСАМИН**      **72** пациента **ПЛАЦЕБО**

**50 мг – день 1**  
**100 мг X 2 раза – 2 дня**  
**100 мг X 3 раза – ежедневно 15 дней**

**РЕЗУЛЬТАТЫ:**



**ГРУППА ФЛУВОКСАМИН**

**НИ ОДНОГО СЛУЧАЯ, СООТВЕТСТВУЮЩЕГО КРИТЕРИЯМ УХУДШЕНИЯ**

**ГРУППА ПЛАЦЕБО**

**8,4%** пациентов достигли первичной конечной точки (соответствие по 2 критериям, в том числе, O<sub>2</sub> < 92%)  
**5,5%** госпитализированы (4–21-й дни)  
**1,4%** на ИВЛ – 10 суток

**Разница между группами была статистически достоверна (p = 0,009)**

**Комментарий редакторов JAMA (журнала, опубликовавшего исследование)**

JAMA получила более 10 000 описаний потенциальных терапевтических подходов и исследований, описывающих результаты различных методов лечения COVID-19. Подавляющее большинство из них использовали наблюдательный дизайн и потому имели серьезные ограничения... Это исследование представляет предварительную информацию и требует подтверждения в более крупных исследованиях. Но в то же время это двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование – дизайн, который минимизирует предвзятость и может поддерживать причинно-следственные выводы.

*Christopher W. Seymour, MD, MSc; Howard Bauchner, MD; Robert M. Golub, MD*

2. Результаты исследования, опубликованного в журнале Open Forum Infectious Diseases, Dr.Seftel

В этом исследовании 113 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 на раннем этапе заболевания, получали плацебо или флувоксамин в дозе 100 мг/сут.

*David Seftel, MD, David R Boulware, MD MPH, Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of COVID-19, Open Forum Infectious Diseases, 2021; ofab050, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab050>*



Пациенты с COVID-19	Госпитализация	Остаточные симптомы	ИВЛ	Смерть
n1 = 65, флувоксамин 50 мг x 2	0	0	0	0
n2 = 48, контроль, 14 дней	12,5% (6/48) P = 0,005	65% (29/48) P<0,001	2 (4%)	1 (2%)

Мы ждем скорых новостей и будем держать вас в курсе.

*П.В. Морозов*

## 90-летие А.В.Смулевича



*Дорогой профессор Смулевич,  
от лица Всемирной психиатрической ассоциации поздравляем Вас  
со славным юбилеем – 90-летием со дня рождения*

Яркий представитель московской школы психиатрии, начиная с первых публикаций, посвященных проблеме паранойи, Вы стали известны в Вашей стране и за рубежом как автор многочисленных работ, в которых последовательно разрабатываются важные для клинической психиатрии вопросы: шизофрения и расстройства шизофренического спектра, диагностика и лечение расстройств личности, депрессий в общесоматической сети, психосоматические расстройства, чью оригинальную классификацию он представил в одной из своих последних книг. Результаты этих исследований обобщены в более чем 400 публикациях, среди которых 18 монографий.

Вы активно сотрудничаете с Всемирной психиатрической ассоциацией, являетесь бессменным участником всех мировых конгрессов с момента вступления в ВПА Национального общества.

Несмотря на почтенный возраст, Вы продолжаете вести работу как выдающийся ученый и врач-психиатр, блестящий педагог, возглавляя отдел по изучению пограничной психической патологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» и кафедру психиатрии и психосоматики ФGAOУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ.

Оставаясь всю свою научную жизнь наследником клинических традиций, заложенных выдающимися отечественными психиатрами, свою последнюю (2021) монографию Вы посвятили вопросам клинко-биологической модели шизофрении, концептуализации негативных расстройств при шизофрении, проблемам терапии этого обширного контингента больных.

В день юбилея хотелось бы пожелать Вам, дорогой Анатолий Болеславович, творческой активности, сохранить энергию, открытость инновациям, пусть растет число талантливых учеников и интересных проектов. Будьте здоровы и счастливы!



# 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



Бенджамин Раш – автор первых  
американских трудов в области  
психиатрии

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



Всё о психиатрии  
на сайте: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

# ТИНГРЕКС®

Мемантин

Возможность оставаться собой



- Сохраняет ежедневные навыки<sup>1,3</sup>
- Улучшает социальную адаптацию<sup>1,3</sup>
- Поддерживает когнитивные функции<sup>2,3</sup>



#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТИНГРЕКС®

**Reg. №:** ЛП-003819. **Код АТХ:** N06DX01 (Memantine). **Форма выпуска, упаковка и состав препарата Тингрекс®:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, продолговатые, с закругленными концами, суженные посередине, с риской с каждой стороны. Одна таблетка содержит: активное вещество: мемантина гидрохлорид – 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Деменции. средство лечения. **Фармакологическое действие:** Производное адамантана, по химической структуре и фармакологическим свойствам близок к амантадину. Являясь неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность. **Показания к применению препарата Тингрекс®:** Деменция альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к мемантину и/или к любому вспомогательному веществу препарата; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** Тиреотоксикоз; эпилепсия, предрасположенность к эпилепсии; судороги (в том числе в анамнезе); одновременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан); наличие факторов, повышающих pH мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианскую диету, обильный прием щелочных желудочных буферов); почечный канальцевый ацидоз; тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные бактериями рода Proteus; инфаркт миокарда (в анамнезе); сердечная недостаточность (IIIIV функциональный класс по классификации NYHA); неконтролируемая артериальная гипертензия; почечная недостаточность; печеночная недостаточность (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Неизвестно, происходит ли экскреция мемантина в грудное молоко, поэтому женщинам, принимающим мемантин, следует прекратить грудное вскармливание. Мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам необходимо воздержаться от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами. **Способ применения и дозы:** Схема лечения: в течение первой недели терапии (дни 1-7) – по 5 мг/сут; в течение второй недели (дни 8-14) – по 10 мг/сут; в течение третьей недели (дни 15-21) – по 15 мг/сут; начиная с четвертой недели – по 20 мг/сут. Рекомендуемая поддерживающая доза – 20 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 20 мг. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

<sup>1</sup> Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöer A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24(1):20-7.

<sup>2</sup> Schmitt FA et al. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006 Oct-Dec. 20(4):255-62.

<sup>3</sup> EudraCT No.: 2013-003408-38 - Bioequivalence study on memantine preparations TINGREKS 10 mg film-coated tablets (JSC Grindex, Latvia) versus Ebixa 10 mg film-coated tablets (H. Lundbeck A/S, Denmark) in healthy volunteers under fasting conditions, 2013.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

ООО "Гриндекс Рус"

117556, Москва, Варшавское шоссе, д. 74, к. 3, 5 этаж

Тел.: +7 (495) 771-65-05; e-mail: office@grindexks.ru

www.grindexks.ru

Grindex