



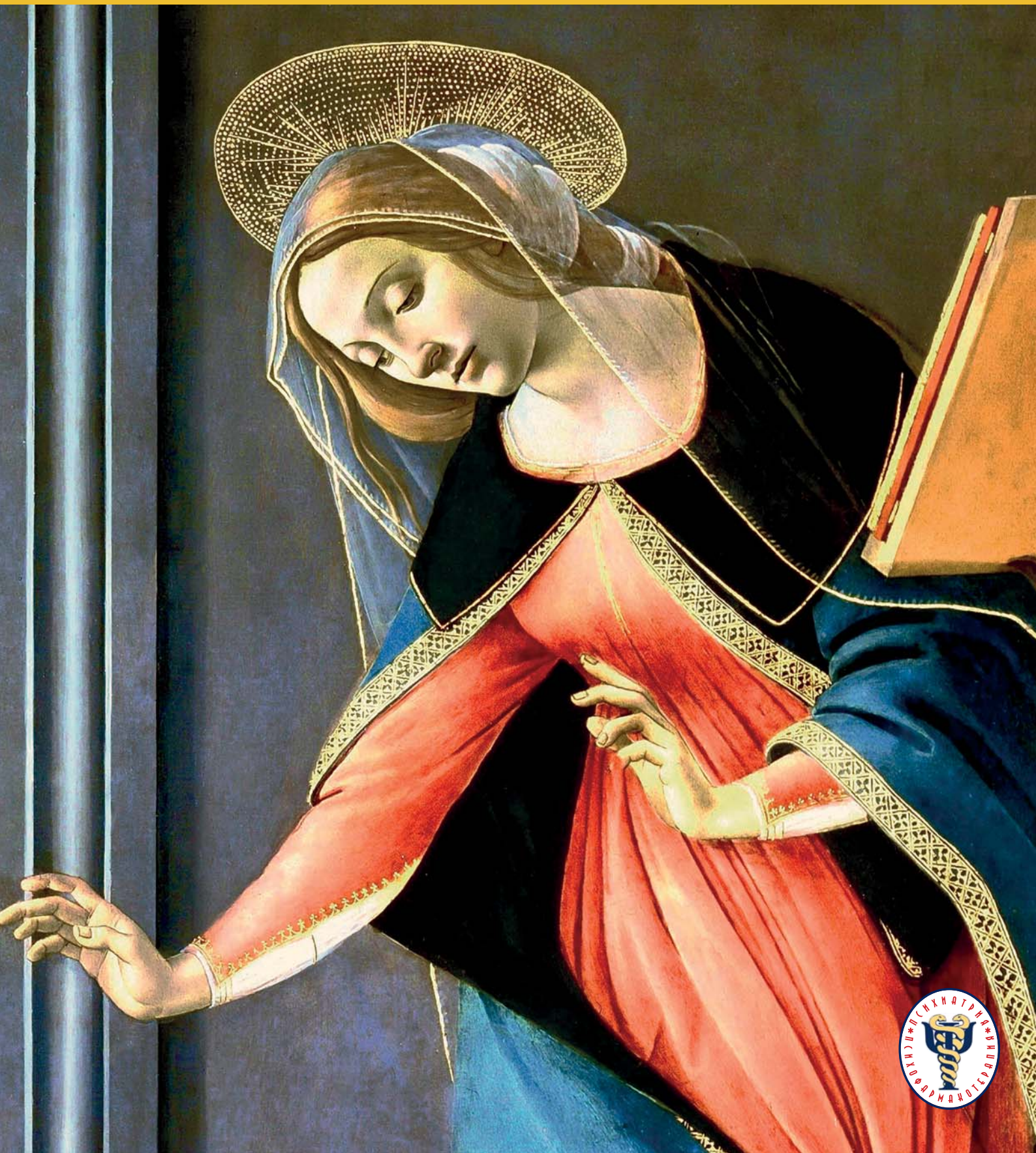
№5 | том 23 | 2021

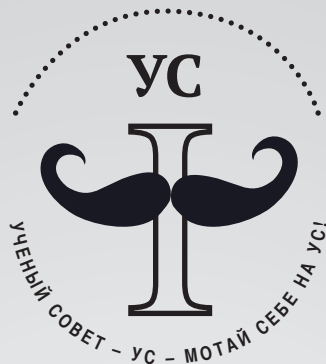
журнал имени

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, №5, 2021 / Vol. 23, No.5, 2021

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. Смуглевич, акад. РАН
 Н.В. Треушников, 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.Andriyuschenko, 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.Kostuk, 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.Treoushnikova, 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.Szulze (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.



Журнал имени П.Б.Ганнушкина
 Gannushkin Journal

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

В ФОКУСЕ

Антидепрессанты
 И.А. Мартынихин 4

FOCUS ON

Antidepressants
 I. A. Martynikhin 4

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином
 Л.Н. Горобец, В.С. Буланов, А.В. Литвинов 14

RESEARCHER – TO THE PRACTICE

Dynamics of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in patients with affective spectrum disorders during venlafaxine therapy
 L.N. Gorobets, V.S. Bulanov, A.V. Litvinov 14

Инъекционный Акинетон® как препарат выбора при острых экстрапирамидных синдромах и острой акатизии (Обзор литературы с комментариями и рекомендациями авторов)
 Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова, Р.А. Беккер 22

Injectable Akineton® as a drug of choice for acute extrapyramidal syndromes and/or acute akathisia (A Literature Review with Authors' Comments and Recommendations)
 Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova, R.A. Bekker 22

Патофизиологические механизмы двусторонней связи аффективных и тревожных нарушений с патологией печени и желчевыводящих путей
 Р.А. Беккер, Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова 31

On the pathophysiologic mechanisms of bidirectional connection between affective and anxiety disorders and hepatic or biliary pathology
 R. A. Bekker, Yu. V. Bykov, A. Yu. Bykova 31

СМУ РОП
Итоги многоступенчатого научного конкурса XV Всероссийской Суздальской школы молодых психиатров
 Л.Н. Горобец 41

ECP RSP
Results of the multistage scientific contest XV All-Russian Suzdal School of young psychiatrists
 L.N. Gorobets 41

НОВЫЕ КНИГИ
О книге с картинками доктора Ольги Задорожной
 П.В. Морозов 45

NEW BOOKS
About the doctor's comics of Olga Zadorozhnaya
 P.V. Morozov 45

НОВОСТИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПСИХИАТРОВ
В России создан Совет некоммерческих организаций в сфере охраны психического здоровья при Российском обществе психиатров
 46

RUSSIAN SOCIETIES OF PSYCHIATRISTS NEWS
The Russian Society of psychiatrists established a Council of non-profit organizations in the field of mental health
 46

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

Антидепрессанты

И.А. Мартынихин

Доцент кафедры психиатрии и наркологии 1СПбГМУ им. И.П. Павлова

Резюме

Антидепрессанты – группа препаратов, которые изначально предназначались для лечения депрессий. Их основной эффект – тимоаналептический (улучшение сниженного настроения). Однако в последние десятилетия стало известно, что: не все депрессии можно лечить антидепрессантами (например, при лечении депрессии, возникшей в рамках биполярного расстройства, антидепрессанты ухудшают течение заболевания), антидепрессанты высокоэффективны для лечения целого спектра других психических (в первую очередь тревожно-фобического спектра) и неврологических (нейропатическая боль) расстройств.

В статье разбирается классификация антидепрессантов, эффективность и безопасность терапии депрессии, сложности, возникающие при лечении, побочные эффекты, обсуждаются основные механизмы действия.

Ключевые слова: антидепрессанты, терапия депрессий, механизмы действия антидепрессантов, побочные эффекты.

Для цитирования: И.А. Мартынихин. Антидепрессанты. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 5: 4–13.

Antidepressants

I. A. Martynikhin

Associate Professor of the Department of Psychiatry and Narcology at 1SPbGMU named after I.P. Pavlova

Abstract

Antidepressants are a group of drugs that were originally intended to treat depression. Their main effect is thymoanaleptic (improvement of depressed mood). However, in recent decades it has become known that: not all depression can be treated with antidepressants (for example, in the treatment of depression caused by bipolar disorder, antidepressants worsen the course of the disease), antidepressants are highly effective for treating a whole range of other mental disorders (primarily the anxiety-phobic spectrum) and neurological (neuropathic pain) disorders.

The article examines the classification of antidepressants, the effectiveness and safety of depression therapy, the difficulties arising in treatment, side effects, and discusses the main mechanisms of action.

Key words: antidepressants, depression therapy, mechanisms of antidepressant action, side effects.

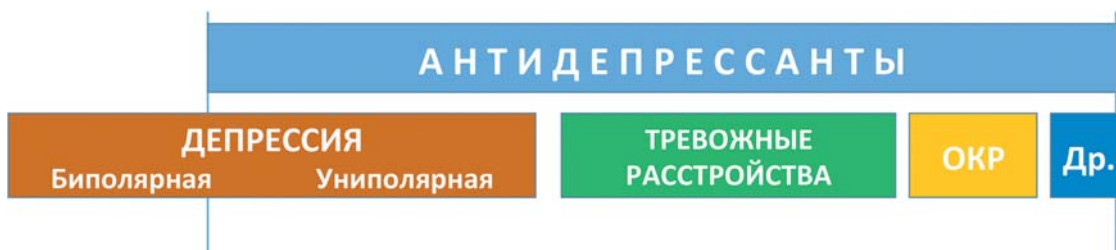
For citation: I.A. Martynikhin. Antidepressants. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 5: 4–13.

1.

Антидепрессанты – группа препаратов, которые изначально предназначались для лечения депрессий. Их основной эффект – тимоаналептический (улучшение сниженного настроения)

Однако в последние десятилетия стало известно, что:

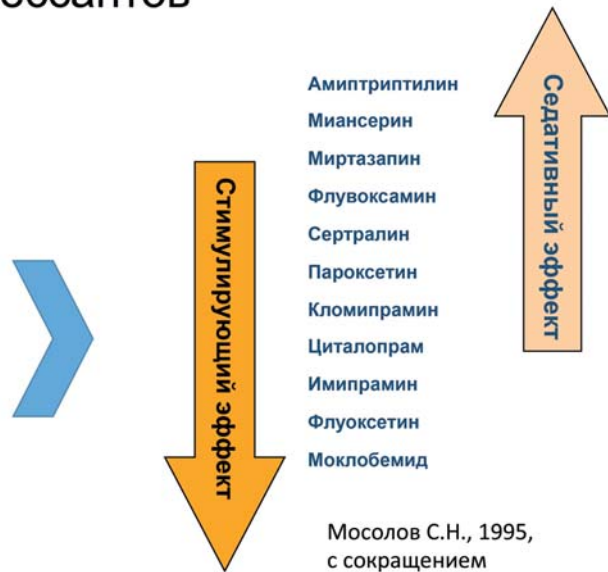
- 1) Не все депрессии можно лечить антидепрессантами (например, при лечении депрессии, возникшей в рамках биполярного расстройства, антидепрессанты ухудшают течение заболевания)
- 2) Антидепрессанты высокоэффективны для лечения целого спектра других психических (в первую очередь тревожно-фобического спектра) и неврологических (нейропатическая боль) расстройств



2.

Классификации антидепрессантов

1. По химической структуре [не имеет практического значения]:
 - Трициклические, тетрациклические, бициклические и пр.
2. По дополнительным клиническим эффектам [не являются наиболее существенными]:
 - Седативные
 - Стимулирующие
 - Сбалансированные
3. По механизму действия [наиболее важно] – см. далее



3.

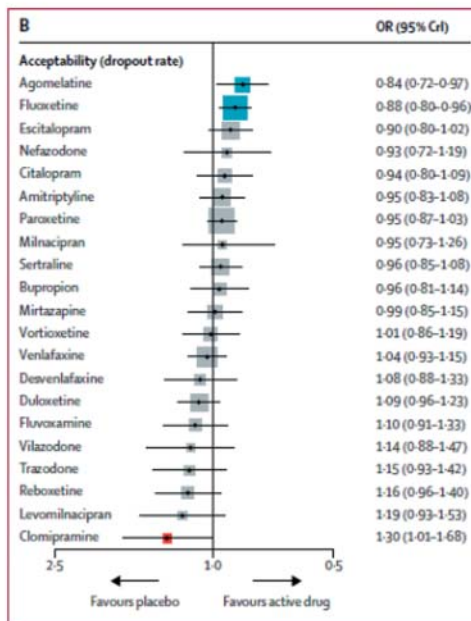
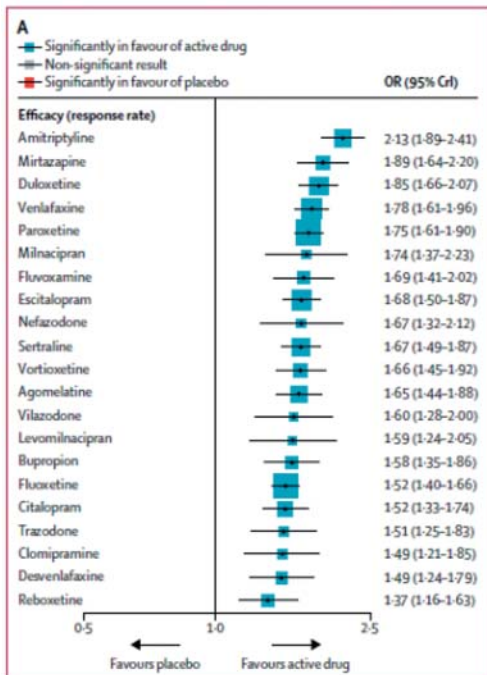
Классификация антидепрессантов, основанная на механизме действия

- В патогенезе депрессии участвуют следующие нейротрансмиттеры:
 - Серотонин
 - Норадреналин
 - Дофамин
 - Мелатонин
- Варианты действия препаратов на нейротрансмиттерные системы:
 - Блокада обратного захвата
 - Воздействие на рецепторы (агонисты, антагонисты, парциальные агонисты)
 - Ингибирование ферментов (MAO)

1. **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, SSRIs)**
 - Citalopram, Escitalopram, Paroxetine, Fluoxetine, Fluvoxamine, Sertraline
2. **Антагонисты и ингибиторы обратного захвата серотонина (АИОЗС, SARIs)**
 - Trazodone
3. **Серотониновые модуляторы и стимуляторы (SMS)**
 - Vortioxetine
4. **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН, SNRIs)**
 - Desvenlafaxine, Duloxetine, Levomilnacipran, Milnacipran, Venlafaxine
5. **Неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина — трициклические антидепрессанты (ТЦА, TCAs)**
 - Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine
6. **Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА)**
 - Mianserin, Mirtazapine
7. **Обратимые ингибиторы MAO-A**
 - Moclobemide, Pirlindole
8. **Ингибиторы обратного захвата норадреналина (NRIs)**
 - Reboxetine, Atomoxetine
9. **Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (NDRIs)**
 - Bupropion
10. **Мелатонинергические антидепрессанты**
 - Agomelatine

4.

Эффективность и безопасность терапии депрессии антидепрессантами



Метаанализ эффективности и безопасности антидепрессантов в лечении депрессии 2018 год

Cipriani A., 2018

В соответствии с обобщением данных большого числа методологически качественных клинических исследований в крупнейшем из имеющихся к настоящему времени метаанализе использования антидепрессантов в терапии депрессий (Cipriani A., 2018), все антидепрессанты эффективны в лечении депрессии и имеют малые различия в эффективности и переносимости между собой при сравнении с плацебо.

С другой стороны, критически настроенные ученые отмечают, что, в соответствии с этими данными, количество респондентов (т.е. улучшение симптоматики более чем на 50%) в группах, получавших антидепрессанты, – 50%, в группах, получавших плацебо, – 40%. Следовательно, необходимо пролечить 8–10 пациентов с депрессией, чтобы 1 из них получил улучшение, непосредственно связанное с эффектами антидепрессанта (McCormack, 2018, Hengartner M., 2018). Столь малое отличие между эффектами препаратов и плацебо может быть связано как с методологическими особенностями проведения плацебо-контролируемых исследований, так и с тем, что в группу пациентов с депрессиями могли попадать пациенты с разными патогенетическими вариантами депрессий, а следовательно, препараты с разными механизмами действия могли иметь у них разную эффективность. Соответственно, обобщение эффективности на больших группах больных в таких исследованиях может быть некой попыткой измерить «среднюю температуру по больнице».

С точки зрения клинического подхода: Как добиться повышения эффективности терапии антидепрессантами? Есть ли разница в эффективности между антидепрессантами? Можно ли сделать это за счет выбора препарата на основе особенностей симптоматики у конкретного пациента (т.е. за счет алгоритмов выбора препарата, основанных на симптомах)?

5.

Изменения позитивного и негативного аффекта в клинике депрессии

Нейробиологические исследования свидетельствуют о том, что у человека и высших животных существуют два типа эмоциональных переживаний, которые имеют разную биологическую основу и эволюционный смысл. В соответствии с этими данными выделяют:

- **Позитивный аффект** – состояние приятной вовлеченности, высокой энергичности и полной концентрации (в противовес унынию и вялости). Обеспечивает система поведенческого вовлечения – приятные эмоции мотивируют целенаправленное поведение (в т.ч. социальное). Основные нейромедиаторы этой системы: дофамин и норадреналин. Уменьшение позитивной аффективности проявляется утратой энергии, удовольствия (ангедония), нарушениями концентрации внимания, идеомоторной заторможенностью.

- **Негативный аффект** – состояние субъективно переживаемого страдания, различное по характеру (гнев, отвращение, презрение, вина, страх, раздражительность), в противовес спокойствию и безмятежности. Обеспечивает система поведенческой ингибции – торможение поведения, способного привести к нежелательным последствиям для субъекта. Основные нейромедиаторы этой системы: серотонин и норадреналин. Усиление негативной аффективности может проявляться в подавленном настроении, сниженной самооценке, страхе/тревоге, панических атаках, навязчивых явлениях, раздражительности, желании побыть одному, изменении пищевого и полового влечения и пр.

В патогенез депрессии могут быть вовлечены оба вида аффективности с их разным соотношением у конкретных пациентов.

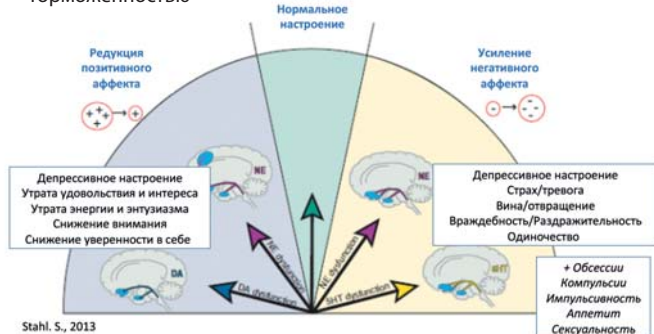
Можно предположить, что антидепрессанты с разным механизмом действия могут оказывать разное влияние на пациентов с различной клиникой депрессии:

Препараты, действующие преимущественно на серотонин: Депрессии с преобладающим негативным аффектом:

- Тревожные депрессии
- Депрессии с раздражительностью, недовольством
- Депрессии с чувством вины
- Депрессии с навязчивыми явлениями

Препараты, в значительной степени действующие на норадреналин и/или дофамин:

- Депрессии с выраженной ангедонией
- Депрессии с повышенной утомляемостью
- Депрессии с нарушением концентрации внимания и идеаторной заторможенностью



6.

Вовлеченность нейротрансмиттерных систем и показания для использования антидепрессантов с соответствующим механизмом действия

Нейротрансмиттер	Депрессия	ГТР	ПР	ОКР	Фобии	ПТСР	ПМДР	НБ	ПЭ	Нейропатическая боль
Серотонин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Норадреналин	+	(+)	(+)							+
Дофамин	+									

ГТР – генерализованное тревожное расстройство
 ПР – паническое расстройство
 ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство
 (вкл. ипохондрию)

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство
 ПМДР – предменструальное дисфорическое расстройство
 НБ – нервная булимия
 ПЭ – преждевременная эякуляция

Антидепрессанты применяются для лечения широкого круга психических и неврологических расстройств, при этом показания для применения конкретных препаратов во многом определяются теми нейромедиаторными системами, на которые они действуют.

Так, антидепрессанты, селективно действующие на серотонинергическую систему, демонстрируют свою эффективность в лечении депрессий, тревожных расстройств (генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства), фобий, расстройств, связанных со стрессом (посттравматического стрессового расстройства), обсессивно-компульсивного расстройства, предменструального дисфорического расстройства, нервной булимии, преждевременной эякуляции.

Антидепрессанты «двойного действия» (повышающие уровень серотонина и норадреналина, а также, в некоторых случаях, дофамина) эффективны в терапии депрессий (особенно с идеомоторной заторможенностью и ангедонией), а также в лечении нейропатической боли.

7.

Основные сложности терапии антидепрессантами:

- Отложенное развитие клинических эффектов (первые эффекты, связанные с основным механизмом действия препаратов, появляются приблизительно через 2 недели после начала приема)
- Возможная инверсия аффекта (развитие мании или смешанных состояний) при лечении депрессии у больных с биполярным аффективным расстройством (БАР)
- Повышение риска суицида у лиц младше 24 лет (в т.ч. за счет скрытой биполярности и развития смешанных состояний)
- Побочные эффекты (часто более выражены в первые дни терапии, затрудняют лечение, особенно пациентов с тревогой и ипохондрией)
- Неопределенность длительности курса терапии (включая длительность долечивающей и противорецидивной терапии)
- Синдром отмены (может быть выражен у некоторых антидепрессантов, например пароксетина, венлафаксина и пр.)
- Безопасность применения при беременности и кормлении грудью (убедительные данные о безопасности многих препаратов в эти периоды отсутствуют)

Применение антидепрессантов имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать:

1. Клинические эффекты антидепрессантов развиваются не сразу. Считается, что первые эффекты, связанные с основным механизмом действия препаратов, появляются приблизительно через 2 недели после начала приема, а ремиссии депрессивного эпизода или тревожного расстройства пациент может достичь не ранее чем через 6–8 недель терапии (у антидепрессантов с выраженным седативным или стимулирующим эффектом, первые эффекты от приема лекарства пациент может заметить сразу после приема таблетки, но это эффекты, связанные с концентрацией препарата в крови, и их нельзя смешивать с основным действием этих препаратов, которое обеспечивает формирование устойчивой – в т.ч. после отмены лекарства – ремиссии). Отложенный эффект антидепрессантов объясняют тем, что он связан с медленными изменениями в нейрональных сетях, включая изменение количества активных рецепторов, а не с прямым действием препаратов на концентрацию нейромедиаторов в синапсах. В связи с отсутствием прямой связи «доза – эффект» антидепрессанты не приводят к формированию привыкания или зависимости.
2. Возможная «инверсия аффекта» при лечении депрессии у больных с биполярным аффективным расстройством (БАР), т.е. переход из депрессии в маниакальное/гипоманиакальное или смешанное состояние, а также ухудшение общего течения БАР с формированием быстрых циклов или континуального течения расстройства.
3. Повышение риска суицида у подростков и молодых взрослых (младше 24 лет). Возможно, это происходит в т.ч. за счет раскрытия антидепрессантами скрытой биполярности и развития смешанных состояний (одновременное сочетание депрессивных и маниакальных симптомов). Риск суицида особенно повышается в первые дни терапии антидепрессантами, когда, собственно, тимоаналептическое действие антидепрессантов еще не наступило.
4. Неопределенность длительности курса терапии, в т.ч. длительности долечивающей (после выхода в ремиссию и до периода, к которому снижается риск быстрого рецидива расстройства при отмене терапии) и противорецидивной (профилактической, направленной на предупреждение новых эпизодов) терапии.
5. Побочные эффекты. Антидепрессанты (особенно современные, селективные) редко обуславливают тяжелые, нарушающие функционирование или угрожающие жизни нежелательные явления, но собственные эффекты часто субъективно неприятны (тошнота, головокружение, легкий тремор рук и пр.). Побочные эффекты часто более выражены в первые дни терапии и затрудняют начальные этапы лечения, особенно у пациентов с тревожными расстройствами и ипохондрической фиксацией внимания на состоянии своего организма.
6. Синдром отмены характерен для многих антидепрессантов, у некоторых (например, пароксетина, венлафаксина и пр.) он может быть достаточно тяжелым. Это часто обуславливает необходимость отмены антидепрессантов с постепенным снижением дозировки.
7. Применение при беременности и кормлении грудью: расстройства настроения и тревожные расстройства часто развиваются в период беременности и послеродовом периоде, что обуславливает необходимость назначения антидепрессантов беременным и молодым мамам. Однако убедительные данные о безопасности многих препаратов в эти периоды отсутствуют.

8.

Побочные эффекты некоторых антидепрессантов

	Антихолинергические	Тошнота, ЖКТ	Седация	Инсомния, ажитация	Сексуальные дисфункции	Ортостаз	Повышение веса	Другое	Летальность при передозировке	Группа АД по механизму действия
Амитриптилин	+++	-	+++	-	+	+++	+++	Изменения на ЭКГ	+++	ТЦА
Кломипрамин	+++	+	+	+	++	++	++	Изменения на ЭКГ	++	ТЦА
Эсциталопрам	-	++	-	++	++	-	-		+	СИОЗС
Флуоксетин		++		+					+	СИОЗС
Пароксетин	+	++	-	++	++	-	+		+	СИОЗС
Сертралин	-	++	-	++	++	-	-		+	СИОЗС
Миртазапин	-	-	++	-	-	+	++		+	НаССА
Дулоксетин	-	++	-	++	+	-	-		+	СИОЗСН
Венлафаксин	-	++	-	++	++	-	-		+	СИОЗСН
Тразодон	-	+	++	-	++	+	+	Приапизм (редко)	+	АИОЗС

(WFSBP, 2013 с изменениями)

Кроме основного действия антидепрессантов на эмоциональное состояние пациента (в зависимости от механизма действия конкретного препарата – уменьшения выраженности негативного аффекта и/или коррекция недостатка позитивного аффекта), препараты могут иметь и побочные эффекты. Часть побочных эффектов являются нежелательными, затрудняющими переносимость препаратов, однако другие при подборе препарата по профилю характерных ему эффектов могут быть использованы в терапевтических целях. Например, седативный эффект ряда антидепрессантов может иметь положительное влияние при бессоннице и быстрый эффект на тревогу, с другой стороны, чрезмерная седация в ряде случаев может мешать активной жизни человека, затруднять вождение машины и выполнение работы, требующей концентрации внимания.

Нежелательные эффекты часто наиболее выражены в первые дни терапии (пока собственно терапевтический эффект препаратов еще не раскрылся и происходит адаптация к ним организма). В целом современные антидепрессанты, селективно действующие на задействованные в патогенезе эмоциональных расстройств нейротрансмиттерные системы (СИОЗС, СИОЗСН и пр.), имеют лучший профиль переносимости и безопасности, чем их менее селективные предшественники (например, трициклические антидепрессанты).

Трициклические антидепрессанты имеют выраженные холинолитические (антихолинергические) побочные эффекты, включая сухость во рту, запоры (атония кишечника), затрудненное мочеиспускание (атония мочевого пузыря), нечеткость зрения (нарушения аккомодации глаза), двоение в глазах, уменьшение потоотделения, тахикардия, «сухой» конъюнктивит, повышение внутриглазного давления (с риском развития острых приступов закрытоугольной глаукомы), головокружение. Центральное антихолинергическое действие проявляется нарушением внимания, памяти, возможны сонливость, спутанность сознания (делирий). Трициклические антидепрессанты могут приводить к повышению веса тела, а также опасны при передозировках.

Побочные эффекты, связанные с увеличением уровня серотонина, характерны для многих антидепрессантов (в т.ч. селективных), к ним относятся:

- 1. Желудочно-кишечные** (тошнота и рвота, усиление перистальтики кишечника, спазмы)
- 2. Со стороны ЦНС** (экстрапирамидная симптоматика (акатизия, психомоторная заторможенность, паркинсонизм, дистонии), тревога, ажитация (обычно в начале терапии или при высокой дозировке), апатия)
- 3. Сексуальные** (снижение сексуального влечения, аноргазмия, задержка эякуляции (этот побочный эффект определяет использование ряда антидепрессантов для лечения преждевременной эякуляции))

Существенное повышение уровня серотонина может приводить к развитию т.н. серотонинового синдрома. Его выраженность может быть различной. От легкой (обычные проявления побочных явлений ряда антидепрессантов) до тяжелых, угрожающих жизни состояний (обычно в результате сочетания нескольких серотонинергических препаратов или при передозировке). Характерная клиника серотонинового синдрома складывается из трех компонентов:

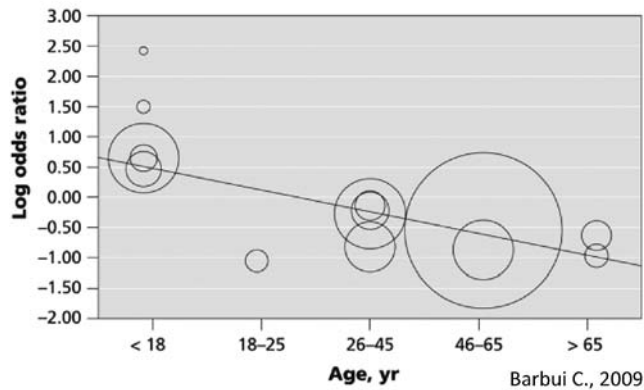
- 1. Изменения в психическом статусе:** ажитация, тревога, делирий, эйфория, маниоформный синдром, гиперестезия, дисфория, гиперсомния, бессонница, выключение сознания. Появившуюся после назначения СИОЗС тревогу, раздражительность, бессонницу не нужно лечить повышением дозы препарата
- 2. Вегетативные нарушения:** боли в животе, понос, тошнота, рвота, гипертермия (от 37 до >40°C), головные боли, слезотечение, расширенные зрачки, тахикардия, тахипноэ, колебания артериального давления. Гипертермия свидетельствует о тяжелом течении
- 3. Нервно-мышечные нарушения:** акатизия, мышечная ригидность, тремор, дизартрия, гиперрефлексия, нарушения координации, миоклонус, эпилептиформные припадки, нистагм, окулогирные кризы, опистотонус. Самыми типичными и яркими проявлениями серотонинового синдрома являются клонус и гиперрефлексия (особенно в нижних конечностях)

Чрезмерное повышение уровня норадреналина может приводить к тахикардии, нестабильности артериального давления, тремору, ажитации.

9.

Риск суицида

- Антидепрессанты повышают риск совершения суицидальных попыток и среди детей и подростков (по данным метаанализа исследований, по сравнению с плацебо до 2 раз – с 2 до 4% [Brent D., 2016])
- Антидепрессанты повышают риск суицидальных попыток у лиц молодого возраста (до 25), имеют нейтральный эффект у лиц 25–65 лет и отчетливо защитный эффект у лиц старше 65 лет [Stone M., 2009]



Антидепрессанты особенно повышают риск совершения суицидальных попыток в первые дни терапии

Несмотря на то, что антидепрессанты призваны помогать людям с депрессией справляться со сниженным настроением и, возможно, с присутствием депрессии чувством вины и желанием прекратить мучения с помощью суицида, в научных исследованиях было выявлено, что назначение антидепрессантов, наоборот, может повысить риск совершения суицида (по сравнению с использованием плацебо).

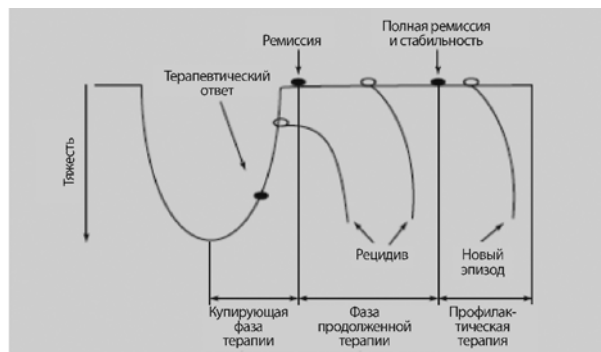
В дальнейшем было выявлено, что антидепрессанты повышают риск суицидальных попыток у лиц молодого возраста (до 25), имеют нейтральный эффект у лиц 25–65 лет и отчетливо защитный эффект у лиц старше 65 лет [Stone M., 2009]. По данным метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, риск совершения суицидальных попыток среди детей и подростков антидепрессанты повышают приблизительно в два раза – с 2 до 4% [Brent D., 2016].

Есть несколько гипотез, которые объясняют повышение риска суицида при использовании антидепрессантов, например:

- Риск отчетливо повышается в первые 2–3 недели терапии [Björkenstam C., 2013], что может свидетельствовать о том, что пациентам может быть сложно справиться с побочными эффектами антидепрессантов, включая возможное усиление тревоги, которые особенно выражены в первые недели терапии.
- Также можно предположить, что препараты со стимулирующим действием могут быстро давать уменьшение идеомоторной заторможенности, не оказав еще при этом, собственно, тимоаналептического действия. В таких случаях идеомоторная заторможенность, которая прежде удерживала пациента от совершения суицидальной попытки, уходит, а сниженное настроение и идеи самообвинения – нет, что может способствовать реализации суицидных намерений.
- Антидепрессанты могут способствовать развитию смешанных состояний у лиц с биполярной депрессией, что повышает риск самоубийств. У молодых людей чаще, чем в более старшем возрасте, возможен дебют депрессии именно в рамках биполярного расстройства.

10.

Длительность терапии депрессии антидепрессантами



Рекомендации WFSBP (2013):

- Фаза продолженной терапии занимает минимум **6 месяцев после купирования острой симптоматики**
- У пациентов с историей длительных предшествующих эпизодов, а также при психотической депрессии **лечение следует продлить до 9 месяцев или даже дольше: в случаях сохранения резидуальной симптоматики — до ее исчезновения**

В клиническом руководстве по терапии депрессии WFSBP (2013) выделено три этапа лечения депрессии:

1. Купирующая терапия (до достижения улучшения общего состояния пациента на 50–70% от первоначального)
2. Долечивающая терапия – этап, который начинается после выхода пациента в ремиссию. Предполагается, что выход в лекарственную ремиссию в этот период не обеспечивает предотвращения возможных рецидивов (возвращения исходного состояния) в случае отмены терапии (т.к. естественная длительность депрессивного эпизода может быть больше), поэтому необходим этап долечивающей терапии
3. Профилактическая терапия – терапия, направленная на предупреждение развития новых депрессивных эпизодов

В соответствии с рекомендациями WFSBP (2013):

- Фаза продолженной терапии должна занимать минимум 6 месяцев после купирования острой симптоматики (становления ремиссии)
- У пациентов с историей длительных предшествующих эпизодов, а также при психотической депрессии лечение следует продлить до 9 месяцев или даже дольше: в случаях сохранения резидуальной симптоматики – до ее исчезновения

В продолженной фазе рекомендуется использовать тот же антидепрессант, который ранее был успешно применен для достижения эффекта / ремиссии в фазе острого лечения, и использовать его в той же дозе. При отсутствии в ходе продолженной терапии рецидива, в случае первого эпизода рекомендуется постепенно снижать антидепрессивную терапию до полного прекращения.

11.

Профилактическая терапия депрессии

Направлена на предотвращение новых эпизодов у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. Назначается пациентам с высоким риском.

Факторы риска повторных эпизодов депрессии (WFSBP, 2015):

- Три и более эпизода депрессии в анамнезе
- Высокая частота (например, 2 эпизода за 5 лет)
- Предыдущий эпизод в течение этого года
- Резидуальные симптомы в ходе продолженной фазы терапии
- Субсиндромальная ремиссия
- Сочетание с дистимией (двойная депрессия)
- Тяжесть эпизодов (включая суицидальные попытки и психотические симптомы)
- Затяжные эпизоды в анамнезе
- Рецидивы после отмены терапии в анамнезе
- Коморбидность с зависимостью от ПАВ
- Коморбидность с тревожными расстройствами
- Семейный анамнез депрессии у родственников первой линии родства
- Первый эпизод до 30 лет

12.

Синдром отмены антидепрессантов

При резкой отмене некоторых антидепрессантов возможно развитие «синдрома отмены», включая такие симптомы, как:

- Тревога
- Бессонница или кошмары
- Головные боли и ощущения удара током (brain zaps)
- Головокружение
- Раздражительность
- Слабость, разбитость
- Гриппоподобные симптомы, включая ноющие мышцы и озноб
- Тошнота
- Возвращение симптомов депрессии

Длительность – обычно несколько дней – неделя

Наличие синдрома отмены не означает развития зависимости или привыкания

Чтобы минимизировать риск развития синдрома отмены, рекомендуется постепенная отмена антидепрессантов

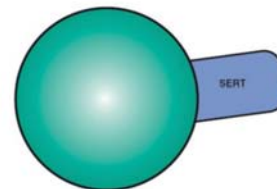
Наличие синдрома отмены не означает развития зависимости от антидепрессанта. Зависимость характеризуется интенсивной тягой, неспособностью контролировать употребление какого-либо вещества и негативными последствиями его употребления. Антидепрессанты не вызывают эти проблемы, более того, использование курса лечения антидепрессантами направлено на становление ремиссии, т.е. значимого и устойчивого послабления симптоматики, в т.ч. и после отмены этих препаратов. Механизм действия антидепрессантов не способствует также развитию толерантности к ним, что наблюдается, например, при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов, алкоголя и пр. (когда доза, прежде оказывавшая искомый эффект, со временем его уже не вызывает и появляется необходимость повышать эту дозу).

Чтобы минимизировать риск развития синдрома отмены антидепрессанта, рекомендуется их постепенная отмена или использование антидепрессанта с длительным периодом полувыведения (например, флуоксетин).

13.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

- «Класс препаратов, наиболее часто используемых в качестве антидепрессантов в лечении депрессии и тревожных расстройств»
- «Наиболее широко назначаемые антидепрессанты во многих странах мира» (англ. Википедия)
- Основной механизм действия класса – блокада обратного захвата серотонина (транспортера серотонина, SERT)



Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – «класс препаратов, наиболее часто используемых в качестве антидепрессантов в лечении депрессии и тревожных расстройств», «наиболее широко назначаемые антидепрессанты во многих странах мира» (англ. Википедия). Действительно, на протяжении более чем двух десятилетий представители этой группы остаются одними из наиболее широко продаваемых рецептурных препаратов в мире.

Основной механизм действия класса – блокада обратного захвата серотонина (транспортера серотонина, SERT).

Представители группы СИОЗС и хронология их создания:

1. Зимелидин (1982, в 1983 – отозван из-за проблем с переносимостью)
2. Флуоксетин (1987)
3. Сертралин (1991)
4. Пароксетин (1992)
5. Флувоксамин (1994)
6. Циталопрам (1998)
7. Эсциталопрам (2002)

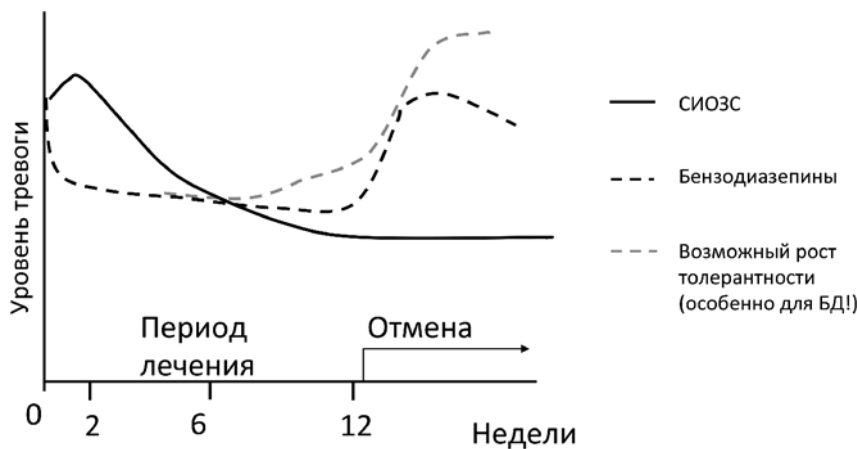
К возможным показаниям для назначения СИОЗС относятся:

- Депрессия
 - Рекуррентная депрессия
 - Биполярная депрессия (в комбинации)
 - Депрессии при шизофрении и шизоаффективном расстройстве (в комбинации) (?)

- Тревожные и фобические расстройства
 - Паническое расстройство (ПР)
 - Генерализованное тревожное расстройство (ГТР)
 - Социофобия
- Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)
- Расстройства, непосредственно связанные со стрессом
 - ПТСР
 - Пролонгированная реакция горя (утраты) (?)
- Расстройства пищевого поведения (нервная булимия)
- Пограничное расстройство личности (?)
- Поведенческие симптомы при деменции и РАС (?)
- Предменструальное дисфорическое расстройство
- Преждевременная эякуляция

14.

Действие СИОЗС и бензодиазепинов при тревожных расстройствах

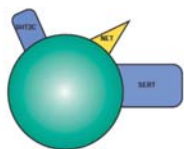


Антидепрессанты из группы СИОЗС часто назначаются для лечения тревожных расстройств, однако, большинство из них (за исключением флувоксамина и пароксетина) не имеют быстро противотревожного действия. Более того тревога в первые 1-2 недели терапии, наоборот, может усиливаться (вместе с привлекающими внимание побочными эффектами, которые также наиболее выражены в период адаптации к препарату). Для облегчения начала терапии СИОЗС часто используются транквилизаторы, в т.ч. бензодиазепиновые.

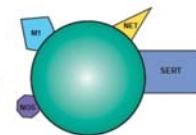
Необходимо еще раз подчеркнуть, что использование транквилизаторов оказывает быстрый и существенный эффект на тревогу, но при лечении тревожных расстройств необходима длительная терапия, что может приводить к формированию привыкания, росту толерантности и синдрому отмены транквилизаторов. Антидепрессанты же способствуют формированию ремиссии, не вызывают привыкания, зависимости и роста толерантности даже при очень длительном приеме.

15.

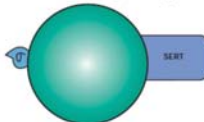
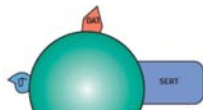
Флуоксетин – СИОЗС с активизирующим действием



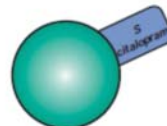
Пароксетин – СИОЗС с холинолитическими побочными эффектами и слабой блокадой обратного захвата норадреналина



Сертралин – СИОЗС с блокадой обратного захвата дофамина и сигма-1 рецепторов



Флувоксамин – СИОЗС с воздействием на сигма-1 рецепторы



Эсциталопрам – наиболее «чистый» СИОЗС

Флуоксетин – СИОЗС со свойствами 5HT2C-антагониста

- Активирующее действие – за счет влияния на 5HT2C, что способствует усилению норадренергической и дофаминергической передачи
- Быстрый позитивный эффект на повышенную утомляемость, отсутствие сил, улучшение концентрации внимания
- Возможно усиление бессонницы в первые дни терапии
- Эффективен при нервной булимии
- Очень долгий период действия (период полувыведения 2–3 дня, активных метаболитов – более недели): практически отсутствует синдром отмены, но период «отмывки» должен быть дольше при смене на другой серотонинергический препарат.

Пароксетин – СИОЗС с холинолитическими побочными эффектами и слабой блокадой обратного захвата норадреналина

- Среди СИОЗС наиболее близок к трициклическим антидепрессантам
- Быстрое анксиолитическое действие
- Холинолитические побочные эффекты (сухость во рту, запоры)
- Повышение веса тела
- Выражены сексуальные побочные эффекты, особенно у мужчин
- Наибольший среди СИОЗС риск дефектов плода
- Наиболее выраженный среди СИОЗС синдром отмены – постепенная отмена

Сертралин – СИОЗС с блокадой обратного захвата дофамина и сигма-1 рецепторов

- Сбалансированное действие:
- Блокада обратного захвата дофамина – меньше риск апатии, есть воздействие на повышенную утомляемость, утрату энергии, концентрацию внимания → «атипичные» депрессии (гиперфагия, гиперсомния, утрата энергии)

- Блокада сигма-1 рецепторов – противотревожное действие, снотворное действие, (слабое) антипсихотическое действие → тревожные депрессии, психотические депрессии, биполярные депрессии, депрессии при шизофрении
- Для предотвращения усиления тревоги, бессонницы в начале терапии – постепенная титрация дозы (особенно при паническом расстройстве): стартовая доза 50 мг (при ПР – 25).
- Хорошо подтвержденная сердечно-сосудистая безопасность среди всех антидепрессантов, в т.ч. у пациентов, перенесших ОИМ, пациентов с ИБС и пр.
- Отсутствие способности повышать уровень пролактина – дети, женщины с галактореей или нарушением цикла, в постменопаузе.
- Немного больше, чем другие СИОЗС, может влиять на перистальтику кишечника (вздутие, бурление, диарея и пр.), в т.ч. в отдаленные периоды приема.

Флувоксамин – СИОЗС с воздействием на сигма-1 рецепторы

- Антагонизм сигма-1 рецепторов – анксиолитическое, снотворное и (слабое) антипсихотическое действие.
- В высоких дозах требует приема 2 раза в день.
- Седативный эффект иногда может быть нежелательным.
- Имеет ряд лекарственных взаимодействий за счет ингибирования CYP 1A2 и CYP 3A4.

Эсциталопрам – наиболее селективный СИОЗС

- Один из наиболее хорошо переносимых СИОЗС.
- Имеет минимум лекарственных взаимодействий, т.к. не взаимодействует с CYP450 2D6 или 3A4, поэтому чаще других СИОЗС используется для аугментации и в комбинациях с другими препаратами.

16.

СИОЗСН – Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Различия в соотношении влияния на обратный захват серотонина и норадреналина



Препараты из группы СИОЗСН имеют различия в выраженности обратного захвата серотонина и норадреналина. Венлафаксин в большей степени блокирует обратный захват серотонина, в меньшей степени (и начиная с больших дозировок) – норадреналина. Милнаципран – наоборот. Дулоксетин занимает промежуточное положение между ними.

Венлафаксин

- Блокирует обратный захват серотонина уже в малых дозах (с дозы 75–125 мг), норадреналина в более высоких дозах (>150–225 мг) и дофамина в дозах, близких к максимальным (375 мг)
- Предполагается, что за счет двойного действия является более эффективным, чем СИОЗС
- Побочные эффекты: серотонинергические (тошнота, инсомния, сексуальная дисфункция, тремор), норадренергические (гипертензия (с осторожностью при ССЗ), потливость, сухость во рту)

- Часто вызывает тяжелый синдром отмены
- Лекарственная форма с замедленным высвобождением предпочтительна, т.к. дает меньше побочных эффектов в начале терапии

Милнаципран

Более выражено влияние на обратный захват норадреналина, только в верхнем диапазоне доз начинает преобладать влияние на обратный захват серотонина

Наибольшие преимущества для пациентов с:

- Депрессией с соматическими симптомами, утомляемостью и болью
- Заторможенной депрессией
- Атипичной депрессией (гиперсомния и повышение аппетита)
- С хронической (нейропатической) болью и фибромиалгией
- Малый риск лекарственных взаимодействий (не метаболизируется, не влияет на цитохром P450)

- Мало сексуальных побочных эффектов

Ограничения использования:

- Пациенты с нарушением мочеиспускания, заболеваниями простаты [возможна коррекция альфа1-адреноблокаторами, напр. тамсулозином]
- Пациенты с нестабильной гипертензией

Дулоксетин

- Немного больше действует на обратный захват серотонина, чем норадреналина
- Эффективен при депрессиях и при нейропатической боли
- Реже гипертензия и синдром отмены, чем у венлафаксина
- Метаболизируется сам и является ингибитором CYP450 2D6 и 1A2: риск лекарственных взаимодействий

17.

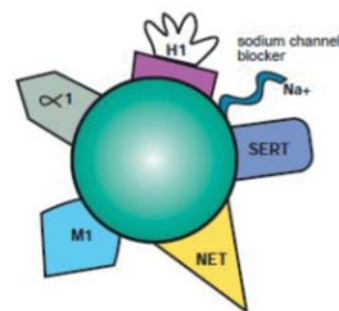
Трициклические антидепрессанты

АМИТРИПТИЛИН

- Возможно, наиболее эффективный антидепрессант, однако в связи с большим числом побочных эффектов и риском отравлений в настоящее время не рассматривается как первая линия терапии депрессии
- Блокирует обратный захват серотонина и норадреналина, также антагонист H1 (сонливость, вес тела), M1 (запоры, двоение в глазах, сухость во рту, сонливость, когнитивные нарушения), альфа-1 (снижение давления, головокружение, сонливость) рецепторов, вольтаж-зависимых натриевых каналов (угнетение сознания при передозировке, кардиотоксичное действие)
- Используют у пациентов с депрессией, сочетающейся с тревогой и нарушениями сна, нейропатической болью

КЛОМИПРАМИН

- Схож с другими ТЦА, но имеет наиболее выраженную серотонинергическую активность
- Используют для лечения расстройств обсессивно-компульсивного спектра, резистентных к СИОЗС



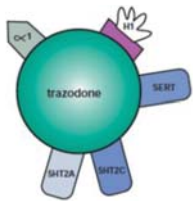
ИМИПРАМИН

- Схож с другими ТЦА, но имеет более выраженную стимулирующую активность
- Используется для лечения энуреза (холинолитические эффекты)

ТЦА – являются наиболее эффективными антидепрессантами, однако, в связи с большим количеством побочных эффектов и плохой переносимостью, в настоящее время рассматриваются как вторая или третья линия в терапии депрессии (амитриптилин), нейропатической боли (амитриптилин), обсессивно-компульсивного расстройства (кломипрамин).

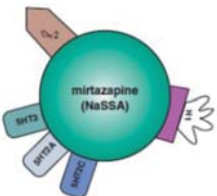
18.

Некоторые другие антидепрессанты



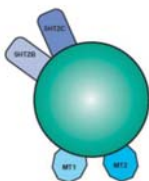
ТРАЗОДОН

- Имеет хороший снотворный эффект. Используется для лечения инсомний у пациентов с риском формирования зависимости от других препаратов (бензодиазепинов), для лечения депрессии с тревогой и бессонницей в качестве монотерапии или для аугментации (в малых дозах) других антидепрессантов. Не имеет сексуальных побочных эффектов, уменьшает эти эффекты СИОЗС



МИРТАЗАПИН

- Агонист альфа-2 пресинаптических рецепторов (стимулирует выброс норадреналина и серотонина), 5HT2A, 5HT3, H1-антагонист. Выражены снотворный эффект и повышение веса. В сочетании с венлафаксином потенцируют терапевтическое действие друг друга и балансируют побочные эффекты



АГОМЕЛАТИН

- Агонист мелатониновых MT1 и MT2 рецепторов (ресинхронизирует циркадные ритмы, нарушенные при депрессии), антагонист 5HT2C рецепторов (регулирует выброс дофамина и норадреналина). Описаны случаи гепатотоксичности, в остальном хорошо переносим. Улучшает цикл сон-бодрствование

Тразодон

- Антагонист 2A и 2C серотониновых рецепторов и блокатор обратного захвата серотонина.
- Связывание с рецепторами зависит от дозы: в малых дозах (50-150мг) – антагонизм 5HT2A, H1, alpha 1 (снотворный эффект), в больших (150-600мг) – добавляется 5HT2C и SERT (антидепрессивный эффект)
- Используется для лечения инсомнии в группах пациентов с риском формирования зависимости от других препаратов (бензодиазепинов), у пожилых пациентов (в т.ч. с деменцией)
- Используется для лечения депрессий с тревогой и бессонницей в качестве монотерапии или для аугментации других антидепрессантов
- Не вызывает сексуальных побочных эффектов и прибавки в весе

Миртазапин

- Группа «Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты» (NaSSA): агонист альфа-2 пресинаптических рецепторов (стимулирует выброс норадреналина и серотонина), 5HT2A, 5HT2C (стимулирует выброс норадреналина и дофамина в префронтальной коре), 5HT3 (уменьшает тошноту и другие серотонинергические эффекты на ЖКТ), H1-антагонист (седация, усиление аппетита).
- Вызывает седацию, повышение веса тела.
- Часто используется в небольших дозировках в сочетании с СИОЗС или венлафаксином. Наиболее оправдано сочетание с венлафаксином (потенцируют терапевтическое действие друг друга и балансируют побочные эффекты), которое используется как одно из средств преодоления терапевтической резистентности при депрессии.

Бупропион

- Ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина (не очень сильный, поэтому не вызывает эйфории)
- Эффективен для лечения депрессий с редукцией позитивного аффекта (заторможенной депрессией, атипичной депрессией), биполярной депрессии (меньше риск инверсии аффекта), для лечения зависимости от никотина
- Не имеет сексуальных побочных эффектов, снижает вес
- Часто используется в комбинации с СИОЗС у пациентов, имеющих неполную ремиссию на СИОЗС или СИОЗС-индуцированную апатию
- В РФ в настоящее время официально не зарегистрирован, оборот ограничен в связи с близостью химического строения с амфетамином

Агомелатин

- Агонист мелатониновых MT1 и MT2 рецепторов (ресинхронизирует циркадные ритмы, нарушенные при депрессии), антагонист 5HT2C рецепторов (регулирует выброс дофамина и норадреналина). Единственный зарегистрированный антидепрессант с подобным механизмом действия.
- Описаны случаи гепатотоксичности: согласно инструкции, оценка функций печени до назначения, затем через 3, 6, 12, 24 недели и далее
- Пациенты с нарушением цикла сон-бодрствование (улучшает качество сна)
- Не имеет сексуальных, сердечно-сосудистых побочных эффектов и влияния на вес, синдрома отмены

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Мартьянин Иван Андреевич – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова».

E-mail: iam@ps-psy.ru

Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином

Л.Н. Горобец, В.С. Буланов, А.В. Литвинов

Московский НИИ психиатрии РФ – филиал «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ

Резюме

Введение. Несмотря на убедительные данные о нарушениях функционирования ГГА-оси у пациентов с депрессивным расстройством, результаты исследований о влиянии современных антидепрессантов на ее активность остаются до настоящего времени противоречивыми. Анализ научной литературы позволяет констатировать крайне малое количество публикаций последних лет по исследованию уровней кортизола (К) и дегидроэпиандростерона – сульфата (ДГЭА-С) у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии АД, что делает актуальным проведение исследований в данном направлении.

Целью настоящего исследования являлось уточнение особенностей динамики уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

Материалы и методы. В исследование были включены 72 больных: 24 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 53 лет (средний возраст $43,8 \pm 14,2$ лет) с расстройствами аффективного спектра (F31.3; F33.1; F41.2). Терапия проводилась препаратом венлафаксин (Венлаксор, Гриндекс) в дозе 75–150 мг/сут в качестве монотерапии. Средняя суточная дозировка – $141,16 \pm 52,3$ мг/сут. Кортизол и дегидроэпиандростерона-сульфат определяли до начала терапии, через 14 дней и через 28 дней терапии.

Результаты и обсуждение. Терапия венлафаксином (Венлаксор) в течение 4 недель была эффективной по оценке респонса (снижение более 50% по шкале HDRS) у всех исследованных больных. Особенностью динамики К у пациентов с БАР в процессе терапии венлафаксином является значимое повышение средних его показателей к 14 дню ($p=0,039$) и к окончанию исследования ($p=0,029$), которое сопровождается тенденцией к снижению средних уровней ДГЭА-С. К 14 и к 28 дням терапии отмечены значимые повышения показателя соотношения К/ДГЭА-С. У пациентов с РДР отмечались лишь тенденции к повышению средних показателей К и ДГЭА-С в процессе терапии, все средние значения гормонов находились в нормативных диапазонах и отмечалось снижение показателей соотношения К/ДГЭА-С. У пациентов с ТДР отмечалось незначительное повышение средних значений К в середине лечения с последующим его значимым ($p=0,049$) снижением к концу терапии.

Выводы. В исследовании показано, что венлафаксин, помимо высокой эффективности, продемонстрировал свое разнонаправленное влияние на динамику уровней К и ДГЭА-С. У больных с БАР уровни К повышались на фоне снижения показателей ДГЭА-С, что может быть связано с остаточной депрессивной симптоматикой и преобладанием катаболических процессов. У больных с РДР терапия венлафаксином не оказывала значительного влияния на уровень К, но приводила к снижению уровня анаболического гормона ДГЭА-С у части больных. Вместе с тем, отмечалось снижение показателей соотношения К/ДГЭА-С, что может свидетельствовать о тенденции нормализации баланса ГГА-оси и начале становления ремиссии. Интерпретация полученных данных у больных с ТДР крайне затруднительна в связи с имеющейся диагностической неопределенностью ТДР, с одной стороны, и разнонаправленностью и неустойчивостью колебаний уровней К и ДГЭА-С – с другой.

Ключевые слова: кортизол, дегидроэпиандростерона-сульфат, расстройства аффективного спектра, венлафаксин, анаболический и катаболический баланс.

Для цитирования: Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 5: 14–21.

Dynamics of cortisol and dehydroepiandrosterone- sulfate levels in patients with affective spectrum disorders during venlafaxine therapy

L.N. Gorobets, V.S. Bulanov, A.V. Litvinov

Moscow Research Institute of Psychiatry of the Russian Federation – branch of the "National Medical Research Center of psychiatry and narcology named by V.P. Serbisky of Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

Introduction. Despite the convincing data on dysfunction of the HPA axis in patients with depressive disorder, the results of studies on the effect of modern antidepressants on its activity remain ambiguous. An analysis of the scientific literature allows us to state an extremely small number of publications in recent years on the study of the levels of cortisol and DHEA-S in patients with affective disorders during therapy with blood pressure, which makes it relevant to conduct research in this direction.

The aim of this study was to clarify the dynamics of cortisol (C) and dehydroepiandrosterone- sulfate (DHEA-S) levels in patients with affective disorders during venlafaxine (Venlaksor) therapy.

Materials and methods. The study included 72 patients: 24 men and 48 women aged 20 to 55 years (mean age 43.8 ± 14.2 years) with affective spectrum disorders (F31.3; F33.1; F41.2). Therapy was carried out with the drug venlafaxine (Venlaksor, Grindex) at a dose of 75-150 mg/day as monotherapy. The average daily dosage is 141.16 ± 52.3 mg/day. Cortisol and dehydroepiandrosterone – sulfate were measured before starting therapy, after 14 days, and after 28 days of therapy.

Results and discussion. Venlafaxine (Venlaksor) therapy for 4 weeks was effective in assessing responsiveness (more than 50% reduction on the HDRS scale) in all patients studied. A specific feature of the dynamics of cortisol in patients with bipolar disorder during therapy with venlafaxine is a significant increase in its average values by 14 days ($p=0.039$) and by the end of the study ($p=0.029$), which is accompanied by a tendency towards a decrease in the average levels of DHEA-S. During 14 and 28 days the days of therapy, significant increases in the C/DHEA-S ratio were noted. In patients with RDD, there were only tendencies towards an increase in the mean values of cortisol and DHEA-S during therapy, all mean values of hormones were in the normative ranges, and there was a decrease in the values of the C/DHEA-S ratio. In patients with ADD, there was a slight increase in mean cortisol values in the middle of treatment, followed by a significant ($p=0.049$) decrease by the end of therapy.

Conclusions. The study showed that venlafaxine, in addition to its high efficacy, demonstrated its ambiguous effect on the dynamics of cortisol and DHEA-

S levels. In patients with bipolar disorder, cortisol levels increased against the background of a decrease in DHEA-S values, which may be associated with residual depressive symptoms and the predominance of catabolic processes. In patients with RDD, venlafaxine therapy did not significantly affect the C level, but led to a decrease in the level of the anabolic hormone DHEA-S in some patients. At the same time, a decrease in the C/DHEA-S ratio was noted, which may indicate a tendency to normalize the balance of the HPA axis and the beginning of remission. Interpretation of the data obtained in patients with ADD is extremely difficult due to the existing diagnostic uncertainty of ADD, on the one hand, and the multidirectional and instability of fluctuations in the levels of C and DHEA-S, on the other.

Key words: cortisol, dehydroepiandrosterone – sulfate, affective spectrum disorders, venlafaxine, anabolic and catabolic balance.

For citation: Gorobets L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V. Dynamics of cortisol and dehydroepiandrosterone- sulfate levels in patients with affective spectrum disorders during venlafaxine therapy. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 5: 14–21.

Актуальность

Одним из важнейших достижений нейрофизиологии за последние годы явилось осмысление роли стероидных гормонов при изучении нарушений различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-оси) у больных с расстройствами аффективного спектра. Значительное количество исследований посвящено этому вопросу при изучении депрессии как одного из самых распространенных психических заболеваний [1–6].

Интерпретация повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при депрессивных расстройствах основывается на тесной взаимосвязи нейротрансмиттерных и гормональной систем. Повышение уровня кортизола приводит к росту активности MAO-A, из-за чего в головном мозге снижается уровень норадреналина и серотонина [7, 8], что подтверждается нейровизуализационными исследованиями MAO-активности и согласуется с моноаминовой гипотезой депрессии [9, 10].

Несмотря на прогресс исследований, касающихся биологии гормонов ГГА-оси, остается много неясных вопросов о механизмах их действия, нейробиологических свойствах, потенциальной вовлеченности в развитие аффективных и тревожных расстройств [11,12].

Известно, что адренкортикотропный гормон (АКТГ), кортизол (К), дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и ДГЭА-сульфат (ДГЭА-С) играют важную роль в функционировании и развитии мозга. Тропные гормоны гипофиза управляют синтезом и высвобождением стероидных гормонов (главным образом глюкокортикоидов) из коры надпочечников. В свою очередь, глюкокортикоиды по механизму обратной связи способны угнетать синтез АКТГ в гипофизе, а также синтез кортиколиберина в гипоталамусе. Стероидные соединения могут влиять на нейрональную активность, а изменения в чувствительной к глюкокортикоидам системе мозга могут лежать в основе изменений состояния ГГА-оси, связанных со стрессом, депрессивными расстройствами и шизофренией [14–18].

Исследования показывают, что более 80% пациентов с депрессией имеют те или иные нарушения, связанные с ГГА-осью, которые являются наиболее устойчивыми эндокринными нарушениями. Состояние ГГА-оси при депрессии характеризуется следующими проявлениями: гиперкортизолемиа [19, 20]; гипокортизолемиа или нормокортизолемиа [21, 22]; отсутствие реакции на дексаметазоновый тест [23, 24]; уменьшение функции глюкокортикоидных рецепторов [25, 26]; увеличение объема надпочечников [27]; снижение уровней ДГЭА и ДГЭА-С [28, 29]. Кроме того, в ряде исследований показано, что при депрессивных расстройствах наблюдается повышенная патологическая активность ГГА-оси, однако причины подобной активности пока недостаточно ясны [21, 30, 31].

В большинстве случаев, у больных с депрессией обнаруживается гиперкортизолемиа на фоне снижения уровня ДГЭА-С. В связи с этим, представляют интерес исследования, касающиеся вопросов соотношения уровней ДГЭА-С

и К в концепции «анаболического баланса», согласно которой соотношение анаболических и катаболических гормонов может характеризовать расположенность к стрессу, старению и развитию психических заболеваний [32–35].

К настоящему времени установлено, что гиперсекреция К вызывает сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов, т.е. процессы распада и высвобождения энергии начинают преобладать над анаболическими процессами. Об этом также свидетельствует низкий уровень гормонов, обладающих анаболическим эффектом, в частности, ДГЭА и ДГЭА-С [34].

Считается, что высокий уровень К и низкий уровень ДГЭА является неблагоприятным прогностическим признаком терапевтической динамики [36]. Это может свидетельствовать об истощении анаболических возможностей организма по мере увеличения длительности заболевания [35].

Несмотря на убедительные данные о нарушениях функционирования ГГА-оси у пациентов с депрессивным расстройством, результаты исследований о влиянии современных антидепрессантов на ее активность остаются до настоящего времени противоречивыми [37, 38].

Вместе с тем, экспериментально установлено, что длительная терапия трициклическими антидепрессантами (ТЦА) и селективными ингибиторами обратного захвата норадреналина (СИОЗН) увеличивает количество глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в гиппокампе крыс [39, 40]. Механизм изменения концентрации ГР под воздействием антидепрессантов остается неясным. Хорошо известно, что антидепрессанты влияют на норадренергическую и серотонинергическую синаптическую передачу. В свою очередь указанные нейротрансмиттерные системы влияют на плотность ГР в гиппокампе. Так, серотонин и агонисты 5-НТ рецепторов ее повышают. Кроме того, экспериментально установлено, что в результате дисбаланса серотониновой системы уменьшается способность к связыванию кортикостерона в гиппокампе крыс [41].

Антидепрессанты других групп – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как флуоксетин и циталопрам и активатор обратного захвата серотонина (АОЗС) – тианептин (коаксил) не оказывают какого-либо эффекта на ГР. Вероятно, тианептин ингибирует ГГА-ось, при этом не увеличивает уровень ГР, а воздействует напрямую на процесс синтеза и секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КТГ). СИОЗС также влияют на ГГА-ось не путем регуляции рецепторов, через иные механизмы, например, увеличивая количество минералокортикоидных рецепторов (МР) или воздействуя на секрецию КТГ [42, 43]. Хотя в большинстве исследований оценка эффекта антидепрессантов производилась согласно их влиянию на ГР, нельзя исключать значимость МР, которые также регулируют уровень кортикостерона как в нормальных физиологических условиях, так и во время развития стрессовой реакции – по механизму обратной связи [44]. Отсутствие эффектов СИОЗС на число

рецепторов глюкокортикоидов, доказывает, что действие антидепрессантов не связано лишь с их влиянием на концентрацию моноаминов и, по всей видимости, имеет более сложный механизм [43].

Долгосрочное назначение антидепрессантов приводит к снижению уровня АКТГ и кортикостерона в кровеносном русле, а также концентрации КТГ в гипоталамусе [42, 45]. Этот ингибирующий эффект на ГГА-ось продемонстрирован в экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах, для большинства групп антидепрессантов – ТЦА, ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), АОЗС и СИОЗС. Флуоксетин и циталопрам не изменяли уровень кортикостерона у крыс, но при этом во время применения флуоксетина у пациентов зарегистрировано снижение уровня КТГ и вазопрессина в цереброспинальной жидкости [46].

Недавно проведенный метаанализ публикаций, касающихся изменения уровня К в крови и слюне до и после назначения антидепрессантов, показал, что у 54% пациентов в процессе терапии антидепрессантами уровень гормона не меняется [47].

В ряде научных публикаций продемонстрированы данные о влиянии отдельных антидепрессантов на снижение активности ГГА-оси: миртазапина [48], циталопрама [49], амитриптилина [50], сертралина [51] и пароксетина [52]. В работе Golden R. et al (1990) приводятся данные о том, что кломипрамин, напротив, может способствовать повышению активности ГГА-оси [53]. Можно предположить, что влияние на деятельность ГГА-оси может рассматриваться как одна из составляющих тимоаналептического ответа, и должно учитываться при тестировании новых препаратов [3]. Кроме того, нельзя исключить, что различия препаратов по влиянию на уровни К и ДГЭА-С могут играть роль и в формировании резистентности, так как при определенных типах депрессивного расстройства может регистрироваться гипокортизолемиа [22].

Существует устойчивое мнение, что нормализация показателей ГГА-оси зависит от результативности лечения. Так, клинические исследования демонстрируют гиперфункцию ГГА-оси у пациентов с депрессией и нормализацию функционирования после успешно проведенной терапии [54, 55]. Напротив, у пациентов с остаточной депрессивной симптоматикой после лечения уровень К оставался повышенным [56]. Важно обратить внимание, что наиболее стойкая нормализация уровня К регистрируется при достаточно длительных исследованиях у пациентов, достигших стойкой ремиссии [54, 55].

Таким образом, восстановление нормального функционирования системы ГГА-оси может являться одним из маркеров стойкой ремиссии, тогда как нестабильная гормональная дисфункция указывает на нестойкость достигнутого клинического улучшения и необходимость изменения терапевтической тактики [6]. Одним из показателей успешной терапии психических заболеваний и, в частности, депрессий, является снижение показателей соотношения К/ДГЭА-С (снижение уровня кортизола и повышение уровня ДГЭА-С) [35, 57].

Анализ научной литературы позволяет констатировать крайне малое количество публикаций последних лет по исследованию уровней К и ДГЭА-С у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии АД, что делает актуальным проведение исследований в данном направлении.

Целью настоящего исследования являлось уточнение особенностей динамики уровней кортизола и дегидроэпандростерона-сульфата у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

Материалы и методы

В исследование были включены 72 больных: 24 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 53 лет (средний возраст $43,8 \pm 14,2$ лет) с расстройствами аффективного спектра, проходившие стационарное и амбулаторное лечение в клиниках Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России в 2018–2020 г.г. Длительность заболевания составляла от 1 года до 12 лет.

В соответствии с критериями МКБ-10, у 24 больных (1 группа) было диагностировано биполярное аффективное расстройство (БАР) – F31.3; у 32 больных (2 группа) – рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени тяжести (РДР) – F33.1 и у 16 больных (3 группа) – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (ТДР) – F41.2). Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом венлафаксин (Венлаксор, Гриндекс) в дозе 75–150 мг/сут. Средняя суточная дозировка составляла $141,16 \pm 52,3$ мг/сутки.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагнозов F31.3, F33.1, F41.2; возраст от 18 до 53 лет; баллы по шкале Гамильтона (HDRS) более 16 баллов. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических заболеваний. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

Исследование с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона HDRS-21 [58] и шкалы оценки тревоги Гамильтона HARS [59] проводилось при поступлении и через 28 дней от начала терапии. Гормональные исследования проводились до начала терапии, через 14 дней и через 28 дней терапии. К респондерам относились пациенты, у которых отмечалась снижение суммарного балла по шкале оценки депрессии Гамильтона более чем на 50% к 28 дню терапии по сравнению с исходными значениями. Сравнительный анализ гормональных показателей проводился как между группами, так и внутри каждой группы.

Определение уровней гормонов К и ДГЭА-С проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования MultiscanAgent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референсные значения гормонов: К – 150–660 нмоль/л; ДГЭА-С – 1,0–4,2 мгк/мл.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 6.0 (StatsoftInc., USA) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ($\pm SE$). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона и χ^2 , анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни и χ^2 . Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались значимыми при $p < 0,01$.

Результаты

Основные клиничико-демографические показатели у исследованных больных приведены в табл.1.

Как видно из данных табл.1, группы были сопоставимы по возрасту и средним дозам антидепрессанта. Средние

Группы Показатели	I группа	II группа	III группа
Диагноз	БАР (F 31.3)	РДР (F 33.1)	Тревожное расстройство (F 41.2)
Количество пациентов общее (n)	24	32	16
Количество мужчин (n)	10 41,6%	10 31,3%	4* 25%
Количество женщин (n)	14 58,4%	22 68,7%	12 75%
Средний возраст (лет)	41,2±12,3	46,5±12,4	44,1±13,1
Средняя длительность заболевания (лет)	5,7±2,1	9,3±3,2*	7,4±3,2
Средние дозы венлакса(мг)	148,2±42,4	142,3±36,2	132,4±25,4
* p<0,01			

значения длительности заболевания были значимо ($p=0,003$) выше во второй группе. Также во 2-й и 3-й группах преобладали больные женского пола.

Результаты динамической оценки выраженности депрессии и тревоги у обследованных пациентов представлены на рис. 1 и на рис. 2.

Согласно полученным данным, фоновые средние баллы по шкалам HDRS и HARS составили в 1-й группе 25,5±5,8 и 9,1±3,3 баллов; во 2-й группе – 23,2±4,9 и 11,2±5,3 баллов, в 3-й группе – 19,4±2,7 и 28,1±10,3 баллов для каждой шкалы соответственно. Самый низкий показатель по шкале HDRS и самый высокий по шкале HARS отмечен в 3-й группе пациентов. Значимые межгрупповые различия составили: HDRS–1 и 3 группы ($p=0,015$); 2 и 3 группы ($p=0,009$); HARS–1 и 3 группы ($p=0,019$); 2 и 3 группы ($p=0,007$).

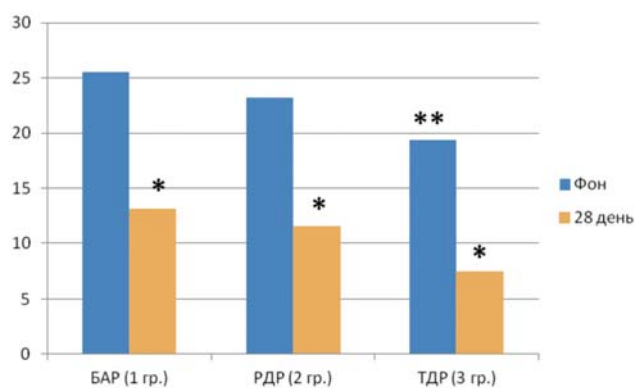
К 28 дню терапии отмечено значимое ($p<0,01$) снижение средних показателей по шкалам HDRS и HARS во всех группах: в 1-й группе до 13,1±2,3и 4,0±1,9 баллов; во 2-й группе – до 11,5±2,7 и 3,4±0,9 баллов, в 3-й группе – до 7,4±1,2 и 6,7±1,7 баллов. Значимых межгрупповых различий по показателям шкал к 28 дню терапии не выявлено.

Динамика средних значений уровня кортизола представлена на рис. 3.

Средние показатели К у больных с БАР превышали нормативные и повышались от этапа к этапу: фон – 665,74±234,51 нмоль/л; 14 день – 743,23±412,63 нмоль/л; 28 день – 746,43±297,34 нмоль/л. Значимые различия выявлены между 1 и 2 ($p=0,039$) и 1-3 ($p=0,029$) этапами. Во второй группе отмечалась аналогичная динамика, но изменения были незначительными и все средние значения гормона не превышали референсные пределы (599,54±198,40 нмоль/л; 618,68±224,63 нмоль/л; 621,85±305,12 нмоль/л; соответственно этапам исследования). У больных с ТДР, как и во 2 группе, средние значения К на всем протяжении исследования находились в нормативном диапазоне, но динамика была разнонаправленной – незначительное повышение к 14 дню и значимое ($p=0,049$) снижение к 3 этапу (636,21±333,50 нмоль/л; 644,25±297,12 нмоль/л; 506,25±312,70 нмоль/л, соответственно этапам). Выявлены значимые различия уровня гормона у пациентов 1 и 3 групп к концу исследования ($p=0,019$).

Результаты анализа частоты встречаемости пациентов с уровнем К, превышающим верхние нормативные значения, представлен на рис. 4. У пациентов с БАР повышенный фоновый уровень К выявлен в 41,66% случаев (1032,84±284,22 нмоль/л), через 14 дней – в 58,33% (1018,14±321,1 нмоль/л.) и в 66,66% (746,46±212,32 нмоль/л) к концу исследования. Значимые различия меж-

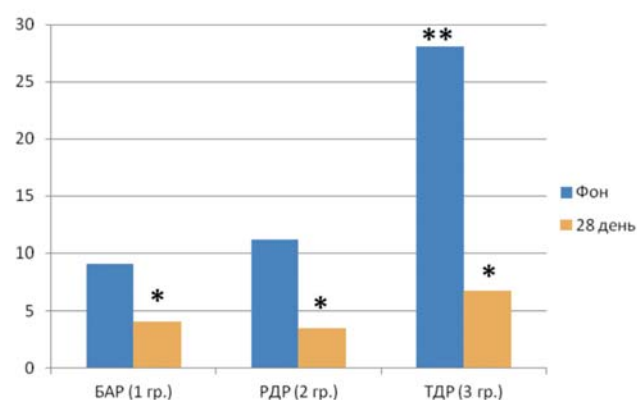
Рис. 1. Динамика показателей HDRS у исследованных больных



* $p<0,01$ – критерий Вилкоксона

** $p<0,01$ – критерий Манна-Уитни

Рис. 2. Динамика показателей HARS у исследованных больных

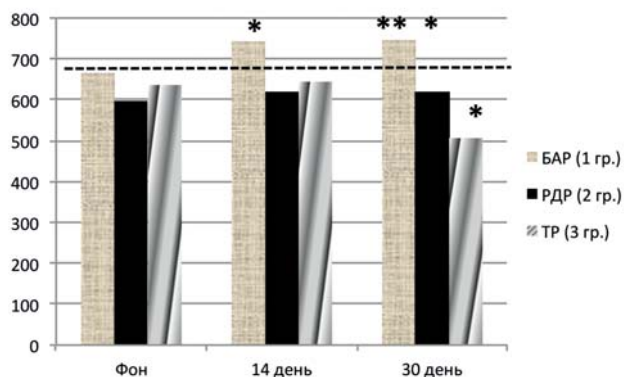


* $p<0,01$ – критерий Вилкоксона

** $p<0,01$ – критерий Манна-Уитни

ду 1 и 3 этапами ($p=0,018$). У пациентов РДР повышенный фоновый уровень К выявлен у 25% пациентов (956,75±164,12 нмоль/л), через 14 дней – у 31,25% (956,64±180,12 нмоль/л) и у 31,25% пациентов (906,21±198,30 нмоль/л) к концу исследования. В 3 группе: фон – у 37,5% (1002,23±196,13 нмоль/л); 14 день – 37,5% (1132,33±344,80 нмоль/л); 28 день – 25% (1167,50±268,30

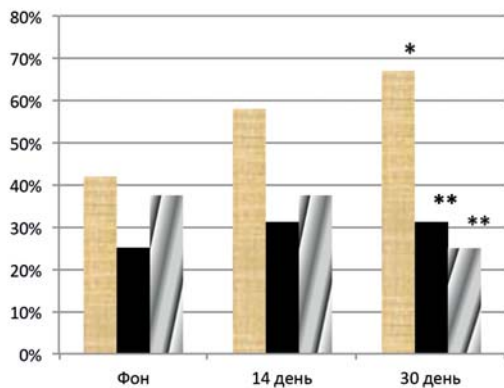
Рис. 3. Динамика уровней кортизола (нмоль/л) у исследованных больных



* $p \leq 0,01$ – критерий Вилкоксона

** $p \leq 0,01$ – критерий Манна-Уитни

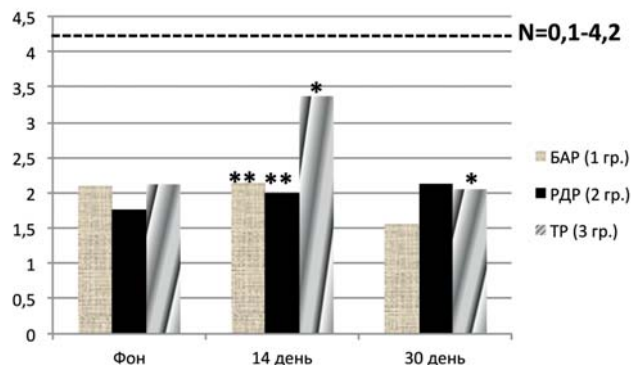
Рис. 4. Частота встречаемости пациентов с повышенным уровнем кортизола (в %)



* $p \leq 0,01$ – критерий χ^2

** $p < 0,01$ – критерий χ^2

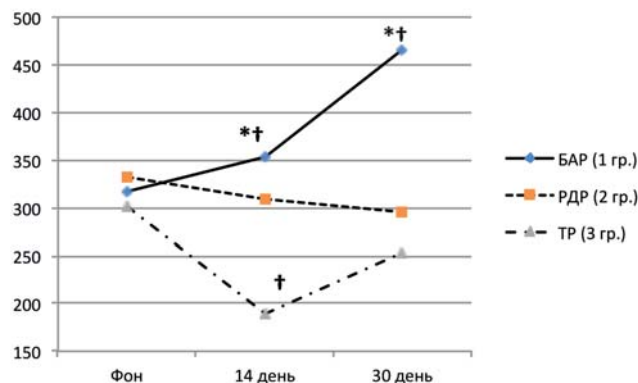
Рис. 5. Динамика уровней ДГЭА-С (мкг/мл) у исследованных больных



* $p \leq 0,01$ – критерий Вилкоксона

** $p \leq 0,01$ – критерий Манна-Уитни

Рис. 6. Соотношение уровней кортизол/ДГЭА у исследованных больных.



* $p \leq 0,01$ – критерий Вилкоксона

† $p \leq 0,01$ – критерий Манна-Уитни

нмоль/л). Значимые ($p=0,012$) различия в частоте встречаемости пациентов с повышенным уровнем К выявлены на третьем этапе терапии между 1 и 2 ($p=0,012$) и между 1 и 3 ($p=0,015$) группами.

Как видно из данных рис. 5, средние показатели уровня ДГЭА-С у пациентов в группах находились в нормативном диапазоне на всех этапах исследования. У больных с БАР отмечались незначительные колебания уровня гормона с тенденцией к снижению к 28 дню терапии (фон – $2,10 \pm 1,87$ мкг/мл; 14 день – $2,14 \pm 1,21$ мкг/мл; 28 день – $1,56 \pm 0,95$ мкг/мл); у пациентов с РДР – незначительное его повышение от этапа к этапу ($1,77 \pm 1,20$ мкг/мл; 14 день – $2,00 \pm 1,34$ мкг/мл; 28 день – $2,13 \pm 1,80$ мкг/мл). У больных с ТДР отмечена разнонаправленность динамики – значимое ($p=0,045$) повышение к 14 дню терапии и значимое ($p=0,031$) снижение к концу исследования (фон – $2,12 \pm 1,44$ мкг/мл; 14 день – $3,37 \pm 1,84$ мкг/мл; 28 день – $2,05 \pm 1,12$ мкг/мл). На 14 день исследования выявлены значимые различия в показателях гормона между 1 и 2 ($p=0,049$) и 1 и 3 ($p=0,035$) группами. Более детальный анализ позволил выявить повышенные фоновые значения гормона у 16,66% пациентов 1 группы ($4,95 \pm 1,22$ мкг/мл); у 6,25% ($4,80 \pm 0,21$ мкг/мл) 2 группы и у 12,5% ($7,1 \pm 1,08$ мкг/мл) 3 группы. У 8,3% пациентов 1 группы ($0,51 \pm 0,25$ мкг/мл) и у 12,5% пациентов 3 группы ($0,3 \pm 0,45$ мкг/мл).

выявлены показатели ниже референсных значений. Через 14 дней терапии повышенный уровень гормона в 1 группе выявлен в 25% случаев ($4,90 \pm 1,04$ мкг/мл); во 2 группе в 12,5% случаев ($5,60 \pm 1,11$ мкг/мл) и в 3 группе – в 12,5% ($7,83 \pm 0,19$ мкг/мл). При этом возросло число пациентов с низкими значениями гормона в 1 группе – 16,66% ($0,57 \pm 0,22$ мкг/мл) и во 2 группе – 12,5% ($0,44 \pm 0,16$ мкг/мл). В 3 группе число пациентов с пониженным уровнем ДГЭА-С оставалось без изменений – 12,5% ($0,57 \pm 0,22$ мкг/мл). К концу исследования не обнаружено пациентов с повышенным уровнем гормона. В 1 группе он оставался сниженным у 8,3% ($0,72 \pm 0,16$ мкг/мл.), во 2 группе – у 25% ($0,55 \pm 0,11$ мкг/мл) и в 3 группе – у 12,5% ($0,61 \pm 0,18$ мкг/мл) пациентов.

Анализ динамики показателей соотношения К/ДГЭА-С у пациентов с БАР обнаружил их значимое ($p=0,025$; $p=0,009$ –2 и 3 этапы) повышение в процессе терапии: фон – 317 ± 85 ; 2 этап – 353 ± 79 ; 3 этап – 466 ± 56 . У пациентов 2 группы динамика показателей соотношения К/ДГЭА-С имела тенденцию к снижению: фон – 333 ± 55 ; 2 этап – 309 ± 47 ; 3 этап – 295 ± 36 . У больных с ТДР динамика соотношения К/ДГЭА-С была иной. В отличие от 1 и 2 групп на 2 этапе исследования показатели значимо ($p=0,017$) снижались, а затем значимо ($p=0,013$) повышались к окончанию терапии (фон – 302 ± 52 ; 2 этап – 189 ± 41 ; 3 этап – 253 ± 34).

Кроме того, необходимо отметить, что на 14 и 28 дни терапии соотношение К/ДГЭА-С у больных 1 группы были значимо ($p=0,015$; $p=0,007$ –2 и 3 этапы, соответственно) выше по сравнению со 2 и 3 группами (рис.6).

Обсуждение

По результатам проведенного исследования, монотерапия венлафаксином (Венлаксор) в течение 4 недель была эффективной по оценке респонса (снижение более 50% по шкале HDRS) у всех обследованных пациентов с расстройствами аффективного спектра, что согласуется с данными ряда научных публикаций [60, 61]. Учитывая длительность терапии 28 дней, оценка эффективности по достижению ремиссии в представленном исследовании не проводилась.

Полученные результаты исследования уровней К у обследованных пациентов позволяют констатировать, что особенностью динамики гормона у пациентов с БАР в процессе терапии венлафаксином является значимое повышение средних его показателей к 14 дню ($p=0,039$) и к окончанию исследования ($p=0,029$), причем все показатели превышали верхнюю границу референсных значений. Кроме того, отмечено значимое ($p=0,018$) повышение количества пациентов с высокими уровнями К 28 дню терапии. Эти процессы сопровождалась тенденцией к снижению средних уровней ДГЭА-С и колебаниями числа пациентов с высокими и низкими показателями гормона и наличием пациентов с низкими значениями ДГЭА-С к концу терапии. В результате, как к 14, так и к 28 дню терапии отмечены значимые повышения показателя соотношения К/ДГЭА-С. Полученные результаты, с одной стороны, можно интерпретировать как преобладание катаболических процессов над анаболическими [32,33], а с другой – наличием остаточной депрессивной симптоматики, требующей продолжения антидепрессивной терапии у больных с БАР [6]. Полученные нами данные в целом совпадают с рядом краткосрочных исследований ГГА-оси у больных с депрессивными расстройствами в процессе терапии, в которых указывается, что следует ожидать нормализации показателей гормонов при формировании ремиссии, т.е. при более длительной терапии [54,55,62].

У пациентов с РДР отмечались лишь тенденции к повышению средних показателей К и ДГЭА-С в процессе терапии, и все значения гормонов находились в нормативных диапазонах. Число пациентов с повышенными значениями К колебалось незначительно (25–31%), в то время как к концу терапии число пациентов с показателями ДГЭА-С ниже референсных значений увеличилось и составляло 25%. Можно говорить о том, что терапия венлафаксином (Венлаксор) не оказывала значительного влияния на уровень К, но приводила к снижению уровня анаболического гормона ДГЭА-С у части больных. Вместе с тем, в результате терапии венлафаксином отмечалось снижение показателей соотношения К/ДГЭА-С, что может свидетельствовать о тенденции нормализации баланса ГГА-оси и начале становления ремиссии. Мы предполагаем, что у больных с РДР эти процессы происходят за счет нормализации концентрации серотонина и норадреналина в синаптической щели в процессе терапии препаратом, селективно ингибирующем обратный захват этих моноаминов, что согласуется с данными ряда научных работ [8,10].

У пациентов с ТДР отмечены следующие особенности динамики показателей К: отмечалось незначительное повышение средних значений в середине лечения с последующим его значимым ($p=0,049$) снижением к концу терапии. Как и у пациентов 2 группы, средние значения не превышали референсные границы.

Средние значения уровней ДГЭА-С у пациентов с ТДР к 14 дню значимо ($p=0,045$) повышались, а затем значимо ($p=0,031$) снижались до исходного уровня. Число больных с повышенным или пониженным уровнем гормона было незначительным и не влияло на средние показатели в группе. Выявленные изменения средних значений К и ДГЭА-С нашли свое отражение в динамике соотношений К/ДГЭА-С: понижение показателей к 14 и повышение к 28 дню терапии у пациентов с ТДР. Интерпретация полученных данных у больных с ТДР крайне затруднительна в связи с имеющейся диагностической неопределенностью ТДР с одной стороны и разнонаправленностью и неустойчивостью колебаний уровней К и ДГЭА-С – с другой [62].

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка пациентов с ТДР и ограниченность временных рамок исследования (28 дней). Необходимо также отметить, что данное исследование касалось изучения уровней только 2 гормонов ГГА-оси, что, безусловно, ограничивает целостное представление о функционировании системы гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников у больных с аффективными расстройствами. Несмотря на указанные ограничения, результаты проведенного исследования, а также противоречивость данных научной литературы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в направлении уточнения роли гормонов ГГА-оси как биологических маркеров, которые могут быть использованы для предикции ответа на антидепрессивную терапию у больных с аффективными расстройствами.

Вместе с тем, полученные результаты дают основание для проведения дальнейших исследований с целью уточнения влияния терапии различными классами антидепрессантов на состояние ГГА-оси.

Заключение

Несмотря на убедительные данные о нарушениях функционирования ГГА-оси у пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами, результаты исследований о влиянии антидепрессантов на активность указанной эндокринной системы противоречивы. По всей вероятности, это связано с тем, что по современным представлениям она является наиболее устойчивой у данной категории больных.

В большинстве научных исследований успешность терапии АД связывают с нормализацией уровня К [54, 55], повышением уровня ДГЭА-С и снижением показателей соотношения К/ДГЭА-С [63]. Вместе с тем имеются данные о том, что у 54% пациентов уровень К в процессе терапии не меняется независимо от ее результатов [47].

Данные нашего исследования терапии венлафаксином (Венлаксор) позволяют констатировать, что повышение уровня К у пациентов с БАР, также как и при терапии клонипрамином [53], не препятствовало успешности терапии, как и незначительное снижение показателей ДГЭА-С и повышение соотношения К/ДГЭА-С. В то же время у пациентов-респондеров с РДР и ТДР было отмечено снижение уровней К на фоне разнонаправленных колебаний ДГЭА-С и соотношений К/ДГЭА-С, что сопоставимо с данными литературы при применении ряда ТЦА и СИОЗС [22]. Данных по влиянию СИОЗС на уровни гормонов ГГА-оси в научной литературе обнаружить не удалось.

Как указывалось выше, получение целостного представления о состоянии ГГА-оси у больных с аффективными расстройствами в процессе антидепрессивной терапии

требует проведения дальнейших более продолжительных исследований на более репрезентативных выборках с определением как центральных (КТГ и АКТГ), так и периферических гормонов ГГА-оси.

Список литературы

- Nobis A., Zalewski D., Waszkiewicz N. Peripheral Markers of Depression // *J. Clin. Med.* 2020. 9 (12). 3793. Published 2020, Nov. 24. doi:10.3390/jcm9123793.
- Brown E.S., Varghese F.P., McEwen B.S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? // *Biol. Psychiatry.* 2004. 55. 1-9.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression // *Neuropsychopharmacology.* 2000. 23 (5). 477-501.
- Miller B.R., Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014. 30. 51-58.
- Parrish Waters R. et al. Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. 58. 63-78.
- Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический-профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra // *Современная терапия психических расстройств.* 2012. №1. 2-7.
- Slotkin T.A., Seidler F.J., Ritchie J.C. Effects of aging and glucocorticoid treatment on monoamine oxidase subtypes in rat cerebral cortex: therapeutic implications // *Brain Research Bulletin.* 1998. 47, 345-348.
- Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression and Anxiety.* 2000. Vol. 12. (Suppl. 1). 2-19.
- Meyer J.H. Neuroimaging markers of cellular function in major depressive disorder: implications for therapeutics, personalized medicine and prevention // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2012. 91. 201-214.
- Uzbekov M.G., Maximova N.M. The relationship between monoaminergic and hormonal systems and endogenous intoxication in mixed anxiety-depressive disorder // *Neurochem. J.* 2014. V. 8. N. 4. 311-318.
- Cryan J.F., Leonard B.E. Depression from psychopathology to pharmacotherapy // *Mod. Trends Pharmacopsychiatry.* Basel, Karger. 2010. 27. 53-88.
- Горобец Л.Н., Павлова Т.А., Доровских И.В. Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства // *Психиатрия.* 2016. 72 (04). 55-69.
- Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression and Anxiety.* 2000. Vol. 12. (Suppl. 1). 2-19.
- O'Connor T.M., O'Halloran D.J., Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia // *Q. J. Med.* 2000. 93. 323-333.
- Mokrani M.C., Duval F., Monreal J., Champeval C., Maurice D., Macher J.P. Chronobiological HPT axis dysfunction in depression. In: *New Research Abstracts. 159th Meeting, American Psychiatric Association, Toronto, Canada: APA.* 2006.
- Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальное состояние проблемы // *Психическое здоровье.* 2017. №8. 27-34.
- MacKenzie E.M., Odontiadis J., Le Mellédo J.M. et al. The relevance of neuroactive steroids in schizophrenia, depression, and anxiety disorders // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2007. 27: 5. 541-574.
- Steen N.E., Methlie P., Lorentzen S. et al. Increased systemic cortisol metabolism in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a mechanism for increased stress vulnerability? // *J. Clin. Psychiatry.* 2011. 72(11). 1515-1521.
- Ferrari F., Villa R.F. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol. Neurobiol.* 2016.
- Parker K.J., Schatzberg A.F. et al. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression // *Horm. Behav.* 2003. 43 (1). 60-66.
- Pijker A.T., van Rossum E.F. Glucocorticoid sensitivity in mood disorders // *Neuroendocrinology.* 2012. 95 (3). 179-186.
- Marijke A., Bremmer Dorly J.H. et al. Major Depression in Late Life is Association with Both Hypo- and Hypercortisolemia // *Biological Psychiatry.* 2007. 62 (5). 479-486.
- Dinan T. G. Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Hum. Psychopharmacology Clin.* 2001. Vol. 16. 89-93.
- Galard R., Catalan R., Castellanos J.M., Gallart J.M. Plasma corticotropin-releasing factor in depressed patients before and after the dexamethasone suppression test // *Biol. Psychiatry.* 2002. 51. 463-468.
- Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis // *European Archives of psychiatry+clinical neuroscience.* 2013. V. 263. 7.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23:477-501.
- Nemeroff C.B. Psychopharmacology of affective disorders in the 21st century. *Biol Psychiatry.* 1998;44:517-525.
- Sakr H.F., Khalil K.I., Hussein A.M. et al. Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on memory and brain derived neurotrophic factor (BDNF) in a rat model of vascular dementia // *J. Physiol. Pharmacol.* 2014. 65. 41-53.
- Wong S.Y., Leung J.C., Kwok T., et al. Low DHEAS levels are associated with depressive symptoms in elderly Chinese men: results from a large study // *Asian J. Androl.* 2011. 13. 898-902.
- Raison C.L., Miller A.H. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders // *The American Journal of Psychiatry.* 2003. 160. 1554-1565.
- Jiang H.K., Wang J.Y., Lin J.C. The central mechanism of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system hyperfunction in depressed patients // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000. 54 (2). 227-34.
- McEwen B.S. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders // *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. 1032. 1-7.
- Кочетков Я.А., Бельтикова К.В., Горобец Л.Н. Анаболический баланс при депрессии: влияние тианептина // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2006. №10. 65-69.
- Maninger N., Wolkowitz O.M., Reus V.I., Epel E.S., Mellon S.H. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) // *Front. Neuroendocrinol.* 2009. 30. 65-91.
- Markopoulou K., Papadopoulou A., Juruena M.F. et al. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression // *Psychoneuroendocrinology.* 2009. 34. 19-26.
- Duval F., Lebowitz B.D., Macher J.P. Treatments in depression // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006. 8 (2). 191-206.
- Li N., Lee B., Liu R.J., Banasr M., Dwyer J.M., Iwata M., Li X.Y., Aghajanian G., Duman R.S. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists // *Science.* 2010. 329. 959-964.
- Willner P., Schee-Krüger J., Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013. Dec. 37 (10 Pt. 1). 2331-2371.
- Prezegaliński E., Budziszewska B. The effect of long-term treatment with antidepressant drugs on the hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rats // *Neuroscience Letters.* 1993. 161. 215-218.
- Seckl J.R., Fink G. Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo // *Neuroendocrinology.* 1992. 55. 621-626.
- Mitchell J.B., Rowe W., Boksa P., Meaney M.J. Serotonin regulates type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures // *Journal of Neuroscience.* 1990. 10. 1745-1752.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression // *Neuropsychopharmacology.* 2000. 23. 477-501.
- Pariante C.M., Miller A.H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry.* 2001;49:391-404.
- Ratka A., Sutanto W., Bloemers M., De Kloet E.R. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation // *Neuroendocrinology.* 1989. 50. 117-123.

45. Fadda P., Pani L., Porcella A., Fratta W. Chronic imipramine, L-sulpiride and mianserin decrease corticotropin releasing factor levels in the rat brain // Neuroscience Letters. 1995. 192. 121-123.
46. De Bellis M.D., Gold P.W., Geraciotti T.D. Jr., Listwak S.J., Kling M.A. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression // American Journal of Psychiatry. 1993. 150. 656-657.
47. Anacker C., Zunszain P.A. et al. The glucocorticoid receptor. Pivot of depression and of antidepressant treatment? // Psychoneuroendocrinology. 2011. 36. 415-442.
48. Schule C., Baghai T.C., Eser D. et al. Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients // Psychopharmacology. 2006. 186. 601-611.
49. Nikisch G., Mathe A.A., Czernik A. et al. Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with Scitalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response // Psychopharmacology. 2005. 181. 751-760.
50. O'Keane V., Frodl T., Dinan T.G. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization // Psychoneuroendocrinology. 2012. 37 (10). 1589-1599.
51. Connor T.J., Kellihfer P., Shen Y. et al. Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forced swim test // Pharmacol. Biochem. Behav. 2000. 65. 591-597.
52. Nickel T., Sonntag A., Schill J. et al. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2003. 23 (2). 155-168.
53. Golden R.N., Hsiao J.K., Lane E. et al. Abnormal neuroendocrine responsiveness to acute i.v. clomipramine challenge in depressed patients // Psychiatry Research. 1990. 31. 39-47.
54. McQuade R., Young A.H. Future therapeutic targets in mood disorders: The glucocorticoid receptor // Br. J. Psych. 2000. 177. 390-395.
55. Pariante C.M. The glucocorticoid receptor: Part of the solution or part of the problem? // J. Psychopharmacol. 2006. 20 (4). 79-84.
56. Ribeiro S.C., Tandon R., Grunhaus L., Greden J.F. The DST as a predictor of outcome in depression: a metaanalysis // Am. J. Psychiatry. 1995. 152. 1618-1629.
57. Ritsner M., Gibel A., Maayan R. et al. Cortisol/Dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2005. 30. 1913-1922.
58. Hamilton M. A rating scale for depression // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1960. Vol. 23. 56-62.
59. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. 1959. Vol. 32. 50-55.
60. Марута Н.А., Семикина Е.Е. Эффективность препарата венлаксор при лечении депрессивных расстройств // Украинский вестник психоневрологии. 2007. Том 15, вып. 2 (51). 139-142.
61. Байкова И.А. Эффективность венлаксора (венлафаксина) при лечении депрессивных расстройств // Здоровоохранение. 2009. №4. 41-44.
62. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н. и др. От разработки эндоневрологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии // Современная терапия психических расстройств. 2013. №4. 2-8.
63. Gallagher P., Ritsner M.S. Can the cortisol and DHEA molar ratio be used as a peripheral biomarker for schizophrenia and mood disorders? / The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes (ed. M.S.Ritsner). Springer, 2009. Vol. III. 27-45.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Горобец Людмила Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. психиатрической эндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ .НМИЦ ПН им.В.П. Сербского.. E-mail: gorobetsln@mail.ru

ВЕНЛАКСОР®

Венлафаксин

Разорви замкнутый круг!



- ✓ Ранее начало антидепрессивного действия
- ✓ Широкий спектр терапевтических возможностей
- ✓ Европейское качество препарата

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
Торговое наименование препарата: ВЕНЛАКСОР®. **Reg. №:** ЛСР-002525/07 от 31.08.2007.
Код АТХ: N06A X16 (Venlafaxine). **Форма выпуска, упаковка и состав препарата Венлаксор®:** 1 таблетка содержит 37,5 мг или 75 мг венлафаксина (в виде гидрохлорида). Таблетки по 37,5 мг и 75 мг – светло-розовые плоскоцилиндрические с темно-розовыми вкраплениями, с фаской и риской на одной стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** антидепрессант. **Фармакологическое действие:** Венлафаксин – антидепрессант, химически не относящийся ни к одному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие), является рацематом двух активных энантиомеров. Венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются сильными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина. Венлафаксин не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым (H1) и α -адренергическим рецепторам головного мозга. Венлафаксин не подавляет активность моноаминоксидазы (МАО). Не обладает сродством к опиатным, бензодиазепиновым, фенциклидиновым или N-метил-D-аспаратным (NMDA) рецепторам. **Показания к применению препарата Венлаксор®:** Депрессии различной этиологии, лечение и профилактика. **Противопоказания:** гиперчувствительность. Одновременный прием ингибиторов МАО. Тяжелые нарушения функции почек и/или печени (скорость клубочковой фильтрации менее (СКФ) 10 мл/мин). Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой возрастной группы не доказаны). Установленная или подозреваемая беременность. Период лактации. **С осторожностью:** недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, артериальная гипертензия, тахикардия, судорожный синдром в анамнезе, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, маниакальные состояния в анамнезе, предрасположенность к кровотечениям со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, исходно сниженная масса тела, гипонатриемия, гиповолемия, одновременный прием диуретиков, суицидальные наклонности, почечная/печеночная недостаточность. Несмотря на то, что венлафаксин не влияет на психомоторные и когнитивные функции, следует учитывать, что любая лекарственная терапия психоактивными препаратами может снизить способность вынесения суждений, мышления или выполнения двигательных функций. Так же не рекомендован приём алкоголя. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая начальная доза составляет 75 мг в два приема (по 37,5 мг) ежедневно. Если после нескольких недель лечения не наблюдается значительного улучшения, суточную дозу можно повысить до 150 мг (2 x 75 мг в день). Если, необходима более высокая доза, можно сразу назначить 150 мг в два приема (2 x 75 мг в день). После этого суточную дозу можно увеличивать на 75 мг каждые 2-3 дня до достижения желаемого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза препарата Венлаксор® составляет 375 мг. После достижения необходимого терапевтического эффекта суточная доза может быть постепенно снижена до минимального эффективного уровня. **Условия хранения:** в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Храните в недоступном для детей месте! **Срок годности** – 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

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@grindex.ru
 www.grindex.ru

Grindex

Инъекционный Акинетон® как препарат выбора при острых экстрапирамидных синдромах и острой акатизии

(Обзор литературы с комментариями и рекомендациями авторов)

Ю.В. Быков¹, А.Ю. Быкова¹, Р.А. Беккер²

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

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

Резюме

Акинетон® (международное непатентованное наименование (МНН) – бипериден) – это сильный преимущественно центральный М- и Н-холиноблокатор, который уже с 1959 года применяется в клинической практике для лечения и профилактики различных проявлений экстрапирамидного синдрома (ЭПС), таких как лекарственный паркинсонизм (ЛП), острые дискинезии и острые дистонии (ОД), а также для лечения и профилактики острой акатизии, которые могут возникать на фоне лечения антипсихотиками (АП) и другими лекарственными препаратами, и для симптоматического лечения эссенциального тремора или паркинсонических синдромов, возникающих в рамках различных неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона (БП), деменция телец Леви (ДТЛ). Помимо основного своего фармакологического действия – блокады М- и Н-холинорецепторов ЦНС – Акинетон® обладает и рядом других, дополнительных фармакологических свойств, выгодно отличающих его от других препаратов группы антихолинергических корректоров, и дополнительно усиливающих его антипаркинсоническое, антидискинетическое и антиакатизивное действие. Сюда относится, в частности, его прямое дофаминергическое действие, связанное с блокадой обратного захвата (ОЗ) дофамина, его способность блокировать NMDA подтип глутаматергических рецепторов мозга и оказывать нейропротективное действие, а также его противовоспалительные свойства, связанные с угнетением им активности кислой сфингомиелиназы, торможением аутофагии, снижением воспалительной активации микроглии и секреции воспалительных цитокинов. Акинетон® также является единственным из доступных в настоящее время в России и странах СНГ препаратом из группы антихолинергических корректоров, у которого зарегистрирована, наряду с пероральной, также инъекционная форма. Это делает его незаменимым препаратом в ургентной психиатрии и ургентной неврологии. Данная статья посвящена рассмотрению эффективности и безопасности применения именно инъекционной формы Акинетона® в ургентной психиатрии и ургентной неврологии.

Ключевые слова: Акинетон, бипериден, парентеральное введение, экстрапирамидный синдром, лекарственный паркинсонизм, акатизия, острая дискинезия, ургентная психиатрия, ургентная неврология, нейропротекция.

Для цитирования: Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова, Р.А. Беккер. Инъекционный Акинетон® как препарат выбора при острых экстрапирамидных синдромах и острой акатизии (Обзор литературы с комментариями и рекомендациями авторов). Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 5: 22–30.

Injectable Akineton® as a drug of choice for acute extrapyramidal syndromes and/or acute akathisia (A Literature Review with Authors' Comments and Recommendations)

Yu.V. Bykov¹, A.Yu. Bykova¹, R.A. Bekker²

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

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

Abstract

Akineton® (international nonproprietary name – biperiden) is a strong, predominantly centrally acting, antagonist of both muscarinic and nicotinic cholinergic receptors. It went into clinical use in 1959, for both treatment and prevention of various manifestations of extrapyramidal syndrome, such as drug-induced parkinsonism, drug-induced acute dyskinesias and acute dystonic states, as well as for treatment and prevention of acute drug-induced akathisia. It has also been used for symptomatic treatment of essential tremor and various parkinsonian syndromes in the context of miscellaneous neurological diseases, such as Parkinson's disease, Lewy body dementia. In addition to its main mechanism of pharmacological activity – its ability to block central muscarinic and nicotinic cholinergic receptors, – Akineton® has a number of other additional pharmacological properties, which distinguish it favorably from other drugs of its group, and additionally enhance its antiparkinsonian, antidyskinetic and anti-akathisia effects. Those additional pharmacological effects of Akineton® include its direct dopaminergic effect due to its ability to block the neuronal reuptake of dopamine, as well as its ability to block the NMDA subtype of glutamatergic receptors in the brain, which exerts neuroprotective effects. Akineton® also has anti-inflammatory properties, which are associated with its ability to functionally inhibit the activity of acid sphingomyelinase, thereby inhibiting the autophagy process, the inflammatory activation of brain microglia and the secretion of proinflammatory cytokines. Akineton® is also the only anticholinergic corrector currently available in Russia in injectable form. This makes Akineton® an indispensable drug in urgent psychiatry and urgent neurology. This article is devoted to the discussion regarding safety and effectiveness of injectable Akineton® in urgent psychiatry and urgent neurology.

Keywords: Akineton, biperiden, parenteral administration, extrapyramidal syndrome, drug-induced parkinsonism, akathisia, acute dyskinesia, urgent psychiatry, urgent neurology, neuroprotection.

For citation: Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova, R.A. Bekker. Injectable Akineton® as a drug of choice for acute extrapyramidal syndromes and/or acute akathisia (A Literature Review with Authors' Comments and Recommendations). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 5: 22–30.

Введение

Препарат Акинетон® (международное непатентованное название (МНН) – бипериден) – это сильный центральный М- и Н-холиноблокатор, впервые одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (US Food and Drug Administration, US FDA) в 1959-м

году, для клинического применения при лечении болезни Паркинсона (БП), деменции телец Леви (ДТЛ) и других паркинсонических синдромов, эссенциального тремора, а также при купировании или профилактике лекарственно индуцированных экстрапирамидных реакций [Jackisch R et al, 1994; Pehl C et al, 1998; Biperiden, 2017; Konczalla L et al, 2020].

На данный момент накоплен большой положительный опыт использования Акинетона® в медицинской практике, главным образом в неврологии и психиатрии, с целью купирования неврологических и психических нарушений, ассоциированных с экстрапирамидным синдромом (ЭПС) и/или акатизией [Dahl SG et al, 1986; Мончаковская МЮ, Иллариошкин СН, 2011; Лернер В, 2014].

Акинетон® сегодня выпускается компанией «Десма ГмБХ», Германия» [Gielsing E et al, 2013].

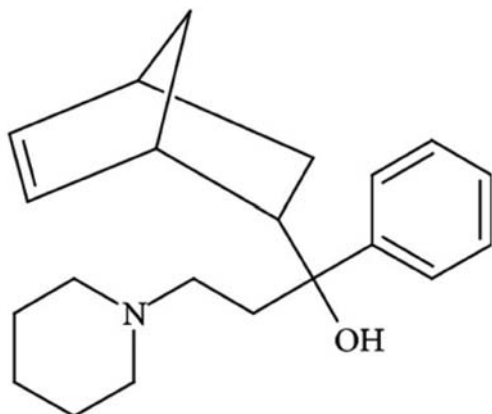
Утвержденные на сегодняшний день показания к применению Акинетона® включают в себя симптоматическое лечение БП, ДТЛ и других паркинсонических синдромов, а также лечение и профилактику различных спастических и экстрапирамидных расстройств, вызванных приемом лекарственных препаратов, в первую очередь – антипсихотиков (АП) [Beckmann H, Moises HW, 1982; Svoboda J et al, 2017; Biperiden, 2017].

Наличие у Акинетона® инъекционной формы, пригодной как для внутримышечного, так и для внутривенного введения, является его несомненным преимуществом перед другими центральными М- и Н-холиноблокаторами, применяемыми в качестве корректоров экстрапирамидных побочных эффектов (ПЭ), возникающих при лечении АП, и делает этот препарат абсолютно незаменимым при оказании ургентной помощи в психиатрии и неврологии [Гурович ИЯ, 1970; Магалиф АЮ, 1970; Мосолов СН, 1996; Богдан АН, 2011].

Химическое строение Акинетона®

По своему химическому строению Акинетон® является производным пиперидина, его химическая формула – α -бицикло-[2,2,1] гепт-5-ен-2-ил-альфа-фенил-1-пиперидин-пропанол (см. рис. 1).

Рис. 1. Химическая формула Акинетона®



Фармакодинамика Акинетона®

Акинетон® по своему механизму действия является сильным М- и Н-холиноблокатором преимущественно центрального действия. Наряду с этим, Акинетон® также оказывает умеренное периферическое М-холиноблокирующее, прямое миотропное спазмолитическое и умеренное периферическое Н-холиноблокирующее (ганглиоблокирующее) действие, обладает умеренной Н₁ гистаминоблокирующей (седативной) и противотревожной активностью [Авруцкий ГЯ с соавт, 1974; Малин ДИ, 2000; Мончаковская МЮ, Иллариошкин СН, 2011; Карабанов АВ, Иллариошкин СН, 2012; Папсуев ОО, 2013; Лернер В, 2014; Biperiden, 2017].

Эта совокупность фармакологических свойств Акинетона® обеспечивает, помимо основного (центрального) механизма его действия, связанного с угнетением активности холинергических интернейронов стриатума, также дополнительное периферическое воздействие на такие периферические симптомы, ассоциированные с ЭПС и/или акатизией, как слюнотечение (гиперсаливация, сиалорея), потливость, чрезмерная сальность кожи, болевые и спастические синдромы [Карабанов АВ, Иллариошкин СН, 2012].

Высокая безопасность Акинетона®, его хорошая переносимость, малое количество периферических антихолинергических ПЭ при его применении связаны с его высокой селективностью по отношению к М₁ подтипу мускариновых холинергических рецепторов, в сравнении с М₂ подтипом их [Bolden C et al, 1992; Wezenberg E et al, 2005; Domino EF, Ni L, 2008; Ramos AC et al, 2012; Аведисова АС с соавт, 2014; Лернер В, 2014; Svoboda J et al, 2017; Palombo P et al, 2021].

Действительно, хорошо известно, что М1 подтип мускариновых холинергических рецепторов наиболее сильно экспрессируется в стриатуме, и что именно воздействие на этот подтип холинергических рецепторов ЦНС способствует подавлению высвобождения ацетилхолина и усилению высвобождения дофамина в nigrostriарной системе и, тем самым, купированию ЭПС и/или акатизии. В то же время М₂ подтип мускариновых холинергических рецепторов наиболее сильно экспрессируется в тканях гладких мышц периферических органов и в ткани сердечной мышцы. Блокада именно этого подтипа мускариновых рецепторов в основном ответственна за возникновение нежелательных периферических атропиноподобных ПЭ при применении центральных антихолинергических препаратов (корректоров к АП) [Bolden C et al, 1992; Wezenberg E et al, 2005; Domino EF, Ni L, 2008; Ramos AC et al, 2012; Аведисова АС с соавт, 2014; Лернер В, 2014; Svoboda J et al, 2017; Palombo P et al, 2021].

Показано, что Акинетон® более селективен к центральному М1 мускариновым холинорецепторам, по сравнению с периферическими М₂ холинорецепторами сердечной мышцы (соотношение аффинностей 50:1), чем периферический («гастроэнтерологический») препарат пирензепин (Гастроцепин®), который селективен, напротив, к М₂ холинорецепторам слизистой желудка, по сравнению с центральными М₁ холинорецепторами (соотношение аффинностей 20:1) [Eltze M, Figala V, 1988; DrugBank Entry DB00810; DrugBank Entry DB00670].

В силу вышеупомянутой высокой селективности по отношению к М1 холинорецепторам стриатума, Акинетон® в гораздо меньшей степени, чем другие центральные М-холиноблокаторы (корректоры АП), склонен вызывать такие нежелательные периферические антихолинергические ПЭ, как парез аккомодации глаз, сухость во рту, мидриаз, запоры, задержка мочи, артериальная гипотензия или гипертензия, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), нарушения сердечного ритма (сердечные аритмии), повышение внутриглазного давления. Это особенно важно для пожилых людей, у которых переносимость данной группы препаратов в целом значительно хуже, и у которых часто имеются сопутствующие соматические заболевания, служащие противопоказаниями к назначению М-холиноблокаторов (глаукома, гиперплазия или аденома простаты, хронические запоры, сердечные аритмии и др.) [Левин ОС с соавт, 2012].

Кроме центрального М- и Н-холиноблокирующего действия, препарат Акинетон® также обладает способностью

блокировать обратный захват (ОЗ) дофамина в ЦНС (блокировать белок-транспортер дофамина DAT), тем самым повышая дофаминергическую активность в ЦНС. Это тоже способствует проявлению его антипаркинсонического и антиакатизивного действия, и может, наряду со скополамин-подобным (М-холиноблокирующим) его действием, вносить свой вклад в его антидепрессивную активность [Stahl SM, 2013; Biperiden, 2017; Ruiz P, 2017].

Помимо этого, препарат Акинетон® также обладает способностью блокировать N-метил-D-аспаратный (NMDA) подтип глутаматергических рецепторов ЦНС и снижать эксайтотоксическое действие избытка глутамата. Это может иметь патогенетическое значение как в терапии прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, в развитии которых играет роль NMDA-опосредованная глутаматергическая эксайтотоксичность (БП, ДТЛ и других), так и в профилактике развития поздних дискинезий (ПД) на фоне длительной терапии АП (здесь, как полагают, эксайтотоксичность глутамата тоже может играть патогенетическую роль) [McDonough JH, Shih TM, 1995; Лернер В, 2014].

Показано, что по способности блокировать NMDA подтип глутаматергических рецепторов Акинетон® значительно превосходит тригексифенидил (Циклодол®). Это может способствовать более быстрому регрессу внешних проявлений паркинсонизма и дистоний при лечении Акинетоном®, по сравнению с лечением Циклодолом®, а также торможению дальнейшего прогрессирования нейродегенеративных изменений на фоне лечения Акинетоном®, чего не наблюдается при лечении Циклодолом® [McDonough JH, Shih TM, 1995; Лернер В, 2014].

Кроме того, препарат Акинетон® также является сильным функциональным ингибитором активности кислой сфингомиелиназы (Functional Inhibitor of Acid Sphingomyelinase – FIASMA), и в этом качестве оказывает сильное противовоспалительное действие в ЦНС, угнетает активность лизосом, воспалительную активацию микроглии, расщепление сфинголипидов, накопление в ЦНС продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), процессы аутофагии, секрецию глиальными клетками провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1-бета (ИЛ-1β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [Kornhuber J et al, 2011].

Учитывая важную роль нейровоспаления в патогенезе многих нейродегенеративных заболеваний ЦНС, противовоспалительная активность Акинетоно®, связанная с угнетением им активности кислой сфингомиелиназы, может играть существенную роль в его общем механизме действия [Kornhuber J et al, 2011].

Фармакокинетика Акинетоно®

Акинетон® сильно (на 91-94%) связывается с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) после парентерального введения [Лернер В, 2014].

После однократной инъекции концентрация Акинетоно® в плазме крови снижается двухфазно: в первой (быстрой) фазе период полувыведения (T_{1/2}) препарата составляет около 1,5 часа, в то время как во второй фазе – около 24 часов [Лернер В, 2014].

Плазменный клиренс Акинетоно® при парентеральном его введении составляет в среднем около 11,6±0,8 мл/мин на 1 кг массы тела [Лернер В, 2014].

Перераспределение Акинетоно® из плазмы крови в ЦНС и в периферические ткани происходит довольно быстро – возможно, из-за его высокой тропности к лизосомам (лизосомотропности) и склонности к лизосомальному транс-

порту. Акинетон® хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [Ishizaki J et al, 1998].

Акинетон® быстро и полностью метаболизируется в печени, и подвержен эффекту «первого прохождения через печень» после перорального приема. По этой причине биодоступность Акинетоно® после перорального приема составляет всего 33% (±5%) от таковой при внутривенном введении [Gielsing E et al, 2013].

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) – T_{max} – после перорального приема Акинетоно® составляет от 30 до 90 минут. Его период полувыведения (T_{1/2}) при пероральном приеме составляет в среднем 21 час (± 3,1 часа) [Grimaldi R et al, 1986].

Суммарный клиренс Акинетоно® высокий и в основном обусловлен его быстрой биотрансформацией в печени, поскольку неизмененный бипериден практически не выводится почками. Основными метаболитами Акинетоно® являются бициклопептан и пиперидин, которые выводятся с мочой и калом [Stock B, Spitteller G, 1979; Hollmann M et al, 1984; Лернер В, 2014].

Поскольку период полувыведения (T_{1/2}) Акинетоно® довольно большой и составляет около 24 часов, то в токсикологии иногда может потребоваться оценка его концентрации в плазме крови через 48 и более часов [Hollmann M et al, 1984].

В силу высокой липофильности Акинетоно® он имеет большой кажущийся объем распределения в ткани (V_d). Соотношение концентраций Акинетоно® между мозгом и плазмой крови в пользу мозга сохраняется от 7 до 12 часов [Brocks DR, 1999].

Режим дозирования Акинетоно®

Инъекционная форма Акинетоно® может применяться как внутримышечно, так и внутривенно. Доза и частота парентерального введения Акинетоно® зависят от возраста пациента и от показаний к применению Акинетоно® [Богдан АН, 2011; Левин ОС с соавт, 2012; Лернер В, 2014; Biperiden, 2017].

Так, в частности, при острых проявлениях ЭПС, вызванных приемом АП (при острых дистониях и острых дискинезиях – ОД, при острой акатизии, при внезапном развитии акинетического криза в рамках лекарственного паркинсонизма (ЛП), при злокачественном нейролептическом синдроме (ЗНС)), – рекомендованная разовая доза Акинетоно® составляет от 2–2,5 до 5 мг (0,5–1 мл 0,5% раствора) внутримышечно или внутривенно [Богдан АН, 2011; Левин ОС с соавт, 2012; Лернер В, 2014; Svoboda J et al, 2017; Biperiden, 2017].

Повторное введение Акинетоно® в этой же дозе, в том случае, если первая инъекция Акинетоно® не привела к купированию острых проявлений ЭПС, рекомендуется не ранее чем через 30 минут, и не более чем 4 раза в сутки. Рекомендованная производителем максимальная суточная доза Акинетоно® при парентеральном применении – не более 20 мг/сут [Богдан АН, 2011; Левин ОС с соавт, 2012; Лернер В, 2014; Svoboda J et al, 2017; Biperiden, 2017].

Внутрь Акинетон® назначают по 2-4 мг от 1 до 4 раз в сутки, в зависимости от его терапевтической эффективности, от переносимости препарата и от дозы параллельно принимаемых АП. Максимальная рекомендованная производителем суточная доза перорального Акинетоно® составляет 16 мг/сут. Однако в реальной клинической практике известны случаи безопасного превышения его доз до 20–24 и даже до 30 мг/сут при тяжелых ЭПС, связанных с применением АП [Богдан АН, 2011; Biperiden, 2017; Stahl SM, 2013; 2015; 2017].

Эмпирическое правило рекомендует на каждые 5 мг/сут галоперидола или галоперидолового эквивалента назначать перорально 2 мг/сут Акинетона®. Однако эта пропорция является приблизительной. Она должна в каждом случае подбираться индивидуально, с учетом чувствительности пациента как к ЭПС от применения АП, так и к антихолинергическим ПЭ от применения Акинетона®, индивидуальной эффективности применения данного препарата как корректора, а также с учетом возможного антихолинергического действия самого АП (особенно выраженного у ряда низкопотентных АП) [Stahl SM, 2013; 2015; 2017].

При парентеральном введении Акинетона® быстрее достигается его максимальная концентрация в плазме крови (Сmax) и его клинический эффект. Это бывает необходимо при купировании ОД, острой акатизии, акинетических кризов в рамках ЛП, при лечении ЗНС или при другой острой, тяжелой или значительно выраженной симптоматике ЭПС, когда возникает настоятельная потребность в интенсификации проводимой антипаркинсонической / антиакатизивной / антидистонической терапии [Мончаковская МЮ, Иллариошкин СН, 2011].

С целью повышения эффективности, применение инъекционной формы Акинетона® для быстрого купирования ОД или острой акатизии может, при необходимости, комбинироваться с одновременным применением инъекционной формы дифенгидрамина (димедрола), дипразина (пипольфена) или хлоропирамина (супрастина), инъекционной формы кофеина, инъекционных форм низкопотентных АП типа хлорпромазина или левомепромазина, а также инъекционных форм высокопотентных бензодиазепиновых транквилизаторов (БДТ) – например, диазепам, лоразепам или клоназепам (в России можно также применять феназепам), или инъекционной формы амантадина (ПК-Мерц), инъекционных форм вальпроатов и др. Некоторые из этих препаратов можно удобным образом совмещать в одном шприце [Беккер РА, Быков ЮВ, 2012; Stahl SM, 2013; 2015; 2017].

Аналогичным образом пероральное применение Акинетона® для лечения или профилактики акатизии может, при необходимости (при недостаточной эффективности монотерапии), комбинироваться для повышения эффективности с пероральным приемом липофильных (проникающих в ЦНС) β-адреноблокаторов (например, пропранолола), вальпроатов, прегабалина или габапентина, БДТ, амантадина и др. [Беккер РА, Быков ЮВ, 2012; Stahl SM, 2013; 2015; 2017].

Во избежание развития синдрома отмены (СО), периферического холинергического ребаунд-синдрома, усугубления или появления de novo проявлений ЭПС и/или акатизии (так называемые «дискинезии отмены», «акатизия отмены») – отмена Акинетона®, особенно после его длительного приема и/или после применения его в высоких дозах, должна производиться постепенно, с помощью плавного ступенчатого снижения его доз, под контролем состояния пациента [Залялова ЗА, 2013; Stahl SM, 2013; 2015; 2017].

Сведения об эффективности внутривенного введения Акинетона® в сопоставлении с внутримышечным его введением, у разных авторов разнятся. Так, Ф. Айд и С. Медина с соавторами, исследуя этот препарат в начале 1960-х годов, не обнаружили какой-либо клинически значимой разницы в эффективности внутримышечного и внутривенного введения Акинетона®. В то же время Н. Клайн с соавторами и Ф. Экман с соавторами в тот же исторический период сообщали о практически мгновенном (от 0 до 5 минут) эффекте от внутривенного введения Акинетона®

в отношении купирования ОД, острой акатизии, акинетических кризов [Ayd FJ, 1960; Medina C et al, 1962; Eckmann F et al, 1963; Kline NS et al 1974].

Противопоказания к применению Акинетона®

Применение Акинетона® абсолютно противопоказано при нелеченой или плохо компенсированной закрытоугольной глаукоме, при механическом стенозе ЖКТ и при мегаколоне [Богдан АН, 2011].

Относительными противопоказаниями к применению Акинетона® считаются гиперплазия или аденома простаты, хронические запоры, а также наличие заболеваний, которые могут предрасполагать к развитию тахикардии и/или сердечных аритмий (например, тиреотоксикоза) [Богдан АН, 2011].

Применение Акинетона® в форме ретард-таблеток не имеет официального утверждения у детей и подростков до 18 лет. В связи с этим детям и подросткам до 18 лет следует назначать для перорального приема только обычные таблетки Акинетона® с немедленным высвобождением [Богдан АН, 2011].

Показания к применению инъекционной формы Акинетона® в ургентной психиатрии и неврологии

Лечение инъекционной формой Акинетона® является одним из ведущих методов неотложной терапии при острых и/или тяжелых ЭПС, острой акатизии любого генеза [Залялова ЗА, 2013].

К неотложным состояниям, которые могут потребовать применения именно инъекционной формы Акинетона®, относятся, в частности, ОД, особенно ОД, затрагивающая мышцы гортани (ларингеальная дистония и/или дыхательные мышцы грудной клетки (торакальная дистония) и угрожающая развитием дистонического стридора, расстройством функции внешнего дыхания и асфиксией, или нарушением функции глотания и аспирацией пищи и/или жидкости, генерализованная декомпенсированная ОД (например, в форме опистотонуса), «дистоническая буря», состояние острой акатизии, особенно в тех случаях, когда развитие острой акатизии сопровождается выраженным компонентом тревоги и/или дисфории, острым психомоторным возбуждением, высоким суицидальным риском или высоким риском самоповреждения, агрессии против других лиц или предметов обстановки, высоким риском побега из стационара или внезапного отказа от лечения, а также острый акинетический криз или развитие ЗНС на фоне лечения АП и/или на фоне резкой отмены антипаркинсонических препаратов [Залялова ЗА, 2013].

Несмотря на то, что острое отравление алкоголем, амфетаминами или другими психоактивными веществами (ПАВ) стимулирующего типа действия часто сопровождается такими симпатoadrenalовыми ПЭ, обычно считающимися противопоказанием к применению Акинетона®, как мидриаз, тахикардия и гипертермия – Акинетон® может также оказаться эффективным и безопасным препаратом для купирования ОД и стереотипий, возникающих на этом фоне [Залялова ЗА, 2013].

Острые дистонии и острые дискинезии

Как известно, ОД, которые часто возникают на фоне лечения АП (особенно высокопотентными типичными антипсихотиками – ТАП), особенно в первые дни и недели после начала лечения или после резкого повышения доз АП, нередко сопровождаются сильным страхом или тревогой, первичной нейролептической дисфорией, острым психомоторным возбуждением. Эти психические

симптомы, часто сопровождающие развитие ОД, могут иметь не психологическую природу (в том смысле, что психологически понятна реакция испуга в ответ на внезапное возникновение у пациента непроизвольных движений мышц, которых ранее не наблюдалось), а природу сугубо биохимическую и нейрофизиологическую, связанную с дисбалансом нейромедиаторных влияний на скорлупу и прилежащее ядро на фоне терапии АП [Stahl SM, 2013; 2017].

Вследствие этих неприятных психических симптомов, часто сопровождающих возникновение ОД, – развитие ОД имеет сильную корреляцию с частотой отказов от продолжения лечения АП, а также с частотой внезапных импульсивных суицидальных попыток, попыток импульсивного побега из стационара, попыток самоповреждения или агрессии против персонала. Поэтому к возникающим у пациентов на фоне лечения АП проявлениям ОД нужно относиться максимально серьезно и стремиться их купировать максимально быстро и безболезненно для пациента [Богдан АН, 2011; Stahl SM, 2013; 2017].

Это означает, среди прочего, необходимость прибегать для максимально быстрого купирования ОД именно к инъекционному введению сильных центральных М- и Н-холиноблокаторов (например, таких как Акинетон®), сильных седативных антигистаминов (например, дифенгидрамина, дипразина или хлоропирамина), высокопотентных БДТ (например, диазепама, лоразепама или клоназепама), кофеина, амантадина (ПК-Мерц), низкопотентных АП типа хлорпромазина или левомепромазина, вальпроатов, и часто – к применению комбинаций нескольких из упомянутых препаратов с разными механизмами действия [Богдан АН, 2011; Stahl SM, 2013; 2017].

Кроме того, ОД, возникающие на фоне лечения АП, могут сами по себе быть жизнеугрожающими состояниями – например, в тех случаях, когда они затрагивают мышцы гортани (ларингеальная дистония) и/или дыхательные мышцы грудной клетки (торакальная дистония) и угрожают нарушением функции внешнего дыхания и/или функции глотания, острым дистоническим стридором и асфиксией, или же когда они угрожают аспирацией пищи либо жидкостей. В подобных случаях ОД, разумеется, требуют особенно быстрого и полного купирования [Богдан АН, 2011; Stahl SM, 2013; 2017].

Все исследователи единодушно отмечают, что одними из наиболее эффективных средств для быстрого купирования ОД являются именно инъекционные формы центральных М- и Н-холиноблокаторов, таких как Акинетон® (бипериден), бензтропин, бензгексол, проциклидин и др., и что среди них именно инъекционный Акинетон® имеет явное преимущество как в скорости наступления эффекта, так и в полноте купирования всех проявлений ОД – моторных и психических [Sachdev PS, 2005; Богдан АН, 2011].

Все остальные инъекционные препараты, применяемые для быстрого купирования проявлений ОД, такие как высокопотентные БДТ, седативные антигистамины типа дифенгидрамина, дипразина или хлоропирамина, кофеин, амантадин, низкопотентные АП типа хлорпромазина и др., – рассматриваются в основном как адъювантные (дополнительные) к центральным М- и Н-холиноблокаторам препараты, а не как основная (базисная) терапия ОД [Sachdev PS, 2005; Богдан АН, 2011].

Так, в 1990-м году были опубликованы данные открытого сравнительного исследования, в котором сопоставлялась эффективность внутривенного введения Акинетона® в дозе 5 мг в монотерапии, с эффективностью внутривенного введения клоназепама (Ривотрила®) в дозе 1 мг, так-

же в монотерапии, и их комбинации – при купировании проявлений ОД. В этом исследовании приняли участие 14 пациентов с разными формами ОД, возникшими в ответ на применение АП. Из них у 2 пациентов была диагностирована сегментарная или фокальная ОД той или иной локализации, у 6 пациентов – генерализованная форма ОД (опистотонус), а еще у 6 пациентов – синдром Мейге [Povlsen UJ, Pakkenberg H, 1990].

Авторы этого исследования сумели показать, что внутривенное введение Акинетона® в дозе 5 мг значительно эффективнее в купировании всех проявлений ОД, чем монотерапия клоназепамом в/в в дозе 1 мг, а их комбинация купировала ОД еще эффективнее, чем монотерапия любым из них [Povlsen UJ, Pakkenberg H, 1990].

В 2003-м году двое российских авторов – О. С. Левин и В. К. Датијева – показали, что инъекционный Акинетон® может быть эффективным и безопасным препаратом не только при ОД, вызванных применением АП, но и при некоторых формах дискинезий другого генеза, в частности при дискинезиях, возникающих на фоне пост-марганцевой энцефалопатии у пациентов, ранее злоупотреблявших кустарно приготовленным эфедроном [Левин ОС, Датијева ВК, 2003].

В их исследовании на фоне терапии Акинетоном®, сначала в инъекционной, а затем и в пероральной форме, у части пациентов с пост-марганцевой энцефалопатией удалось добиться умеренного, но, тем не менее, клинически значимого уменьшения выраженности дистоний и гиперкинезов. Это, в свою очередь, привело к умеренному, но статистически достоверно значимому, улучшению функциональных способностей пациентов, их независимости от внешней помощи в быту и общего качества их жизни [Левин ОС, Датијева ВК, 2003].

В том же 2003 году было опубликовано описание клинического случая, в котором внутривенное введение Акинетона® ребенку с тяжелой ОД, вызванной применением противосудорожного препарата (ПЭП) фенитоина, привело к быстрому купированию ОД [Caksen H et al, 2003].

Как и любой другой сильный центральный М- и Н-холинолитик, инъекционный Акинетон® высокоэффективен также при судорогах и ОД, вызванных отравлением необратимыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), в частности отравлением фосфорорганическими инсектицидами или боевыми фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) [Kassa J, 1997; Fusek J, 2000].

Недостаточность периферического М-холиноблокирующего действия Акинетона® в ситуации отравления ФОВ может быть восполнена одновременным с ним применением высоких доз атропина или скополамина, у которых периферическое М-холиноблокирующее действие сильнее, а центральное – слабее, чем у Акинетона®. Зато свойственная Акинетону® NMDA-блокирующая активность может способствовать нейропротекции, что тоже весьма важно в контексте отравления ФОВ [Kassa J, 1997; Fusek J, 2000].

В 2012-м году А. В. Карабанов и С. Н. Иллариошкин констатировали, что инъекционный Акинетон® высокоэффективен и безопасен при лечении острой цервикальной дистонии (острой кривошеи), острых окулогирных кризов, острых торсионных дистоний и других фокальных форм ОД, особенно – связанных с применением АП. Они рекомендовали назначать таким пациентам инъекции Акинетона® уже при появлении первых симптомов ОД, не дожидаясь появления тяжелых или развернутых клинических картин. Как пишут данные авторы, это может предотвратить дальнейшее усугубление или повторе-

ние ОД в последующие дни, а также может уменьшить или исключить необходимость в применении дополнительных препаратов или в проведении терапии ботулиническим токсинном мышц, регулярно поражаемых ОД [Карабанов АВ, Иллариошкин СН, 2012].

В 2014-м году О. О. Папсуев с соавторами показали, что в повседневной амбулаторной психиатрической и неврологической практике назначение перорального Акинетона® и перорального Циклодола® для коррекции ЭПС и акатизии при лечении АП или для лечения симптомов БП, ДТЛ и других подобных заболеваний, сопровождающихся паркинсоническим синдромом, имеет в целом сходный профиль эффективности (с некоторым преимуществом Акинетона® именно в купировании акатизии и ОД, но примерно одинаковой эффективностью в отношении ЛП и тремора) [Папсуев ОО с соавт, 2014].

В то же время, как показали эти авторы, Акинетон®, по крайней мере при назначении в обычных средних терапевтических дозах, в целом лучше, чем Циклодол®, переносится пациентами, реже вызывает периферические антихолинергические ПЭ и реже является причиной недовольства пациентов проводимым лечением. Это важно для сохранения их долгосрочной комплаентности к лечению [Папсуев ОО с соавт, 2014].

Острая акатизия

Принято считать, что препараты из группы центральных М- и Н-холинолитиков в целом, как класс, недостаточно эффективны в лечении острой акатизии. Они, в целом, обычно оказываются более эффективны в отношении устранения таких симптомов, как тремор, ЛП (в частности, мышечная ригидность, гипертонус мышц, брадикинезия, гипокинезия, гипопили амимия, гиперсаливация, сыпь на коже), ОД [Беккер РА, Быков ЮВ, 2012].

В отношении же острой акатизии наиболее эффективными – и поэтому предпочитаемыми средствами первой линии терапии – принято считать липофильные β-адреноблокаторы, такие как пропранолол, а также высокопотентные БДТ и другие ГАМК-миметики, например, вальпроаты, прегабалин или габапентин. При этом БДТ и другие ГАМК-миметики обычно оказываются более эффективны в купировании часто сопровождающей острую акатизию тревоги, дисфории или острого психомоторного возбуж-

дения, чем в отношении собственно моторных проявлений акатизии, тогда как для липофильных β-адреноблокаторов соотношение эффективности в подавлении моторных и психических проявлений акатизии скорее обратное [Беккер РА, Быков ЮВ, 2012].

Некоторым исключением из этого правила, в связи с особенностями его механизма действия, включающим в себя, наряду с центральным М- и Н-холиноблокирующим действием, также прямое дофаминергическое действие (блокаду ОЗ дофамина) и воздействие на NMDA глутаматергические рецепторы, является Акинетон®. Его эффективность в отношении купирования острой акатизии достаточ-

но высока, и превышает таковую у других центральных М- и Н-холиноблокаторов (например, тригексифенидила, бензтропина) [Беккер РА, Быков ЮВ, 2012].

Так, в частности, еще в 1974-м году Т. Ван Паттен сообщил о том, что внутривенное введение Акинетона® в дозе 5 мг приводит к быстрому (в течение 20-60 мин), безопасному и статистически достоверно эффективному купированию острой акатизии, по сравнению с в/в введением плацебо [Van Putten T et al, 1974].

Вместе с тем другая группа авторов, которая в 2007-м году предприняла аналогичное по дизайну двойное сле-

Акинетон



Селективный М₁-холиноблокатор
центрального действия

Препарат первого выбора при лечении синдрома паркинсонизма,
различных вариантов тремора, дистонии, дискинезий, акатизии

www.akineton.ru

Эффективный корректор экстрапирамидных двигательных расстройств, связанных с приёмом нейролептиков

Две лекарственные формы: **раствор** для инъекций 5 мг/мл, ампулы 1 мл №5 и **таблетки** 2 мг №100

Desma
GmbH

Производитель:
Десма ГмбХ, Германия
Произведено:
СИРТОН фармасьютикалс С.П.А, Италия (раствор)
Лабораторио Фармачеутико СИТ с.р.л., Италия (таблетки)

МЕДИНТОРГ
акционерное общество

Дистрибьютор: АО «Мединторг»
123103, Москва, пр-т Маршала Жукова, 74к2

Отдел продаж:
akineton@medintorg.ru | +7 (495) 921-25-15



пое плацебо-контролируемое РКИ, посвященное изучению эффективности и безопасности инъекционного Акинетона® в купировании острой акатизии на выборке из 30 пациентов, не смогла найти статистически достоверных различий между Акинетоном® и плацебо. В группе Акинетона® улучшение испытали 7 пациентов, тогда как в группе плацебо – 5 пациентов [Baskak B et al, 2007].

Возможно, это связано с тем, что в более современном исследовании Баскака с соавторами участвовали в основном пациенты, получавшие современные атипичные антипсихотики (ААП), а не ТАП, и у них был в среднем более низкий исходный уровень тяжести акатизии по шкале Бернса до начала исследования, чем у пациентов Ван Паттена, получавших ТАП и испытывавших выраженную акатизию. В самом деле, известно, что чем легче исходное состояние пациента, тем более выражен плацебо-эффект и тем меньше разница между применением активного лекарства и плацебо. Например, это же верно для легких, среднетяжелых и тяжелых депрессий и их лечения АД в сопоставлении с плацебо [Van Putten T et al, 1974; Baskak B et al, 2007; Stahl SM, 2013; 2015; 2017].

В 2000-м году двое японских авторов опубликовали данные открытого исследования, посвященного сопоставлению эффективности и безопасности внутримышечного и внутривенного введения Акинетона® при купировании острой акатизии. Это исследование проводилось в период с июля 1998 года по декабрь 1999 года на базе муниципальной психиатрической больницы префектуры Фукуи. В 2014-м году оно было переведено на русский язык и опубликовано повторно [Hirose S, Ashby CR, 2000; Хиросэ Ш, Эшби КР, 2014].

В описываемом нами исследовании приняли участие 23 пациента (12 мужчин и 11 женщин), у которых вскоре после начала лечения АП развилась острая акатизия. Всем им назначали для купирования симптомов острой акатизии инъекции Акинетона® в дозе 5 мг – либо внутривенно (17 пациентов), либо внутримышечно (6 пациентов) [Hirose S, Ashby CR, 2000; Хиросэ Ш, Эшби КР, 2014].

Авторы данного исследования сумели показать, что после внутривенного введения Акинетона® в дозе 5 мг среднее время до момента начала клинически заметного антиакатизивного действия составляло $1,6 \pm 1,9$ мин, а среднее время до проявления максимального антиакатизивного эффекта составляло $9,2 \pm 6,0$ мин. В то же время после внутримышечного введения Акинетона® в той же дозе (5 мг) – среднее время до проявления первых клинически заметных признаков антиакатизивного эффекта составляло $30,5 \pm 5,9$ мин, а среднее время до развития максимального антиакатизивного действия – $50,0 \pm 7,4$ мин [Hirose S, Ashby CR, 2000; Хиросэ Ш, Эшби КР, 2014].

Таким образом, после внутривенного введения Акинетона® клинически выраженный антиакатизивный эффект наступает значительно быстрее, чем при внутримышечном его введении. По мнению авторов данной статьи, это связано в первую очередь с интуитивно очевидными различиями фармакокинетики и общей биодоступности Акинетона® при его внутривенном и внутримышечном введении [Hirose S, Ashby CR, 2000; Хиросэ Ш, Эшби КР, 2014].

Кроме того, по их мнению, также, возможно, могут иметь место и некоторые различия в фармакодинамическом механизме действия Акинетона® при его внутривенном введении, в сопоставлении с его же внутримышечным введением. Например, на фоне более высокого пика концентрации Акинетона® в плазме после его в/в введения – его NMDA-блокирующее и прямое дофаминергическое действие могут играть более существенную роль в общем

механизме его действия, чем это обычно наблюдается при внутримышечном или пероральном его введении [Hirose S, Ashby CR, 2000; Хиросэ Ш, Эшби КР, 2014].

Учитывая, сколь неприятной и мучительной для пациентов, а порой даже суицидально опасной, бывает острая акатизия – более быстрое и более полное, более эффективное ее купирование после внутривенного введения Акинетона®, по сравнению с внутримышечным, имеет важное значение как для планирования наилучшей и наиболее результативной стратегии лечения таких пациентов, так и для сохранения их комплаентности к продолжению лечения АП [Hirose S, Ashby CR, 2000; Хиросэ Ш, Эшби КР, 2014].

В 2012-м году двое российских авторов – Б. Б. Фурсов и Л. Г. Мовина – опубликовали данные проведенного ими двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, посвященного изучению эффективности и безопасности внутримышечного введения центрального М- и Н-холинолитика Акинетона® в лечении острой акатизии, в сопоставлении с плацебо. Единственным критерием для включения в это РКИ служило наличие диагноза лекарственно индуцированной острой акатизии, поставленного согласно диагностическим критериям DSM-IV-TR [Фурсов ББ, Мовина ЛГ, 2012].

Авторы этого РКИ сумели показать, что внутримышечное введение Акинетона® приводит к статистически достоверному значительному уменьшению как симптомов собственно острой акатизии, измеренных по шкале Бернса, так и сопутствующих симптомов тревоги (по шкале Гамильтона для тревоги HAM-A) и депрессии (по шкале Гамильтона для депрессии HAM-D), сопутствующих симптомов ЛП и ОД по шкале аномальных движений, а также к уменьшению диссомнических явлений и улучшению субъективного качества жизни пациентов, в сопоставлении с плацебо [Фурсов ББ, Мовина ЛГ, 2012].

Заключение и авторские комментарии

Как видно из приведенных нами данных литературы, инъекционная форма Акинетона® является уникальным и незаменимым в ургентной психиатрии и ургентной неврологии препаратом. Инъекционный Акинетон®, как при внутримышечном, так и при внутривенном его введении, высокоэффективен и безопасен в лечении широкого спектра острых ЭПС – острой акатизии, ОД, акинетических кризов, вызванных лечением АП или возникающих в рамках неврологических заболеваний, протекающих с паркинсоническим синдромом, а также ЗНС.

Наряду с быстротой наступления терапевтического эффекта при инъекционном применении Акинетона® (особенно в случае его внутривенного, а не внутримышечного введения), большое значение имеют также уникальные среди всех антихолинергических корректоров особенности его фармакодинамики, которые включают в себя, наряду с высокой селективностью Акинетона® по отношению к центральным М₁ мускариновым и Н-холинергическим рецепторам, также его прямое дофаминергическое действие (блокаду ОЗ дофамина), его блокирующее влияние на NMDA подтип глутаматергических рецепторов (то есть нейропротективное действие) и его противовоспалительный эффект, связанный с угнетением им активности кислой сфингомиелиназы, торможением аутофагии, снижением воспалительной активации микроглии и секреции воспалительных цитокинов.

Мы в целом рекомендуем более широкое применение Акинетона®, как в пероральной, так и в инъекционной форме, при лечении и профилактике ЭПС и акатизии у

психиатрических пациентов. А с учетом сопутствующих психиатрических симптомов, таких как тревога, страх, дисфория, и высокой суицидальной опасности, которые нередко сопровождают развитие острой акатизии или ОД на фоне лечения АП, мы считаем весьма важным максимально быстрое и максимально полное купирование этих мучительных для пациентов ПЭ антипсихотической терапии. А это возможно только с применением инъекционной формы Акинетона®.

Список литературы

1. Аведисова АС, Бородин ВИ, Чахава ВО. Акинетон или циклодол? Научно обоснованный терапевтический выбор (реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2014. Т. 16. № 3. С. 62-64.
2. Авруцкий ГЯ, Гурович ИЯ, Громова ВВ. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина, 1974.
3. Беккер РА, Быков ЮВ. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы. Методические рекомендации, 2012.
4. Богдан АН. Возвращение Акинетона (Краткий обзор) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. Т. 13. № 2. С. 53-55.
5. Гурович ИЯ. Побочные эффекты и осложнения нейролептической терапии // Новые психофармакологические препараты. М., 1970. С. 116-143.
6. Залялова ЗА. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 3. С. 85-89.
7. Карабанов АВ, Иллариошкин СН. Возможности терапии дистонических синдромов с использованием препарата Акинетон // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 9. С. 41-46.
8. Левин ОС, Датиева ВК. Применение Акинетона (бипериден) у больных эфедриновой энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 8. С. 33-37.
9. Левин ОС, Шиндряева НН, Аникина МА. Лекарственный паркинсонизм // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 8. С. 76-81.
10. Лернер В. Бипериден (бипериден): обзор литературы // Психиатрия и психофармакотерапия. 2014. Т. 16. № 5. С. 36-43.
11. Магалиф АЮ. Принципы дифференцированного лечения экстрапирамидных побочных нарушений, вызываемых нейролептическими средствами: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1970. 359 с.
12. Малин ДИ. Побочные действия психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000.
13. Мончаковская МЮ, Иллариошкин СН. Применение препарата Акинетон (бипериден) в психоневрологической практике // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. Т. 13. № 4. С. 48-51.
14. Мосолов СН. Основы психофармакотерапии. М.: Медицина, 1996.
15. Папсуев ОО, Буковская ОВ, Никольская АС с соавт. Сравнительное исследование эффективности и переносимости корректоров нейролептической терапии биперидена и тригексифенидила в клинической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 4. С. 48-52.
16. Папсуев ОО. Бипериден (Акинетон) – корректор экстрапирамидных расстройств, эффективный в отношении сиалореи // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23. № 1. С. 55-58.
17. Фурсов ББ, Мовина ЛГ. Эффективность внутримышечного назначения биперидена при острой акатизии. Расширенный реферат статьи с комментариями // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. № 2. С. 52-55.
18. Хирсэ III, Эшби КР. Внутривенное введение биперидена для терапии акатизии: открытое пилотное исследование // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 1. С. 53-56.
19. Ayd FJ. Drug-induced extrapyramidal reactions: Their clinical manifestations and treatment with akineton. *Psychosomatics* 1960; 1: 2-8.
20. Baskak B, Atbasoglu EC, Ozguven HD et al. The effectiveness of intramuscular biperiden in acute akathisia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 289-94.
21. Beckmann H, Moises H. W. The cholinolytic biperiden in depression – An acute placebo controlled study. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1982;231(3):213-220.
22. Biperiden. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-.2017 Jul 20. Bookshelf ID: NBK548257
23. Bolden C, Cusack B, Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 576- 80.
24. Brocks DR. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: an overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *J Pharm Pharm Sci*.1999;2:39-46.
25. Caksen H, Odabaş D, Anlar O. Use of biperiden hydrochloride in a child with severe dyskinesia induced by phenytoin. *J Child Neurol*. 2003;18(7):494-6.
26. Hollmann M, Brode E, Greger G et al. Biperiden effects and plasma levels in volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;27(5):619-21.
27. Dahl SG, Hough E, Hals PA. Phenothiazine drugs and metabolites: molecular conformation and dopaminergic, alpha adrenergic and muscarinic cholinergic receptor binding. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 1263- 9.
28. Domino EF, Ni L. Biperiden enhances L-DOPA methyl ester and dopamine D(1) receptor agonist SKF-82958 but antagonizes D(2)/D(3) receptor agonist rotigotine antihemiparkinsonian actions. *Eur J Pharmacol* 2008; 599: 81- 5.
29. DrugBank Entry DB00810 for Biperiden. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00810>. Доступ проверен 27.08.2021.
30. DrugBank Entry DB00670 for Pirenzepine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00670>. Доступ проверен 27.08.2021.
31. Stock B, Spittler G. Der Metabolismus von Antiparkinson-Mitteln. *Drug Res*. 1979;29:610-615
32. Eckmann F, Immich H. Neuroleptics and Dyskinetic Reactions. *Nervenarzt* 1963; 34: 374-6.
33. Eltze M, Figala V. Affinity and selectivity of biperiden enantiomers for muscarinic receptor subtypes. *Eur J Pharmacol*. 1988;158(1-2):11-9.
34. Gieling E, Wehkamp W, Willigenburg R et al. Performance of conventional pigs and Göttingen miniature pigs in a spatial holeboard task: effects of the putative muscarinic cognition impairer Biperiden. *Behav Brain Funct*. 2013;9:4.
35. Grimaldi R, Perucca E, Ruberto G et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies following the intravenous and oral administration of the antiparkinsonian drug biperiden to normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;29:735-737.
36. Hirose S, Ashby CR. Intravenous biperiden in akathisia: an open pilot study. *Int J Psychiatry Med* 2000; 30: 185-94.
37. Ishizaki Y, Yokogawa K, Nakashima E et al. Influence of ammonium chloride on the tissue distribution of anticholinergic drugs in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1998; 50:761-6.
38. Jackisch R, Kruchen A, Saueremann W et al. The antiparkinsonian drugs budipine and biperiden are use-dependent (uncompetitive) NMDA receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1994; 264: 207- 11.
39. Kassa J, Fusek J. The influence of anticholinergic drug selection on the efficacy of antidotal treatment of soman-poisoned rats. *Toxicology*. 2000;154(1-3):67-73.
40. Kassa J. Importance of cholinolytic drug selection for the efficacy of HI-6 against soman in rats. *Toxicology*. 1997;116(1-3):147-152.
41. Kline NS, Mason BT, Winick L. Biperiden (Akineton): effective prophylactic and therapeutic anti-parkinsonian agent. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974; 16: 838-43.
42. Kornhuber J, Muehlbacher M, Stefan Trapp S et al. Identification of Novel Functional Inhibitors of Acid Sphingomyelinase. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23852. doi: 10.1371/journal.pone.0023852.
43. Konzalla L, Perez DR, Wenzel N et al. Biperiden and mepazine effectively inhibit MALT1 activity and tumor growth in pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 2020;146(6):1618-1630.

44. McDonough JH, Shih TM. A study of the N-methyl-D-aspartate antagonistic properties of anticholinergic drugs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1995; 51: 249–253.
45. Medina C, Kramer MD, Kurland AA. Biperiden in the treatment of phenothiazine-induced extrapyramidal reactions. *JAMA* 1962; 182: 1127–9.
46. Palombo P, Engi SA, Yokoyama TS et al. Effects of biperiden (cholinergic muscarinic m1/m4 receptor antagonist) on ethanol conditioned place preference in mice. *Neurosci Lett*. 2021;745:135551.
47. Pehl C, Wendl B, Kaess H et al. Effects of two anticholinergic drugs, trospium chloride and biperiden, on motility and evoked potentials of the oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 979– 84.
48. Povlsen UJ, Pakkenberg H. Effect of intravenous injection of biperiden and clonazepam in dystonia. *Mov Disord* 1990; 5: 27–31.
49. Ramos AC, Andersen ML, Oliveira MG et al. Biperiden (M(1) antagonist) impairs the expression of cocaine conditioned place preference but potentiates the expression of cocaine-induced behavioral sensitization. *Behav Brain Res* 2012; 231: 213– 6.
50. Ruiz P. *Comprehensive textbook of psychiatry*. – 2017. 4997 p. ISBN 978-1-4511-0047-1.
51. Sachdev PS. Neuroleptic-induced movement disorders: an overview. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28: 255–74.
52. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press. 4rd Ed. 2013. 628 p. ISBN 978-1-107-68646-5.
53. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. Cambridge university press, 2017. 890 p. ISBN 978-1-316-61813-4.
54. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Case studies. Volume 2*. Cambridge university press, 2015. 504 p. ISBN 978-1-107-60733-0.
55. Strang RR. Clinical evaluation of biperiden in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1967; 28: 191–3.
56. Svoboda J, Popelikova A, Stuchlik A. Drugs Interfering with Muscarinic Acetylcholine Receptors and Their Effects on Place Navigation. *Front Psychiatry*. 2017;8:215.
57. Van Putten T, Mutalipassi LR, Malkin MD. Phenothiazine-induced decompensation. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 102–5.
58. Wezenberg E, Verkes RJ, Sabbe BGC et al. Modulation of memory and visuospatial processes by biperiden and rivastigmine in elderly healthy subjects. *Psychopharmacology*. 2005;181(3):582–594.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Р.А. Беккер – исследователь, Университет им. Давида Бен-Гуриона, Израиль, Беэр-Шева; rbekker1@gmail.com

А.Ю. Быкова, Ю.В. Быков – к.м.н., ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, Ставрополь; yubukov@gmail.com

Патофизиологические механизмы двусторонней связи аффективных и тревожных нарушений с патологией печени и желчевыводящих путей

Р.А. Беккер¹, Ю.В. Быков², А.Ю. Быкова²

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

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

Резюме

Впервые связь между депрессивными и тревожными расстройствами и патологией печени либо желчных путей была постулирована еще Гиппократом, предположившим, что причиной «меланхолии» является сгущение желчи, изменение ее цвета и «отравление организма черной желчью». Современные исследования неожиданно подтвердили эту точку зрения Гиппократа, которая долгое время считалась мистической и ненаучной. Было показано, что аффективные и тревожные расстройства могут сопровождаться – и часто сопровождаются – повышением содержания в плазме крови таких химических веществ, как кортизол, катехоламины, воспалительные цитокины, продукты перекисного окисления липидов. В свою очередь, эти вещества, воздействуя на соответствующие рецепторы печеночных клеток, могут вызывать изменения химического состава, вязкости и литогенности желчи, и эти изменения действительно нередко наблюдаются при депрессиях. Было также показано, что вышеупомянутые изменения в обмене желчных кислот и билирубина и влияние повышенных концентраций некоторых желчных кислот и/или неконъюгированной формы билирубина в крови на функционирование ЦНС могут играть важную роль в механизмах патогенеза депрессий – формируя тем самым замкнутый порочный круг. Некоторое время назад была сформулирована, а затем и доказана экспериментально, гипотеза о возможности существования некоей оси двунаправленного взаимодействия «печень – головной мозг», или, в более поздней и расширенной версии этой же концепции, оси «печень – кишечник – кишечная микробиота – головной мозг». Согласно этой концепции, изменения в функционировании печени могут влиять на функционирование ЦНС многими разными путями и способами – как через влияние печени на нейроэндокринную и иммунную системы, так и через обратную связь по веточкам блуждающего нерва – от рецепторов в ткани печени к мозгу, и косвенно, через влияние печени на работу ЖКТ и на состав кишечной микробиоты. Аналогично и функционирование ЦНС может влиять на функцию печени многими разными способами – через нейроэндокринные, иммунные, сосудистые, прямые нервные (нейрогенные, по веточкам блуждающего нерва) и косвенные (через кишечную микробиоту) взаимодействия. С другой же стороны, известно, что хронические болезни печени (ХБП), заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, такие, например, как желчнокаменная болезнь, гепатиты В и С, цирроз печени, рак печени, болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация), в большом проценте случаев коморбидны с депрессивными и тревожными расстройствами. Верно и обратное – сами по себе аффективные и тревожные расстройства предрасполагают к развитию различных ХБП, в частности из-за склонности таких больных к злоупотреблению алкоголем и психоактивными веществами (ПАВ), неправильного питания, из-за их нередко рискованного сексуального поведения, из-за вынужденного приема потенциально гепатотоксичных психотропных лекарств, а также из-за частой коморбидности депрессивных и тревожных расстройств с диабетом 2-го типа и ожирением. Детальному рассмотрению всех этих вопросов и посвящен настоящий обзор.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, тревожные расстройства, ось мозг-печень, хронические болезни печени, история медицины, Гиппократ, желчные кислоты, билирубин, черная желчь.

Для цитирования: Р.А. Беккер, Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова. Патофизиологические механизмы двусторонней связи аффективных и тревожных нарушений с патологией печени и желчевыводящих путей. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 5: 31–40.

On the pathophysiological mechanisms of bidirectional connection between affective and anxiety disorders and hepatic or biliary pathology

R. A. Bekker¹, Yu. V. Bykov², A. Yu. Bykova²

¹ David Ben-Gurion University in the Negev. 8410501, Israel, Beer-Sheva;

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

Abstract

Hippocrates II was the first to postulate the relationship between depressive and anxiety disorders and hepatic or biliary tract pathology. He suggested that the aetiology of so-called «melancholy» lies in the thickening and darkening of the bile, and subsequent «poisoning the body with this black bile». This Hippocratic view was later abandoned, because it was considered mystical and unscientific. But, unexpectedly, modern studies showed that Hippocrates was not so mystical in his views, and perhaps his view had some rationale. In fact, depression can cause high blood levels of cortisol, catecholamines and proinflammatory cytokines. Those chemicals, through their actions at the relevant cell receptors of hepatic cells, can trigger changes in the chemical composition, viscosity and lithogenicity of the bile. Those changes, in turn, via changes in the gut metabolism of bile acids and the composition of gut microbiome, as well as via direct actions of bile acids and unconjugated bilirubin on some receptors in the brain (e. g. FXR receptors), can themselves play an important role in the further pathogenesis of depressive disorders – thereby forming a pathogenic vicious cycle. Some time ago it was postulated, and then proved experimentally, that there should exist a specialized bidirectional «liver – brain» axis, or, in a later widening of this concept, «liver – gut – gut microbiome – brain» axis. Thus, liver functioning can in many ways (for example, via bidirectional neuroendocrine, immune and direct neural communications, as well as via alterations in gut functioning and gut microbiome composition) alter brain functioning and vice versa. From the other hand, it is well known that chronic liver and biliary diseases, like, for example, cholelithiasis, hepatitis B and C, liver cirrhosis, liver cancer, Wilson's disease, are very often comorbid with depressive and anxiety disorders. The reverse is also true: affective and anxiety disorders themselves predispose patients to the development of liver diseases, in particular, because of the tendency of such patients to abuse alcohol and psychoactive substances, their tendency to malnutrition, or because of their proneness to the risky sexual behavior and high occurrence of sexually transmitted diseases in this population, or because of their need to take potentially hepatotoxic psychotropic drugs, and also because of frequent comorbidity of depressive and anxiety disorders with type 2 diabetes and obesity. Our review is devoted to thoroughly discussing all these issues.

Keywords: depressive disorders, anxiety disorders, chronic liver diseases, liver – brain axis, history of medicine, Hippocrates, bile acids, black bile

For citation: R.A. Bekker, Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova. On the pathophysiological mechanisms of bidirectional connection between affective and anxiety disorders and hepatic or biliary pathology. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 5: 31–40.

Введение (Краткий исторический обзор)

Как известно, исторически первое – и не потерявшее актуальности до сих пор – подробное описание того психического расстройства, которое мы сегодня знаем как тяжелый большой депрессивный эпизод (БДЭ) классического «эндогенного», или «меланхолического», типа, было впервые дано знаменитым древнегреческим врачом Гиппократом, жившим и практиковавшим на острове Кос в период между 460-м и 370-м годами до нашей эры [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

Одной из величайших заслуг Гиппократа перед медициной – и причиной того, что именно его сегодня считают «праотцом» всей современной научной медицины – является то, что Гиппократ, несмотря на то, что сам был по происхождению потомственным асклеиадом (то есть жрецом древнегреческого бога медицины Асклепия), решительно отверг популярные в его время мистические теории о природе болезней человека, согласно которым все человеческие болезни и недуги вызываются либо гневом или немилостью богов, либо «вселением злых духов» в тело больного [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

Вместо этого Гиппократ, ориентируясь на набиравшую популярность в его времена философскую теорию устройства мироздания Платона и Аристотеля, согласно которой все предметы, существующие в нашем мире, состоят из некоей комбинации четырех «базовых стихий» – огня, воды, земли и воздуха, а все явления, в нашем мире происходящие, происходят из-за изменения баланса этих четырех основных стихий – предложил аналогичную теорию устройства организма человека и животных, согласно которой организмы человека и животных, все их органы и ткани, состоят из некоей комбинации четырех «основных жидкостей», или хуморов, – а именно из крови, слизи («флегмы»), «желтой желчи» и «черной желчи» [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

Согласно этой теории Гиппократа, все болезни и расстройства, которые только могут возникнуть в организме человека или животного, – как телесные, так и душевные – возникают именно вследствие нарушения нормального баланса, или гармонии, между этими четырьмя основными хуморами, вследствие патологического преобладания или, наоборот, патологического недостатка какого-то из этих хуморов в каком-то месте организма человека или животного [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

В рамках этой теории Гиппократ давал объяснение и впервые описанному им состоянию БДЭ. А именно, он приписывал развитие БДЭ избыточному образованию или избыточному содержанию «черной желчи» в организме, ее «разлитию по организму» и, как следствие, «отравлению организма этой черной желчью». Даже само название «меланхолия», которое предложил Гиппократ для этой болезни, происходит от сочетания двух древнегреческих корней – «мелас» («черный») и «холе» («желчь»). Это название отражает вышеописанный взгляд Гиппократа на этиологию и патогенез БДЭ [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

В дальнейшем многие из медиков Древнего мира и Средних веков – как непосредственные ученики самого Гиппократа, так и более поздние специалисты, изучавшие его труды и во многом опиравшиеся на них и на высказанные в них идеи и концепции, включая таких великих ученых, как Гален из Пергама, Ибн Сина (Авиценна) – обычно следовали этой мистической, метафизической трактовке Гиппократом как устройства человеческого тела, так и причин его болезней и недугов, и в частности – его трак-

товке конкретно для этиопатогенеза БДЭ [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

Позднее, по мере накопления наших знаний об устройстве человеческого тела и о причинах и механизмах развития болезней, теория о «четырёх основных хуморах» и об их дисбалансе как о единой и единственно возможной первопричине для всех болезней, предложенная Гиппократом, оказалась постепенно дискредитирована и забыта. В том числе это касалось и представления об «отравлении организма черной желчью» как первопричине развития депрессивных состояний. И произошла эта дискредитация и постепенное забвение данной теории еще в Средние века [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

Однако внимательное современное прочтение трудов Гиппократа показывает, что «праотец современной научной медицины», выдвигая свою гипотезу об «отравлении организма черной желчью» как о первопричине депрессий, на самом деле имел в виду вовсе не только этот мистический, метафизический, переносный смысл понятия «черной желчи», вовсе не только физически несуществующую, как он сам прекрасно понимал, «черную желчь» как один из четырех «основных хуморов», но также и буквальную связь депрессивных состояний с изменениями цвета и вязкости желчи. Дело в том, что Гиппократ был очень наблюдательным врачом, и многие его наблюдения значительно опередили свое время [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

Поскольку в его родном городе Кос городские власти запрещали, под страхом смертной казни, проводить вскрытия трупов (это считалось во многих древнегреческих полисах, не только в Косе, надругательством над трупом и оскорблением памяти покойного), то в некоторый период своей жизни Гиппократ решил, с целью изучения анатомии человека, посетить Александрию, в которой такого запрета не было по историческим причинам. Традиция вскрытия трупов покойников в научных целях в Александрии восходила еще ко временам Древнего Египта, с его традицией мумификации покойников [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

Ознакомившись с результатами вскрытий медиками Александрийской школы трупов людей, умерших от разных болезней, Гиппократ, будучи, как уже было ранее нами сказано, очень наблюдательным врачом, подметил, что у пациентов с «меланхолией», умерших вследствие успешной суицидальной попытки или вследствие длительного отказа от еды, пузырная желчь, действительно, часто оказывалась необычно густой, по сравнению с пациентами, умершими от многих других причин, и часто имела необычно насыщенный темно-оливковый цвет. У этих пациентов при постморальном анатомическом исследовании также нередко обнаруживались камни в желчном пузыре или в желчных протоках [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

Вернувшись из Александрии в Кос, Гиппократ в одном из своих трактатов сделал небольшую пометку о том, что «черную желчь» в контексте введенного им понятия о «меланхолии» следует понимать не только как один из четырех «основных хуморов», из которых, якобы, состоят все органы и ткани человеческого тела, но также и в буквальном смысле – как буквальное сгущение и изменение (потемнение) цвета желчи в желчном пузыре этих больных. Это его замечание долгое время оставалось без должного внимания позднейших его последователей [Sneader W, 2005; Bielefeldt K, 2014].

Современное представление о хронических болезнях печени (ХБП) включает в себя широкий спектр различных

заболеваний печени, желчного пузыря и/или желчных путей с хроническим течением, таких как стеатоз печени (алкогольного или неалкогольного генеза), хронические вирусные гепатиты В и С, цирроз печени, рак печени, хронический холецистит, хронический холангит, желчнокаменная болезнь, а также множество других, менее распространенных, патологий печени, желчного пузыря и/или желчных путей [Lee K et al, 2013].

Рассмотрению сложной двусторонней патофизиологической связи аффективных и тревожных расстройств с различными ХБП, частоты встречаемости подобных коморбидностей в реальной клинической практике мы и посвящаем настоящий обзор.

Актуальность проблемы коморбидности аффективных и тревожных расстройств с патологией печени, желчного пузыря и желчных путей

Имеющиеся на сегодняшний день статистические данные убедительно показывают, что в субпопуляциях пациентов с различными хроническими соматическими заболеваниями частота встречаемости коморбидных аффективных и тревожных расстройств значительно выше, чем в общей популяции, то есть среди населения в целом. Симптомы депрессии и тревоги, а также нарушения сна и когнитивные нарушения, являясь одними из наиболее часто встречающихся коморбидных психиатрических симптомов при широком спектре самых разнообразных соматических заболеваний. Не являются исключением из этого общего правила и различные ХБП [Häuser W et al, 2004; Härter M et al, 2007].

Особенно важно то, что соматические пациенты, страдающие коморбидными аффективными и/или тревожными расстройствами, вне зависимости от конкретного вида их соматической патологии, в разных исследованиях систематически показывают гораздо худшие результаты в отношении долгосрочного сохранения и поддержания здоровья (как соматического, так и психического), в отношении долгосрочного сохранения комплаентности (приверженности к лечению) их соматического и/или коморбидного психического заболевания, имеют в среднем худшие результаты и худший ответ на лечение как соматической, так и коморбидной психической патологии, гораздо худшую субъективную оценку качества жизни, а также более высокие показатели полной или частичной инвалидизации (полной или частичной утраты трудоспособности) и более высокие показатели смертности [Baumeister H et al, 2011; Diez-Quevedo C et al, 2013].

С другой же стороны, на сегодняшний день именно депрессивные расстройства являются одной из основных причин для временной или постоянной утраты трудоспособности у взрослых во всем мире. Экстраполяция статистических данных, известных к 2013-му году, показывала, что к 2020-му году, при сохранении текущей на тот момент скорости роста распространенности депрессий в популяции, именно депрессивные расстройства станут второй по частоте причиной для временной или постоянной утраты трудоспособности во всех возрастных группах населения в мире. Этот прогноз, как известно, сбился [Lee K et al, 2013; Ruiz P, 2017].

В связи с высокой и постоянно растущей распространенностью депрессивных и тревожных расстройств в популяции, высоким уровнем инвалидизации при них, высоким уровнем их коморбидной отягощенности (например, отягощенности злоупотреблением алкоголем и/или психоактивными веществами – ПАВ, ожирением, сахар-

ным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и др.), высоким уровнем преждевременной смертности (как от суицидов, так и от других причин) при них, а также в связи с большой нагрузкой на медицинскую систему и на систему социальной помощи населению, которую создают пациенты с депрессивными и тревожными расстройствами, – эти две группы психических расстройств все в большей мере осознаются и специалистами-медиками, и организаторами здравоохранения (администраторами), и политиками, и широкой общественностью – как одна из острейших глобальных проблем общественного здравоохранения во всем мире [Lee K et al, 2013; Ruiz P, 2017].

В последние десятилетия коморбидные депрессивные и/или тревожные расстройства были признаны важным независимым фактором риска для получения неудовлетворительных результатов при лечении самых разных хронических соматических заболеваний, в особенности – аутоиммунных или связанных с воспалением, а также онкологических (в том числе и некоторых ХБП подобного рода – например, хронического аутоиммунного гепатита, хронических вирусных гепатитов В и/или С, рака печени и т. п.) [Valtysdottir ST et al, 2000; Carta MG et al, 2002; Zyrianova Y et al, 2006; Penninx BW et al, 2013; Lewinson RT et al, 2017].

Верно и обратное: целый ряд коморбидных хронических соматических заболеваний, в особенности – коморбидные хронические воспалительные или аутоиммунные заболевания, коморбидная онкологическая патология – признаны важным независимым фактором риска для получения неудовлетворительных результатов лечения депрессивных и/или тревожных расстройств, и даже для развития терапевтически резистентных депрессий (ТРД) и/или терапевтически резистентных тревожных расстройств (ТРТР) [Быков ЮВ с соавт, 2013].

Результаты многочисленных исследований показывают, что различные ХБП статистически достоверно коррелируют с развитием при них целого ряда коморбидных психических расстройств, в особенности – аффективных и тревожных расстройств, нарушений сна, когнитивных нарушений, личностных расстройств и даже психозов [Aghanwa HS, Ndububa D, 2002; Häuser W et al, 2004; Orrù GM, Pariente CM, 2005; Bianchi G et al, 2005; Miotto EC et al, 2010].

Между тем развитие коморбидных психических расстройств, в том числе – аффективных и тревожных расстройств, – оказывает сильное отрицательное влияние как на общее качество жизни пациентов с различными ХБП, так и на результаты лечения ХБП, и на показатели общей смертности, и на продолжительность жизни этих пациентов [D’Mello C et al, 2014; Rogal SS et al, 2015; Barboza KC et al, 2016].

Развитие ХБП тесно коррелирует с развитием коморбидной депрессии и/или тревожности, нарушений сна, когнитивных нарушений. Так, показано, что клинически значимые симптомы депрессии и/или тревожности наблюдаются у примерно 30% пациентов с циррозом печени или с хроническим гепатитом любого генеза (то есть у каждого третьего пациента с этими вариантами ХБП) [Patten et al, 2008; Kahl KG et al, 2018].

По данным разных авторов, распространенность клинически значимых симптомов депрессии и/или тревожности в общей выборке пациентов с различными ХБП варьирует от 20% до 70% [Rocca P et al, 2003; Martins PD et al, 2006; Di Martini A et al, 2011].

С другой же стороны, почти у 30% пациентов с аффективными и/или тревожными расстройствами (то есть почти у каждого третьего пациента с этими психическими

расстройствами) выявляется та или иная степень алкогольной зависимости (АЗ). Это, несомненно, способствует развитию в данной субпопуляции различных ХБП алкогольного генеза, таких как алкогольная жировая печень, хронический алкогольный гепатит, алкогольный цирроз печени [Kahl KG et al, 2018].

Формирование современных научных представлений о существовании двунаправленной оси «печень – головной мозг»

Как хорошо известно сегодня, печень является одним из самых многофункциональных органов человеческого организма. Она выполняет более чем 500 различных физиологических функций, работая при этом в тесном и взаимно синхронизированном на многих различных уровнях союзе, или «оркестре», с разными другими органами нашего организма, такими как почки, селезенка, ЖКТ, костный мозг и другие [Amerman E, 2018].

Среди выполняемых печенью многообразных физиологических функций можно отметить, в частности, такие [Amerman E, 2018]:

- 1) Участие в регуляции метаболизма белков и индивидуальных аминокислот, жиров и жирных кислот, углеводов, нуклеотидов, холестерина, фосфолипидов, а также в обезвреживании аммиака (в его преобразовании в мочевины);
- 2) Биосинтез и экскреция в тонкий кишечник желчи, принимающей участие в регуляции процессов пищеварения;
- 3) Биосинтез целого ряда важнейших белков, таких как альбумин, α - и β -глобулины, аполипопротеины, ферритин, трансферрин, церулоплазмин и другие специализированные транспортные белки плазмы крови, С-реактивный белок (важный маркер воспаления), опсонины и другие иммунологически важные белки, белки свертывающей и противосвертывающей систем крови и др.;
- 4) Участие в обезвреживании и удалении из организма различных ксенобиотиков (бактериальных и грибковых токсинов, растительных алкалоидов и гликозидов, лекарственных препаратов и др.);
- 5) Участие в биотрансформации до неактивных форм целого ряда гормонов (стероидных, тиреоидных и др.), нейромедиаторов, цитокинов и других эндогенных биологически активных веществ, а также в биосинтезе некоторых нейростероидов или активных форм гормонов (например, в превращении прогестерона или прегненолона в аллопрегнанолон, тестостерона в 5- α -дигидротестостерон или в 17- β -эстрадиол, тироксина в трийодтиронин);
- 6) Собственная гормональная функция печени: биосинтез гепсидина (гормон, регулирующий обмен железа), эритропоэтина (синтезируется в первую очередь в почках, но также и в печени, и в головном мозге; регулирует эритропоэз и стимулирует нейрогенез в ЦНС), тромбопоэтина (гормон, регулирующий тромбопоэз и мегакариоцитопоэз в костном мозге и угнетающий нейрогенез в ЦНС), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1, ранее назывался соматомедином; опосредует эффекты соматотропного гормона гипофиза на все остальные органы и ткани), фибробластического фактора роста-21 (ФФР-21; влияет на чувствительность периферических тканей к инсулину, на обмен белков, жиров и углеводов, на уровень окислительного стресса и др.), ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и т. д.;

- 7) Участие печени в регуляции уровня окислительного стресса (биосинтез каталазы плазмы крови, которая обезвреживает перекись водорода до кислорода и воды);
- 8) Участие печени в регуляции иммунитета (фагоцитарная функция купферовских клеток печени, клеток ее ретикулоэндотелиальной системы и резидентных макрофагов, участие печени в образовании лимфы);
- 9) Создание и поддержание запасов ряда витаминов (например, витаминов А, D, E, K, B12) и ряда микроэлементов (железо, цинк, кобальт, медь, молибден и др.), участие в метаболизме витаминов.

Здесь мы перечислили лишь малую часть от всего того огромного массива физиологических функций (более 500!), которые выполняет в нашем организме печень. Отсюда легко увидеть, сколь многообразны возможности печени по оказанию влияния на состояние и функционирование ЦНС – например, через обратную связь, даваемую рецепторами в ткани печени по веточкам блуждающего нерва и симпатических нервов, или через влияние печени на иммунологические и нейроэндокринные механизмы, или через влияние желчных кислот на состав микрофлоры кишечника, а также на моторику и секрецию ЖКТ [Amerman E, 2018].

Верно, однако, и обратное: состояние ЦНС также оказывает сильное влияние на состояние и функционирование печени, и тоже через целый ряд механизмов: через прямые нервные влияния от веточек блуждающего нерва и симпатических нервов, через изменения в нейроэндокринном и иммунном статусе, в составе микрофлоры кишечника и в бактериальном метаболизме билирубина и желчных кислот и др. [Amerman E, 2018].

Постепенное осознание современными учеными всех этих фактов привело к формулировке ими гипотезы о существовании двунаправленной оси «печень – головной мозг», или, в более поздней и более расширенной трактовке этой же гипотезы, о существовании многосторонней оси «печень – кишечник – кишечная микробиота – головной мозг» [Amerman E, 2018].

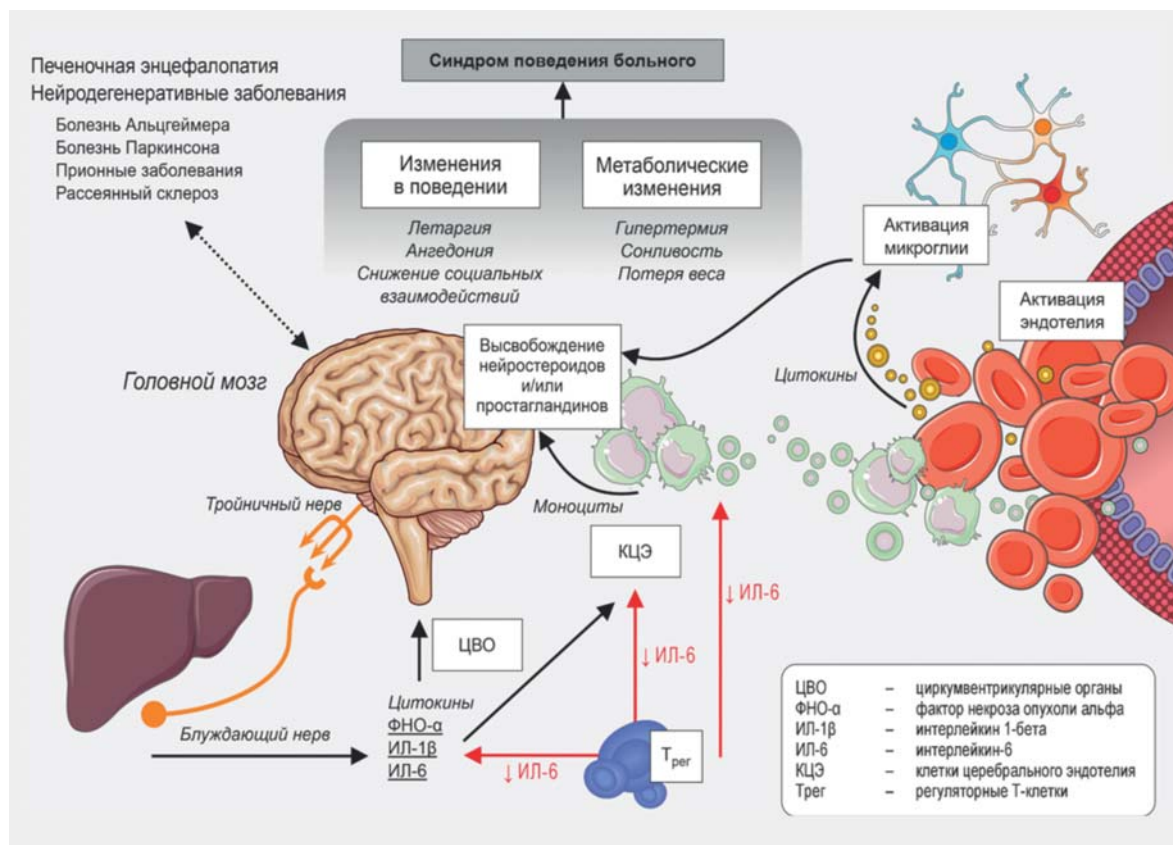
Позднее эта гипотеза получила многочисленные экспериментальные подтверждения. В частности, индукция у экспериментальных животных тех или иных повреждений печени (например, с помощью перевязки общего желчного протока, или с помощью их отравления четыреххлористым углеродом) закономерно вызывала у них многочисленные вторичные нарушения функционирования ЦНС, такие как депрессивные и тревожные проявления, нарушения сна и когнитивных функций [Amerman E, 2018].

Оказалось верным и обратное – экспериментальное вызывание стрессового, тревожного или депрессивного состояния у животного или, например, принудительная длительная депривация сна – закономерно приводили к неблагоприятным изменениям в химическом составе желчи, в моторике желчного пузыря и желчевыводящих путей и в ряде других функций печени, а также в бактериальном биоценозе кишечника [Amerman E, 2018].

Возможные механизмы патогенеза коморбидных психических расстройств у пациентов с хроническими болезнями печени и коморбидных патологий печени у пациентов с психическими расстройствами

Нервный путь: В печени находятся многочисленные рецепторные окончания афферентных волокон как блуждающего нерва, так и симпатических нервов. На них могут

Рис. 1. Возможные пути двусторонней передачи сигналов между мозгом и печенью (по Garcia-Martinez R, Cordoba J, 2012)



воздействовать различные локально синтезируемые сигнальные молекулы, например, простагландины, нейростероиды, оксид азота (II) (NO), эндогенный угарный газ (CO), или такие воспалительные цитокины, выделяемые иммунокомпетентными клетками в ткани печени, как фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α), интерлейкин 1-бета (ИЛ-1β), интерлейкин-6 (ИЛ-6). Активированные этими медиаторами афферентные волокна блуждающего нерва и симпатических нервов, в свою очередь, передают сигналы по своим проекциям в различные области мозга, в частности в ядро одиночного пути.

Гуморальный путь: Простагландины, нейростероиды, цитокины, желчные кислоты, билирубин и другие биологически активные вещества, выделяемые клетками ткани печени, всасываются и попадают в системный кровоток, а затем с током крови приносятся в сосуды головного мозга. В головном мозгу они либо свободно диффундируют в его паренхиму в тех областях, где проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) изначально повышена в нормальных физиологических условиях (например, в области циркумвентрикулярных органов – ЦВЗО), или там, где она уже исходно патологически повышена вследствие повреждения ГЭБ, связанного с нейровоспалением, либо активируют локальное выделение воспалительных цитокинов, простагландинов, эндогенного угарного газа и оксида азота (II) клетками церебрального эндотелия (КЦЭ), вызывают тем самым локальное нейрососудистое воспаление и локальное нарушение целостности ГЭБ, а затем проникают в паренхиму мозга и передают гуморальный сигнал.

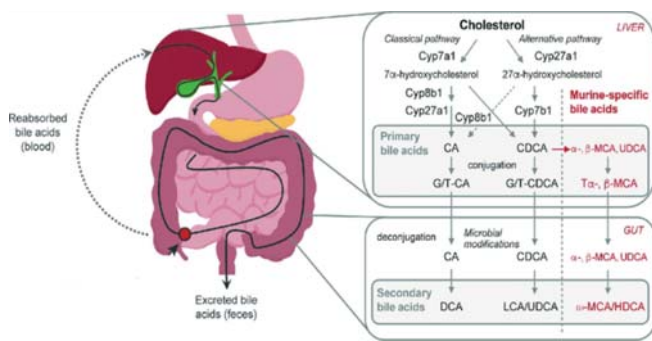
Клеточный путь: Вследствие нарушения целостности ГЭБ и воспалительной активации церебральной микроглии в ткань головного мозга могут также мигрировать моноциты крови, становясь при этом резидентными макрофагами ЦНС.

Все эти механизмы в совокупности закономерно приводят к высвобождению активированными глиальными клетками ЦНС таких медиаторов иммунных реакций и окислительного стресса, как разнообразные воспалительные цитокины, нейростероиды, простагландины, глутамат, оксид азота (II) и эндогенный угарный газ. Эти вещества, в свою очередь, передают сигнал в нейрональные клетки, что вызывает разнообразные вторичные психические и поведенческие изменения, которые обычно укладываются в так называемый «синдром болезненного поведения» (sick behavior syndrome), характеризующийся апатией, анергией, повышенной сонливостью вплоть до летаргии, анорексией, депрессией, тревожностью, когнитивными нарушениями, нарушениями фазовой структуры сна и др.

Кроме того, связанные с поражением печени воспалительные сдвиги в цитокиновом, нейростероидном и эйкозаноидном профилях периферической крови и ЦНС, усиление окислительного стресса, интоксикация промежуточными продуктами обмена веществ из-за снижения обезвреживающей функции печени могут также провоцировать повторяющиеся эпизоды печеночной энцефалопатии и/или могут ускорять развитие разнообразных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, прионные заболевания (болезнь Крейтцфельда-Якоба и др.) [Garcia-Martinez R, Cordoba J, 2012].

Точные патогенетические механизмы, за счет которых у пациентов с различными первичными ХБП с повышенной частотой развивается коморбидные (вторичные) аффективные и тревожные расстройства, и наоборот – у пациентов с первичными аффективными и тревожными расстройствами с повышенной частотой отмечается вторичное развитие некоторых ХБП (например, таких как желч-

Рис. 2. Упрощенная общая схема биосинтеза желчных кислот в печени, их вторичного бактериального метаболизма в кишечнике и их энтерогепатической рециркуляции (по Salic K et al, 2019).



нокаменная болезнь) – на сегодняшний день окончательно не выяснены [D’Mello C, Swain MG et al, 2014].

Вместе с тем, накопленные к настоящему времени клинические и экспериментальные данные уже позволили выдвинуть несколько гипотез на этот счет. Согласно одной из них, развитие коморбидных (вторичных) аффективных и тревожных расстройств при ХБП может наблюдаться вследствие нарушения обезвреживающей (детоксикационной) функции печени, которое приводит к накоплению в крови разнообразных эндогенных и экзогенных токсинов, многие из которых обладают нейротоксическим или нейropaтогенным действием [Hilsabeck RC et al, 2002].

Среди тех эндогенных токсинов, которые предположительно могут оказывать неблагоприятное влияние на функционирование ЦНС у пациентов с различными ХБП, – называют, в частности, избыток в плазме крови свободных (то есть не входящих в состав белков) аминокислот (гипераминоацидемия), избыток в плазме крови аммиака (гипераммониемия), избыток в ней ряда других промежуточных продуктов аминокислотного и белкового обмена, которые в норме обезвреживаются печенью, а также продуктов их бактериального катаболизма в кишечнике (фенола, индола, скатола, триметиламина и прочих аминов и др.), избыток в плазме крови промежуточных продуктов обмена жирных кислот – так называемых кетонных тел (ацетона, β-оксимасляной кислоты, ацетоуксусной кислоты), называемый гиперкетонемией, и др. [Hilsabeck RC et al, 2002].

Сюда же, к гипотезе о хронической интоксикации ЦНС при ХБП как о возможной причине частого развития при них вторичных аффективных и тревожных расстройств, относится и предположение о роли в их патогенезе избыточного содержания в плазме крови пациентов со многими вариантами ХБП неконъюгированных или моно-конъюгированных, и поэтому плохо растворимых в воде, зато высоко липофильных (следовательно, хорошо проникающих в ЦНС) форм билирубина (неконъюгированная гипербилирубинемия), а также предположение о роли в патогенезе вторичных нарушений функции ЦНС при ХБП избыточного содержания в плазме крови пациентов со многими формами ХБП свободных желчных кислот, особенно их неконъюгированных и не-гидроксилированных (то есть опять-таки плохо растворимых в воде, зато хорошо растворимых в жирах) форм – неконъюгированная гиперхолацидемия [Hilsabeck RC et al, 2002].

На роли избыточного содержания в крови неконъюгированных форм свободных желчных кислот (неконъюгированной гиперхолацидемии) в патогенезе вторичных нарушений функции ЦНС при первичных ХБП, а также на роли нарушений обмена желчных кислот, нарушений хи-

мического состава и литогенности желчи в патогенезе вторичных нарушений функции печени и желчного пузыря при первичных аффективных и тревожных расстройствах мы хотели бы здесь остановиться поподробнее [Hilsabeck RC et al, 2002].

Сравнительно недавно было обнаружено, что синтезируемые печенью из холестерина желчные кислоты являются не только компонентами желчи, важными для осуществления процессов пищеварения в тонком кишечнике (а точнее, для нормальной работы процесса омыления и эмульсификации жиров), как считалось ранее, но и полноценными стероидными гормонами, которые способны оказывать многообразные плейотропные эффекты на функционирование самых разных органов и тканей (в том числе и на функционирование ЦНС), через соответствующие тканевые рецепторы [Amerman E, 2018].

Напомним для начала общую схему биосинтеза желчных кислот в печени, их вторичного бактериального метаболизма в кишечнике и их энтерогепатической рециркуляции.

Сегодня мы знаем, что Гиппократ был прав в упомянутом нами выше наблюдении относительно сгущения и потемнения пузырной желчи и частого образования желчных камней у пациентов с меланхолией, умерших от суицида. Дело в том, что нередко наблюдаемые при депрессивных и тревожных расстройствах гиперкортизолемиа и гиперкатехоламинемия, а также повышение уровня воспалительных цитокинов, влияя на соответствующие рецепторы печеночных клеток, могут изменять химический состав желчи, способствовать ее сгущению, повышению вязкости, меняют соотношение разных желчных кислот в составе желчи. Все это действительно может способствовать повышению вероятности образования желчных камней при депрессивных и тревожных расстройствах [Reddy IA et al, 2018].

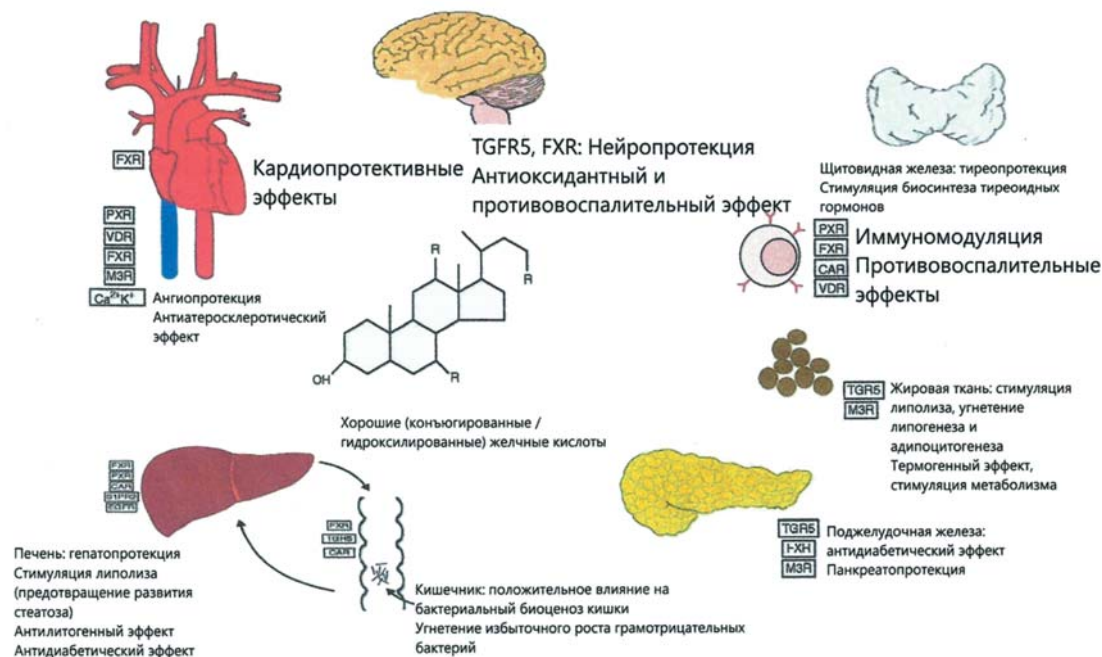
С другой же стороны, показано, что эти изменения в химическом составе желчи, свойственные депрессивным и тревожным расстройствам, могут, в свою очередь, приводить к повышенному всасыванию желчных кислот в кровь, и к изменению спектра и соотношений представленных в крови желчных кислот. Показано также, что неконъюгированные желчные кислоты, связываясь с соответствующими рецепторами в мозгу (в частности, с так называемыми фарнезоидными FXR-рецепторами), сами способны вызывать или усугублять депрессию, тревожность, нарушения сна, когнитивные нарушения [Reddy IA et al, 2018].

У экспериментальных животных перевязка желчных протоков или введение в кровь больших количеств некоторых желчных кислот может вызывать проявления депрессии и/или тревоги, нарушения сна и когнитивных функций. Отмечена также способность некоторых желчных кислот вызывать в эксперименте ангедонию, в частности, уменьшение гедонистического ответа на кокаин, амфетамин и другие стимуляторы, а также изменения в эндокринном и иммунном статусе [Reddy IA et al, 2018].

Таким образом, может сформироваться патологический замкнутый круг, в котором депрессия и функциональные нарушения в работе печени, в частности в паттернах секреции ею желчных кислот и в кинетике желчного пузыря, оказываются взаимосвязанными и взаимоусугубляющими [Reddy IA et al, 2018].

Не менее важно и то, что желчные кислоты играют важную роль в поддержании нормального бактериального баланса кишечника. Между тем, как мы уже знаем, депрессивные и тревожные расстройства тесно связаны с нару-

Рис. 3. Положительные плейотропные эффекты хорошо растворимых в воде (конъюгированных или гидроксигированных) форм желчных кислот (по Vitek L, Haluzik M, 2016)



шением бактериального баланса кишечника, с дисбактериозом его. Этот дисбактериоз приводит к нарушениям в образовании «вторичных» желчных кислот (продуктов бактериального метаболизма первичных желчных кислот, предоставляемых желчью хозяина). С другой же стороны, нарушения в составе желчи, в соотношениях первичных желчных кислот, сами по себе способствуют развитию дисбактериоза кишечника, гибели некоторых видов полезных сапрофитных бактерий [Groen RN et al, 2018].

Согласно одной из современных гипотез об этиологии и патогенезе депрессий, большая представленность фарнезоидных FXR рецепторов, реагирующих на желчные кислоты, именно в таких ключевых для развития эмоциональных нарушений зонах мозга, как гиппокамп, лимбическая система, таламус и гипоталамус – вовсе не является случайной. А сильное угнетающее действие повышенных концентраций неконъюгированных желчных кислот на секрецию BDNF и на нейрогенез – может играть важную роль в механизмах патогенеза депрессий (хотя, безусловно, весь сложный их патогенез не может быть сведен только к одному лишь этому механизму) [Chen WG et al, 2018].

Из всего вышесказанного видно, что с современных позиций Гиппократ был вовсе не так уж неправ, постулируя тесную связь депрессивных расстройств с патологией печени и желчных путей, со «сгущением желчи», с изменением ее состава и цвета, и с интоксикацией организма этой «черной желчью», и что, когда данная теория Гиппократа позднее была отвергнута как мистическая и несостоятельная – с водой отчасти выплеснули и ребенка [Chen WG et al, 2018].

Могут играть роль в патогенезе вторичных аффективных и тревожных расстройств при первичных ХБП также наблюдаемые при тяжелых формах некоторых ХБП нарушения гликоген-запасующей функции печени, приводящие к развитию гипогликемии, нарушения водно-электролитного обмена (отеки, асцит, гипонатриемия, гипокальциемия, гипокальциемия, гипомagnesемия и др.), а также нарушения различных аспектов биосинтетической функции печени – например, нарушение биосинтеза в печени холестерина и (фосфо-)липидов (гипохолестеринемия,

гиполипидемия), нарушение белково-синтетической функции печени (гипопротеинемия, гипоальбуминемия и др.), нарушение образования в печени проактивной формы витамина D3 (25-гидроксиколекальциферола), активных форм фолатов, эритропоэтина, ИФР-1, нейростероидов и др. [Hilsabeck RC et al, 2002].

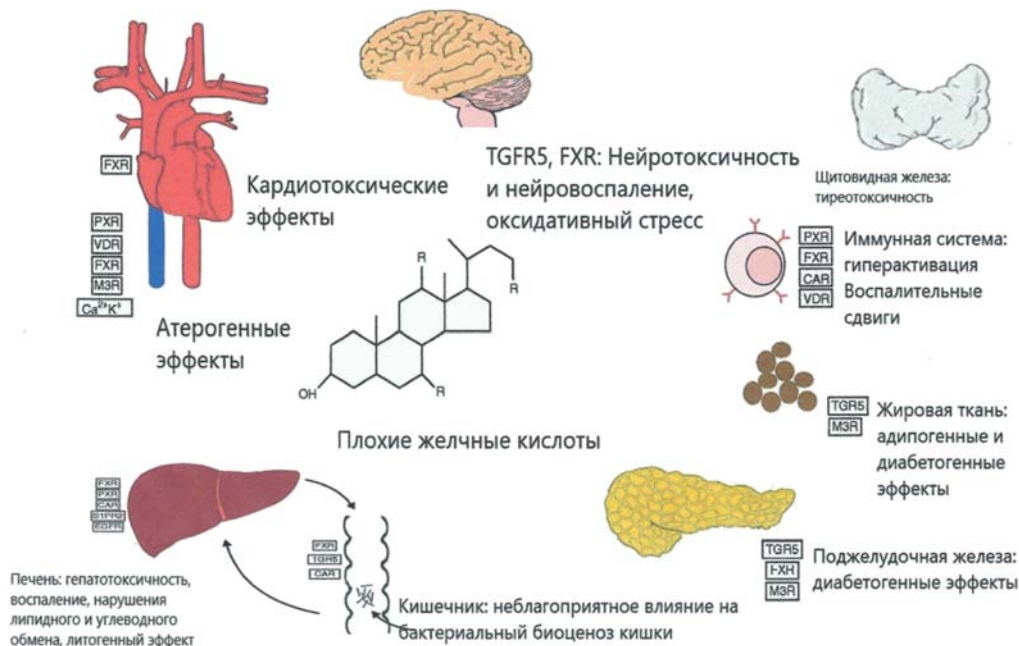
В самом деле, давно уже было показано, что гипохолестеринемия, гиполипидемия, гипогликемия или гипопротеинемия, гипоальбуминемия, дефицит витамина D3 или фолатов, нарушения в обмене нейростероидов, водно-электролитные нарушения, вне зависимости от их генеза (то есть вовсе не только в контексте ХБП), тесно коррелируют с развитием депрессивных и тревожных расстройств [Huang SY et al, 2005; Mössner R et al, 2007; Katon WJ et al, 2013; Dogan-Sander E et al, 2021].

Иммунологические механизмы, в частности такие, как массивное выделение провоспалительных цитокинов из поврежденных клеток печени, или резкое снижение иммунитета у пациентов с терминальными стадиями ХБП, или повышение секреции клетками печени гепсидина, связывающего железа, и тромбозина, в ответ на стимуляцию их воспалительными цитокинами и кортизолом (что приводит к развитию тканевого дефицита железа и «анемии хронических заболеваний»), а также к угнетению тромбопоэтином нейрогенеза в гиппокампе и лимбике) также могут играть роль в патогенезе депрессивных и тревожных расстройств при ХБП [Connor T], Leonard BE, 1998].

Интересно отметить, что до 50% пациентов с потенциально цирротическими формами ХБП проявляют признаки депрессии и/или тревоги, когнитивных нарушений и нарушений сна задолго до развития цирроза печени. Это заставляет предполагать, что для развития при ХБП вторичных депрессивных или тревожных нарушений, нарушений сна и когнитивных функций вовсе не обязательна большая тяжесть поражения печени. Для этого может оказаться достаточно и сравнительно легких ее повреждений [Hilsabeck RC et al, 2002].

Кроме вышеупомянутых биохимических, нейрофизиологических и иммунологических объяснений для высокой частоты развития аффективных и тревожных расстройств

Рис. 4. Отрицательные плейотропные эффекты плохо растворимых в воде (не конъюгированных) форм желчных кислот (по Vitek L, Haluzik M, 2016)



при первичных ХБП, существуют и другие возможные объяснения для этого факта. В частности, предлагается психологическое объяснение (нозогенная депрессивная или тревожная реакция, обусловленная психологической реакцией пациента на сообщение о диагнозе ХБП, особенно в случаях тяжелого и необратимого заболевания с потенциально плохим или неблагоприятным прогнозом) [Orrù GM, Pariante CM, 2005; Lee K et al, 2013].

Предложено также объяснение через социально-демографические факторы – через тот факт, что значительный процент, если не большинство, пациентов с ХБП уже относятся к группам высокого риска развития аффективных и тревожных расстройств (например, по причине того, что ХБП у них развилась на фоне злоупотребления алкоголем или психоактивными веществами – ПАВ, или на фоне лечения какого-то другого заболевания, не обязательно психического, потенциально гепатотоксическими лекарственными препаратами, или на фоне таких предрасполагающих к развитию психических нарушений заболеваний, как ожирение, сахарный диабет (что особенно часто наблюдается в случаях неалкогольной жировой печени), или на фоне вирусной или бактериальной инфекции или паразитарной инвазии, потенциально имеющей широкий спектр неблагоприятных последствий не только для печени, но и для ЦНС и всего остального организма – например, такой, как гепатиты В или С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), лямблиоз, эхинококкоз, туберкулез, сифилис и др.) [Di Martini A et al, 2011; Orrù GM, Pariante CM, 2005; Lee K et al, 2013].

Еще одной возможной причиной высокой частоты коморбидности депрессивных и тревожных расстройств с ХБП является то, что ряд лекарственных препаратов, широко применяемых в гепатологии для лечения некоторых форм ХБП, например, интерферон-α, глюкокортикоиды, некоторые цитостатические препараты, некоторые иммуносупрессоры, некоторые антибиотики, некоторые противопаразитарные препараты – способны оказывать неблагоприятное воздействие на функционирование ЦНС. В частности, они могут вызывать фармакогенные депрессивные и тревожные расстройства, когнитивные наруше-

ния и даже психозы. И наоборот, целый ряд психотропных препаратов, таких как вальпроаты, карбамазепин, хлорпромазин и другие, – обладают достаточно серьезным потенциалом для вызывания гепатотоксических реакций [Di Martini A et al, 2011; Orrù GM, Pariante CM, 2005; Lee K et al, 2013].

Одним из важных звеньев, связывающих патофизиологию депрессивных и тревожных расстройств с патофизиологией ХБП, по-видимому, является возникающее и при ХБП, и при депрессивных и тревожных расстройствах низкоинтенсивное, вялотекущее хроническое воспаление слизистой кишечника. Оно, как полагают, может быть обусловлено изменениями в составе кишечной микробиоты (сдвигом баланса в пользу условно патогенных грамотрицательных анаэробов, таких как клостридии), изменениями в pH кишечного содержимого и в химизме выделяемых бактериями метаболитов (например, снижением биосинтеза в кишечнике серотонина, некоторых витаминов), общей системной активацией воспаления (которое проявляется, в частности, гиперкортизолемией, а также воспалительными сдвигами в цитокиновом и эйкозаноидном профилях периферической крови), изменениями в химическом составе желчи (в соотношении разных типов желчных кислот, а также конъюгированных и неконъюгированных форм билирубина в ней), изменениями во вторичном бактериальном метаболизме желчных кислот и билирубина, а также нейрогенными провоспалительными влияниями, поступающими от гиперактивной ЦНС к кишечнику и печени (например, высвобождением субстанции P из периферических нервных окончаний в толще кишки и в паренхиме печени) [Kahl KG et al, 2018].

Это хроническое низкоинтенсивное воспаление слизистой кишечника, в свою очередь, приводит к нарушению его барьерной функции, и к патологическому повышению его проницаемости. Патологическое повышение проницаемости кишечника и нарушение его барьерной функции наблюдаются как при депрессивных и тревожных расстройствах, так и при острых и хронических стрессовых состояниях, и при воздействии алкоголя, и при физиологическом старении организма, и при ХБП [Kahl KG et al, 2018].

Вследствие этого патологического повышения проницаемости кишечника вредные продукты жизнедеятельности условно патогенных грамотрицательных бактерий, такие как липополисахаридный эндотоксин, а также не полностью переваренные олигопептиды пищи, при всех вышеупомянутых патологических состояниях попадают в системный кровоток в повышенных по сравнению с нормальной количествах [Kahl KG et al, 2018].

А это, в свою очередь, приводит к дальнейшему усилению проявлений системного воспаления, оксидативного и нитрозативного стресса (в частности, к усилению гиперкортизолемии, воспалительных сдвигов в цитокиновом и эйкозаноидном профилах крови), к дальнейшему усилению местного воспаления слизистой кишечника и дальнейшему снижению его барьерной функции, к дальнейшему повышению его проницаемости, к усилению ранее описанных неблагоприятных сдвигов в составе кишечной микробиоты, в химическом составе и литогенности желчи, к дальнейшему ухудшению функционирования печени при уже имеющейся ХБП, а также к дальнейшему усугублению нейровоспаления и, как следствие, к усилению депрессивных и тревожных проявлений, когнитивных нарушений, и даже к ускорению развития нейродегенеративных заболеваний. Так формируется патологический замкнутый порочный круг [Kahl KG et al, 2018].

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, аффективные и тревожные расстройства могут predispose к развитию некоторых патологий печени и желчных путей, и наоборот – печеночная патология нередко вызывает развитие вторичных аффективных и тревожных нарушений.

Патофизиологические механизмы такой связи многообразны и включают в себя, с одной стороны, интоксикацию ЦНС, развивающуюся при нарушениях обезвреживающей функции печени, в частности неблагоприятное влияние на ЦНС повышенного уровня аммиака и аминокнов, билирубина, желчных кислот, воспалительных цитокинов, изменения в обмене аминокислот, белков, фосфолипидов и др., а с другой – неблагоприятное влияние на функцию печени таких свойственных депрессии и тревоге нарушений, как гиперкортизолемиа, гиперкатехоламинемия, повышение уровней воспалительных цитокинов в крови.

Эти нарушения при аффективных и тревожных расстройствах приводят, среди прочего, к изменениям в обмене желчных кислот, к сгущению желчи и повышению ее вязкости, повышению склонности к образованию камней в желчном пузыре или желчных протоках. С другой же стороны, происходящее при этом повышение содержания желчных кислот в крови и изменение их соотношения оказывает неблагоприятное влияние на ЦНС и нейроэндокринную систему, в частности через FXR рецепторы. Этому порочному замкнутому кругу сегодня уделяется значительное внимание в общем механизме патогенеза аффективных и тревожных расстройств.

Немаловажно для понимания причин столь частой коморбидности аффективных и тревожных расстройств с патологией печени и желчных путей также и то, что многие больные с этими расстройствами злоупотребляют алкоголем или ПАВ, или вынуждены принимать потенциально гепатотоксичные психотропные лекарства (такие, например, как вальпроаты, карбамазепин), или совершают суицидальные попытки с использованием таких гепатотоксичных веществ, как парацетамол.

Играет роль также частая коморбидность аффективных и тревожных расстройств с ожирением, СД 2-го типа, гиперхолестеринемией и гиперлипидемией, артериальной гипертензией. Как сами эти соматические заболевания, так и некоторые препараты для их лечения (например, статины) могут ухудшать функцию печени. И наоборот – некоторые лекарства, используемые в гепатологии, например, интерфероны, широко используемые в лечении гепатита С, или цитостатики и глюкокортикоиды, применяемые в лечении аутоиммунного гепатита, обладают выраженными депрессогенными и анксиогенными свойствами.

Тесная двусторонняя патофизиологическая связь между аффективными и тревожными расстройствами, с одной стороны, и патологией печени и желчевыводящих путей, с другой стороны, которая была впервые пронизательно подмечена еще Гиппократом в период пребывания его в Александрии и выражена им в замечании о том, что «избыток черной желчи» как первопричина «меланхолии» имеет не только переносный (метафизический, как один из четырех основных хуморов), но и буквальный смысл потемнения и сгущения пузырной желчи у «меланхоликов», – создает предпосылки для тесного союза и сотрудничества между психиатрами и гепатологами.

Список литературы

1. Быков ЮВ, Беккер РА, Резников МК. Депрессии и резистентность. Практическое руководство для врачей. М. : РИОР: Инфра-М. , 2013. 374 с.
2. Aghanwa HS, Ndububa D. Specific psychiatric morbidity in liver cirrhosis in a Nigerian general hospital setting. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24(6):436–41. DOI: 10.1016/s0163-8343(02)00206-2
3. Amerman E. *Human Anatomy & Physiology*. 2nd ed. Pearson & sons, 2018. 1248 pages. ISBN 978-0134553511.
4. Barboza KC, Salinas LM, Sahebjam F, Jesudian AB, Weisberg IL, Sigal SH. Impact of depressive symptoms and hepatic encephalopathy on health-related quality of life in cirrhotic hepatitis C patients. *Metabolic brain disease*. 2016;31(4):869–80. DOI: 10.1007/s11011-016-9817-y
5. Baumeister H, Hutter N, Bengel J, Härter M. Quality of life in medically ill persons with comorbid mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom*. 2011;80:275–86. DOI: 10.1159/000323404
6. Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, Graziani R, Sgarbi D, Loguercio C, Abbiati R, Zoli M. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2005;37(8):593–600. DOI: 10.1016/j.dld.2005.01.020
7. Bielefeldt K. Black bile of melancholy or gallstones of biliary colics: historical perspectives on cholelithiasis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(11):2623–34. doi: 10.1007/s10620-014-3292-2.
8. Carta MG, Hardoy MC, Boi MF et al. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res*. 2002;53(3):789–93. DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00328-8
9. Chen WG, Zheng JX, Xu X, Hu YM, Ma YM. Hippocampal FXR plays a role in the pathogenesis of depression: A preliminary study based on lentiviral gene modulation. *Psychiatry Res*. 2018;264:374–379. doi: 10.1016/j.psychres.2018.04.025.
10. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci*. 1998;62(7):583–606. DOI: 10.1016/s0024-3205(97)00990-9
11. D’Mello C, Swain MG. Liver-brain inflammation axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(5):G749–61. DOI: 10.1152/ajpgi.00184.2011
12. D’Mello C, Swain MG. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;35:9–20. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.10.009

13. Di Martini A, Dew MA, Chaiffetz D, Fitzgerald MG, Devera ME, Fontes P. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. *Am J Transplant.* 2011;11(6):1287-95. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03496.x
14. Diez-Quevedo C, Lupón J, González B, Urrutia A, Cano L, Cabanes R, Altimir S, Coll R, Pascual T, de Antonio M, Bayes-Genis A. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;67:1217-25. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.03.143
15. Dogan-Sander E, Mergl R, Willenberg A et al. Inflammation and the Association of Vitamin D and Depressive Symptomatology. *Nutrients.* 2021;13(6):1972. doi: 10.3390/nu13061972.
16. Garcia-Martinez R, Cordoba J. Liver-induced inflammation hurts the brain. *J Hepatol.* 2012;56(3):515-7.
17. Groen RN, de Clercq NC, Nieuwdorp M, Hoenders HJR, Groen AK. Gut microbiota, metabolism and psychopathology: A critical review and novel perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(4):283-293. doi: 10.1080/10408363.2018.1463507.
18. Härter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Höfler M, Bengel J, Wittchen HU. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom.* 2007;76:354-60. DOI: 10.1159/000107563
19. Häuser W, Holtmann G, Grandt D. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(2):157-63. DOI: 10.1016/s1542-3565(03)00315-x
20. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;35(2):440-6. DOI: 10.1053/jhep.2002.31257
21. Huang X, Liu X, Yu Y. Depression and Chronic Liver Diseases: Are There Shared Underlying Mechanisms? *Front Mol Neurosci.* 2017;10:134. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00134
22. Kahl KG, Krüger T, Eckermann G, Wedemeyer H. [Major depression and liver disease: the role of microbiome and inflammation]. [Article in German; Abstract available in German from the publisher]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2019;87(1):12-21. doi: 10.1055/s-0043-123068.
23. Katon WJ, Young BA, Russo J et al. Association of depression with increased risk of severe hypoglycemic episodes in patients with diabetes. *Ann Fam Med.* 2013;11(3):245-250. doi: 10.1370/afm.1501.
24. Lee K, Otgonsuren M, Younoszai Z, Mir HM, Younoszi ZM. Association of chronic liver disease with depression: a population-based study. *Psychosomatics.* 2013;54:52-9. DOI: 10.1016/j.psych.2012.09.005
25. Lewinson RT, Vallerand IA, Lowerison MW, Parsons LM, Frolkis AD, Kaplan GG, Bulloch AGM, Swain MG, Patten SB, Barnabe C. Depression Is Associated with an Increased Risk of Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):828-35. 10.1016/j.jid.2016.11.032
26. Martins PD, Sankarankutty AK, Silva Ode C, Gorayeb R. Psychological distress in patients listed for liver transplantation. *Acta Cir Bras.* 2006;21(Suppl 1): 40-3. DOI: 10.1590/s0102-86502006000700010
27. Miotto EC, Campanholo KR, Machado MA, Benute GG, Lucia MC, Fráguas R Jr, Bacchella T, Machado MC. Cognitive performance and mood in patients on the waiting list for liver transplantation and their relation to the model for end-stage liver disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(1):62-6. DOI: 10.1590/s0004-282x2010000100014
28. Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry.* 2007;8(3):141-174. doi: 10.1080/15622970701263303.
29. Orrù GM, Pariante CM. Depression and liver diseases. *Dig Liver Dis.* 2005;37(8): 564-5. DOI: 10.1016/j.dld.2005.04.003
30. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Modgill G, Jetté N, Eliasziw M. Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(5):407-13. DOI:10.1016/j.genhosppsych.2008.05.001
31. Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med.* 2013;11:129. DOI: 10.1186/1741-7015-11-129
32. Reddy IA, Smith NK, Erreger K, Ghose D, Saunders C, Foster DJ, Turner B, Poe A, Albaugh VL, McGuinness O et al. Bile diversion, a bariatric surgery, and bile acid signaling reduce central cocaine reward. *PLoS Biol.* 2018;16(7): e2006682. doi: 10.1371/journal.pbio.2006682.
33. Rocca P, Cocuzza E, Rasetti R, Rocca G, Zanalda E, Bogetto F. Predictors of psychiatric disorders in liver transplantation candidates: logistic regression models. *Liver Transpl.* 2003; 9(7): 721-6. DOI:10.1053/jlts.2003.50133
34. Rogal SS, Bielefeldt K, Wasan AD, Lotrich FE, Zickmund S, Szigethy E, Di-Martini AF. Inflammation, psychiatric symptoms, and opioid use are associated with pain and disability in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):1009-16. DOI:10.1016/j.cgh.2014.10.029
35. Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry. – 2017. 4997 p. ISBN 978-1-4511-0047-1.
36. Sneader W. Drug discovery: a history. John Wiley & Sons, 2005.
37. Valtysdottir ST, Gudbjornsson B, Hallgren R, Hetta J. Psychological well-being in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(5):597-600.
38. Vitek L, Haluzik M. The role of bile acids in metabolic regulation. *J Endocrinology.* 2016;228(3):R85-R96. doi: 10.1530/JOE-15-0469.
39. Zyrianova Y, Kelly BD, Gallagher C, McCarthy C, Molloy MG, Sheehan J, Dinan TG. Depression and anxiety in rheumatoid arthritis: the role of perceived social support. *Ir J Med Sci.* 2006;175(2):32-6. DOI: 10.1007/bf03167946.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Р.А. Беккер – исследователь, Университет им. Давида Бен-Гуриона, Израиль, Беэр-Шева; rbekker1@gmail.com

А.Ю. Быкова, Ю.В. Быков – к.м.н., ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, Ставрополь; yubukov@gmail.com

Итоги многоступенчатого научного конкурса XV Всероссийской Суздальской школы молодых психиатров

Л.Н. Горобец

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Резюме

В рамках 15-ой Школы молодых психиатров был проведен конкурс научных работ. По опыту, успешно апробированному при подготовке предыдущих Суздальских школ, было проведено рецензирование присланных тезисов. Основными задачами данного процесса являлись: выявление победителей конкурса работ (приз победителя – грант для поездки с целью участия в работе школы); возможность выступления с устным 5-минутным докладом; проведение анализа качества научных работ (общая оценка, актуальность темы исследования, методологические аспекты, новизна и практическая значимость научной работы). В статье подробно анализируется многоступенчатый процесс проведения конкурса, подводятся его основные итоги, формулируются рекомендации по улучшению его работы

Ключевые слова: Суздальская Школы, СМУ РОП, конкурс, молодые психиатры России

Для цитирования: Л.Н. Горобец. Итоги многоступенчатого научного конкурса XV Всероссийской Суздальской школы молодых психиатров. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 5: 41–44.

Results of the multistage scientific contest XV All-Russian Suzdal School of young psychiatrists

L.N. Gorobets

Abstract

Within the framework of the 15th School of Young Psychiatrists, a competition of scientific works was held. Based on the experience successfully tested in the preparation of previous Suzdal schools, a review of the submitted abstracts was carried out. The main tasks of this process were: identifying the winners of the competition of works (the winner's prize is a grant for a trip to participate in the work of the school); the opportunity to speak with an oral 5-minute presentation; analysis of the quality of scientific work (general assessment, relevance of the research topic, methodological aspects, novelty and practical significance of scientific work). The article analyzes in detail the multi-stage process of the competition, summarizes its main results, formulates recommendations for improving its work.

Keywords: Suzdal Schools, ECP RSP, competition, young psychiatrists of Russia

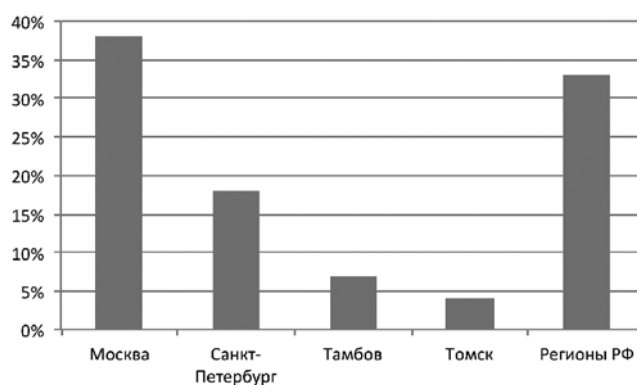
For citation: L.N. Gorobets. Results of the multistage scientific contest XV All-Russian Suzdal School of young psychiatrists. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 5: 41–44.

23–27 сентября 2021 года в г. Суздаль состоялась 15-я Всероссийская Школа молодых психиатров, в которой приняло участие более 250 специалистов, еще более 150 молодых ученых присоединились к работе Суздальской школы онлайн. В период подготовительной работы, как и на предыдущих школах 2015, 2017 и 2019 гг., весной 2021 г. был объявлен прием научных работ молодых специалистов в форме тезисов, требования к которым были опубликованы на сайте РОП. На конкурс школы молодых психиатров в 2021 г. поступило 157 тезисов (2015 г. – 122; 2017 г. – 155; 2019 г. – 125) из разных регионов и городов России (рис. 1, 2). Как видно из данных, представленных на указанных рисунках (сравнение с 2019 г.), в 2021 г. лидирующее положение заняли молодые специалисты из г. Москвы и регионов России. Значительно повысилась активность молодых специалистов из гг. Санкт-Петербурга и Тамбова. Необходимо отметить отсутствие тезисов из Крыма и всего 1 присланный тезис из Узбекистана.

Как и на школе 2019 г., среди авторов тезисов преобладали сотрудники НИИ (их активность незначительно снизилась) на фоне также незначительного повышения количества тезисов, присланных практическими врачами (рис. 3). Необходимо отметить заинтересованность в участии в конкурсе молодых специалистов из научно-практических центров. Активность сотрудников кафедр остается стабильной.

По опыту, успешно апробированному при подготовке предыдущих школ (2015, 2017, 2019 гг.), было проведено рецензирование присланных тезисов. Основные задачи рецензирования тезисов включали:

Рис. 1. «География» участников конкурса тезисов «Суздаль 2021»



- выявление победителей конкурса тезисов:
 - приз победителя – грант для поездки с целью участия в работе школы «Суздаль 2021»;
 - возможность выступления с устным 5-минутным докладом;
- проведение анализа качества научных работ (общая оценка, актуальность темы исследования, методологические аспекты, новизна и практическая значимость работы).

Кроме того, был проведен анализ социо-демографических характеристик авторов («география» и место работы) и тематики тезисов.

В состав членов комиссии по рецензированию тезисов с целью определения победителей вошли 8 представителей

Рис. 2. «География» участников конкурса тезисов «Суздаль 2019»

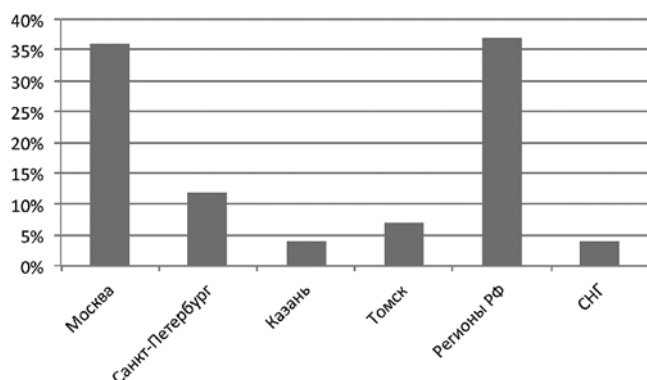
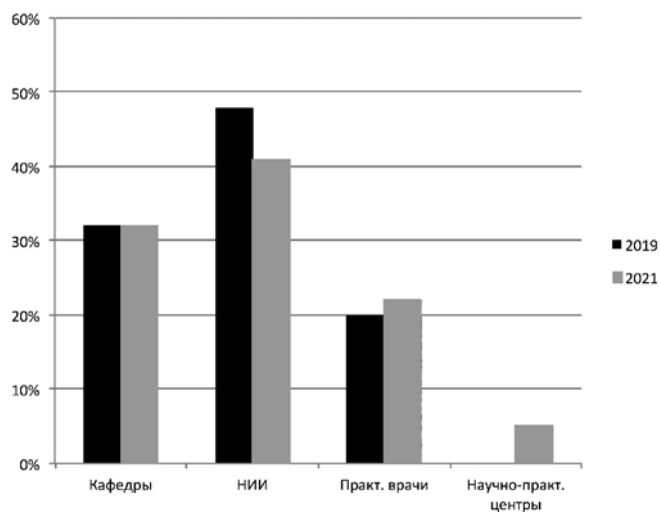


Рис. 3. Состав авторов тезисов Суздальских школ молодых психиатров



кафедр и научно-исследовательских центров психиатрии гг. Москвы, Санкт-Петербурга, Омска и Ростова-на-Дону: Волев Б.А. – д.м.н., профессор кафедры психиатрии и психосоматики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава РФ»; Костюкова Е.Г. – к.м.н., руководитель отделения психофармакотерапии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ; Морозова М.А. – д.м.н., НЦПЗ РАМН; Медведев В.Э. – к.м.н., доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института РУДН; Солдаткин В.А. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой психиатрии и наркологии РостГМУ; Усов Г.М. – д.м.н., профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии Омского ГМУ; Лутова Н.Б. – д.м.н., руководитель отделения интегративной фармакотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»; Шмилович А.А. – д.м.н., зав. кафедрой психиатрии и мед. психологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Рецензирование носило характер «перекрестного» двойного слепого исследования. Все 157 тезисов («ослепленные») были разбиты на 8 равных частей. Каждая из этих частей была проанализирована двумя независимыми менторами. Оценка тезисов рецензентами осуществлялась по следующим критериям: актуальность (1–5 баллов); методология исследования (материалы, методы, дизайн) (1–5 баллов); научная новизна (1–5 баллов); практическая значимость (1–5 баллов). С учетом того, что каждый тезис анализировался двумя менторами, суммарная максимальная оценка по каждой рубрике составила 10 баллов, а сум-

Рис. 4. Спектр тематических рубрик тезисов Суздальских школ в 2019 и 2021 гг.

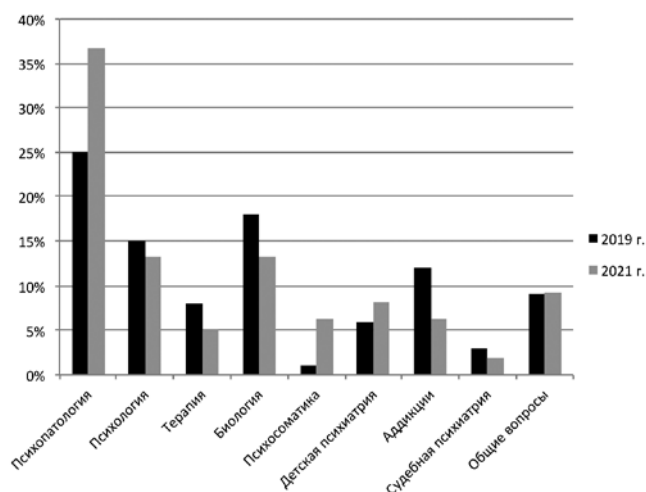
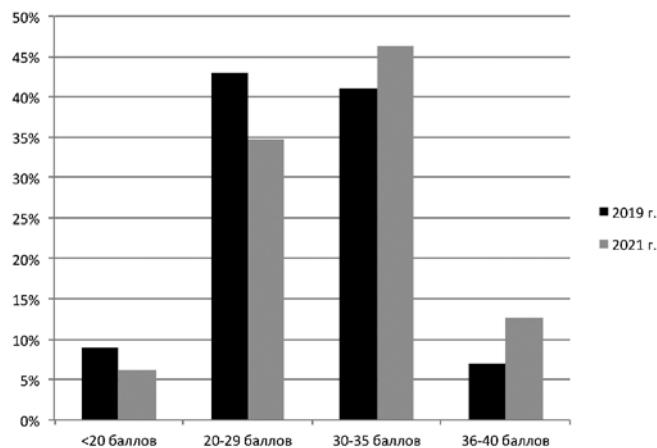


Рис. 5. Результаты распределения суммарных баллов оценки тезисов Суздальских школ 2019 и 2021 гг.



марная общая максимальная оценка – 40 баллов. Полученные данные были проанализированы по нескольким параметрам: тематика тезисов, спектр суммарных и частных критериев оценки тезисов.

Спектр тематических рубрик тезисов представлен на рис. 4. По сравнению с 2019 г. обращает на себя внимание повышение процента представленности работ по психопатологии, психосоматике и детской психиатрии. Качество представленных работ можно оценить по распределению суммарных баллов оценки (рис. 5). Как видно из представленных данных, значительно снизился процент работ с оценкой 20–29 баллов и повысился процент участников с суммарными оценками 30–35 и 36–40 баллов. Это свидетельствует о некотором повышении качества рецензируемых тезисов. Вместе с тем стоит отметить, что при анализе оценок в «паре» менторов в ряде случаев наблюдались диаметрально противоположные баллы у каждого из них. Этот феномен требует изучения: возможно, сказывалась «предпочтительность интересов» в той или иной области психиатрии, преобладающая у ментора? Обращает на себя внимание тот факт, что значительно меньшее количество научных исследований в представленных работах выполнено не лично автором тезисов, а коллективом авторов. Введение более «жестких» требований по этому вопросу было учтено при подготовке школы 2021. Анализ частных критериев оценки (рис. 6, 7) показал, что по сравнению с тезисами «Суздаль 2019» повысился про-

Рис. 7. Результаты распределения частных критериев оценки тезисов Суздальской школы 2021

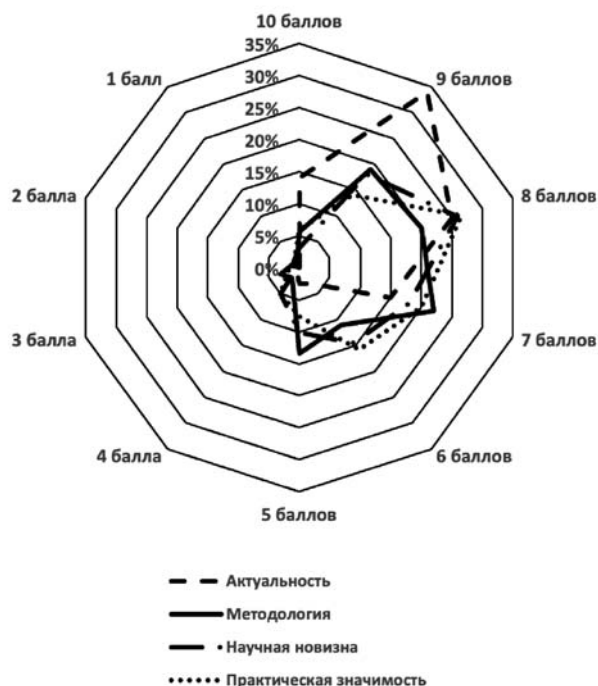
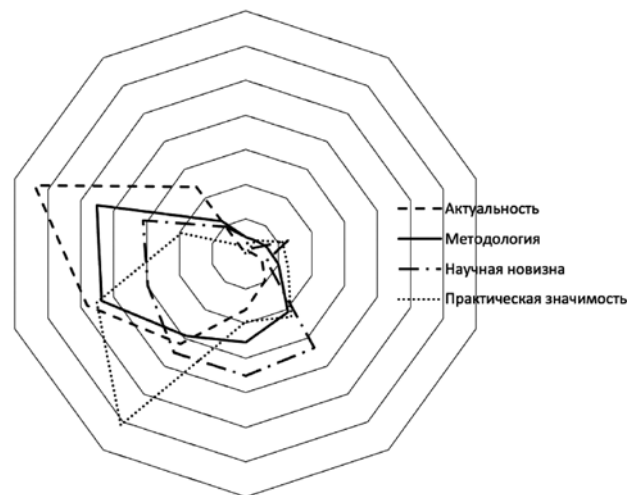


Рис. 8. Результаты распределения частных критериев оценки тезисов Суздальской школы 2019



цент баллов по практической значимости исследования, но понизилась оценка научной новизны и методологии работ. Конкурсанты, набравшие более 35 баллов по суммарной оценке, составили группу победителей (21 человек), в которую вошли: Попович У.О., Швачкина Д.С., Соловьева К.П., Кулешова Е.О., Шишковская Т.И., Меднова И.А., Дьяченко А.В., Ермилов О.В., Датуашвили М.Т., Федоренко Е.А., Акинфиева С.С., Шуненков Д.А., Пальчикова Е.И., Гольгина С.Е., Фомичева А.В., Касьянов Е.Д., Москвитина У.С., Ободовская Т.Ф., Бельцева Ю.А., Синельникова М.М. и Кибитов А.А.

Большинство победителей представляли Московскую (8 психиатров) и Санкт-Петербургскую (5 психиатров) научные школы, 2 психиатра из Белгорода, а также по 1 представителю гг. Читы, Тамбова, Барнаула, Нижнего Новгорода, Томска и Ростова-на-Дону. Кроме того, необходимо отметить практически равную представленность среди победителей сотрудников кафедр психиатрии и научно-исследовательских институтов – по 8 и 9 человек. В состав победителей также вошли 2 практических врача и 1 представитель центра развития технологий. Если учитывать, что процент поданных тезисов молодых специалистов сотрудников НИИ был значительно выше по сравнению с представителями кафедр университетов (рис. 3), то можно сделать вывод о том, что у сотрудников кафедр тезисы имели более высокую оценку при рецензировании. В школе 2019 г. наблюдалась сходная тенденция. Интересен и тот факт, что в тематике тезисов победителей преобладали научные исследования по биологической психиатрии, в частности, по генетическим исследованиям.

В процессе предварительной подготовки победители конкурса были разделены на 2 группы. Уже в процессе работы школы ежедневно на 2 семинарах «Доклады победителей конкурса» каждому участнику была предоставлена возможность выступить с 5-минутным сообщением. Сопредседатели-менторы: проф. Бобров А.Е., проф. Горобец Л.Н., проф. Петрова Н.Н., проф. Усов Г.М., д.м.н. Мазо Г.Э., проф. Шмуклер А.Б. По анализу итоговых сум-

марных оценок выступлений были выбраны 6 победителей для выступления на заключительном пленарном заседании конкурса с докладами по 10 минут. Состав президиума на заключительном заседании по подведению итогов конкурса: проф. Незнанов Н.Г., д.м.н. Мазо Г.Э., проф. Горобец Л.Н. Лучшими были признаны следующие участники: Касьянов Е.Д. (Санкт-Петербург), Кибитов А.А. (Санкт-Петербург); Гольгина С.Е. (Чита); Датуашвили М.Т. (Москва); Меднова И.А. (Томск), Попович У.О. (Москва). Поощрительный приз получила Пальчикова Е.И.

Как и на предыдущей школе 2019, весной 2021 г. был объявлен прием тезисов для участия в постерной сессии. Было получено 22 заявки (в 2019 г. – 33) для постерных докладов: г. Санкт-Петербург (8) и г. Москва (8); и по 1 постеру гг. Томск, Омск, Ижевск, Архангельск, Прокопьевск, Казань.

Постерная сессия проводилась в большом холле ГТК «Суздаль», где располагались пронумерованные стенды (от 1 до 22). Каждому участнику постерной сессии по приезду на школу предлагалось разместить свой постер на стенде со своим номером. Таким образом, все участники школы могли с первых дней ознакомиться с содержанием постеров. На презентацию одного постера отводилось 5 минут. Каждому докладчику было необходимо иметь свой постер в электронном виде (либо целиком, либо в виде отдельных слайдов), т.к. в случае победы в постерной сессии участника ожидало выступление с коротким докладом на сессии финалистов.

Конкурс постерных докладов проводился на сессии, где у каждого участника была возможность представить свой постер, прокомментировать основные положения работы и ответить на вопросы менторов и участников школы. Сопредседатели – менторы: проф. Горобец Л.Н., проф. Колыхалов И.В., к.м.н. Костюкова Е.Г. и к.м.н. Марачев М.П. По итогам обсуждения были выбраны победители, в состав которых вошли: Сорокин М.Ю. (Санкт-Петербург), Алабушева Н.Н. (Москва), Черкасов Н.С. (Москва). Им также была представлена возможность выступить с 10-минутным докладом на заключительном пленарном заседании.

Выступления участников на заключительном пленарном заседании оценивались по следующим категориям: оформление презентации, оригинальность подачи (выступление), актуальность исследования, научная новизна, практическая значимость и самостоятельность выполнен-

ной работы. С учетом общей оценки по указанным категориям места распределились следующим образом: 1 место – Касьянов Е.Д. (Санкт-Петербург); 2 место – Кибитов А.А. (Санкт-Петербург); 3 место – Голыгина С.Е. (Чита); 4 место – Датушвили М.Т. (Москва); 5 место – Меднова И.А. (Томск) и Попович У.О. (Москва).

Победители были награждены ценными подарками.

Результаты анализа многоступенчатого конкурса были представлены на пленарном заседании после выступлений победителей конкурса.

По мнению менторов и участников секций выступлений победителей и постерной секции, следует учесть большой интерес к научным исследованиям молодых психиатров и

в будущем выделять значительно больше времени на эти заседания. Это предоставит возможность не ограничивать количество вопросов к докладчикам и проводить полноценные дискуссии по интересным, но неоднозначным вопросам психиатрии.

Ознакомиться с тезисами участников, в том числе победителей Суздальской школы, можно на сайте РОП.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Горобец Людмила Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. психиатрической эндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». E-mail: gorobetsln@mail.ru

О книге с картинками доктора Ольги Задорожной

Говорят, что талантливый человек талантлив во всем (Л. Фейхтвангер)

П.В. Морозов

П.В. Морозов – ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Резюме: краткая рецензия на первую в России книгу комиксов, посвященную психическим заболеваниям и адресованную больным и их семьям. Создана и нарисована профессиональным художником и дипломированным врачом-психиатром – Ольгой Задорожной.

Ключевые слова: Комиксы, психиатрия, семьи больных

About the doctor's comics of Olga Zadorozhnaya

P.V. Morozov

Associate Professor of the Department of Psychiatry and Narcology at 1SPbGMU named after I.P. Pavlova

Summary: a short review of the first comic book in Russia dedicated to mental illness and addressed to patients and their families. Designed and painted by a professional artist and certified psychiatrist Olga Zadorozhnaya

Keywords: Comics, psychiatry, families of patients

В данном случае я смело могу утверждать, что автор этого альбома является настоящим профессионалом, по крайней мере, в двух областях: психиатрии и живописи. Кандидат медицинских наук Ольга Задорожная, обладатель двух красных дипломов — медицинского факультета и факультета искусств, преподает психиатрию в Санкт-Петербурге, лечит больных, преподает живопись, часто работает с этюдом на пленэре. А познакомились мы на Суздальской школе, во время репетиции КВН — и здесь Ольга была в первых рядах творцов. Чуть позже О. Задорожная представила мне свою необычную, по-настоящему пионерскую работу: на вооружении наших психиатров ничего подобного доселе не встречалось. Традиция рассказов в рисунках восходит к XVI веку, когда в Испании начали продавать картинки для народа, чаще всего на религиозную тематику – пересказ жития святых в сериях небольших гравюр («аллилуйи»). Одним из основоположников жанра комиксов считается немецкий поэт-сатирик и художник Г.Х.В. Буш (1832–1908). Нашим читателям он известен по стихотворению «Плих и Плюх» в переводе Д. Хармса. С конца XIX века комиксы начинают появляться в США, где они стали одним из самых популярных жанров массовой культуры. В XX веке комиксы утратили комичность, за которую получили название, их основным жанром стали приключения: боевики, фантастика, истории о супергероях.

Множество было экранизировано, а фильмы имели повсеместно невероятный успех. К началу нашего века сюжеты комиксов стали более реалистичными, теперь они затрагивали такие актуальные, но мрачные темы, как злоупотребление наркотиками, алкоголизм и т.д. В это же время комиксы приходят и в психиатрию. Наши зарубежные коллеги адресуют иллюстрированные рассказы своим пациентам, их родственникам, активно используют комиксы в психотерапевтической практике.

Настоящий альбом Ольги Задорожной отличается продуманной концепцией, изложенной от имени доктора Транквилло (закон жанра), включающей в себя краткую историю нашей науки, рассказы о судьбах пациентов, страдающих наиболее распространенными психическими заболеваниями. Ну и самое главное: в доступной форме рассказано о подходах к преодолению недуга, о методах лечения и поддержки, о правах наших пациентов, тактично и убедительно доказываются, что болезнь — это не приговор, ее можно победить. Следует отметить, что не только владеет искусством рисунка, но и обладает прекрасным, ясным слогом.

На наш взгляд, эта необычная иллюстрированная книга послужит хорошим подспорьем в психотерапевтической работе с пациентами и их дестигматизации, поможет сориентировать родственников в сложном мире психиатрии, подарит им надежду.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

П.В. Морозов – ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, профессор, prof.morozov@gmail.com



В России создан Совет некоммерческих организаций в сфере охраны психического здоровья при Российском обществе психиатров

The Russian Society of psychiatrists established a Council of non-profit organizations in the field of mental health

15 сентября 2021 года состоялось первое заседание Совета некоммерческих организаций в сфере охраны психического здоровья при Российском обществе психиатров – новой структуры, призванной наладить тесное взаимодействие между НКО и профессиональным психиатрическим сообществом. Инициатором создания Совета, в состав которого вошли руководители некоммерческих организаций из 85 регионов РФ, выступил Союз охраны психического здоровья.

Основная цель работы Совета НКО при Российском обществе психиатров – развитие общественно ориентированной системы медико-социальной реабилитации детей и взрослых людей с психическими особенностями, обеспечение скоординированных действий НКО, психиатрического сообщества, органов власти, СМИ.

С приветственными словами к участникам заседания обратился Директор Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора, президент Российского общества психиатров, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор **Н.Г. Незнанов**. В своем обращении он отметил значимость создания Совета, необходимость формирования единой модели психосоциальной реабилитации во всех регионах РФ и укрепления роли некоммерческих организаций в системе охраны психического здоровья. Также участников приветствовала **Н.В. Треушникова**, президент Союза охраны психического здоровья, которая отметила необходимость продуктивного диалога между участниками Совета и профессиональным психиатрическим сообществом, важность развития системы психосоциальной реабилитации, несмотря на экономические, территориальные и иные различия регионов России.

На заседании был избран Организационный комитет Совета, в который вошли **И.Л. Шпицберг**, руководитель Центра реабилитации инвалидов детства «Наш Солнечный Мир», член Правления Международной ассоциации Autism Europe, член Совета Московской городской ассоциации родителей детей-инвалидов (МГАРДИ), член Экс-

пертного совета Министерства просвещения Российской Федерации по вопросам комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра (г. Москва); **А.Л. Битова**, Председатель правления Региональной благотворительной общественной организации «Центр лечебной педагогики», член Координационного совета по делам детей-инвалидов и других лиц с ограничениями жизнедеятельности при Общественной палате РФ, член Межведомственной рабочей группы по организации системы ранней помощи и сопровождения детей и взрослых с инвалидностью, а также их семей при Министерстве труда и социальной защиты РФ (г. Москва); **В.А. Толмачев**, председатель Нижегородского регионального отделения Общероссийской общественной организации инвалидов «Новые возможности» (г. Н. Новгород); **Н.В. Толпекина**, президент Благотворительного фонда помощи детям, больным ДЦП и иными тяжелыми заболеваниями «Божья коровка» (г. Орел); **А.М. Царев**, председатель совета Межрегиональной общественной организации в поддержку людей с ментальной инвалидностью и психофизическими нарушениями «Равные возможности», директор ГБОУ Псковской области «Центр лечебной педагогики и дифференцированного обучения», член Общественной палаты РФ, заместитель председателя Комиссии по развитию некоммерческого сектора и поддержке социально ориентированных НКО (г. Псков). Председателем Совета утверждена **Н.В. Треушникова**, президент Союза охраны психического здоровья.

В ходе первого заседания участники наметили направления последующей работы, среди которых: создание службы защиты прав людей с психическими расстройствами; осуществление общественного контроля в учреждениях психиатрического профиля; развитие волонтерского движения в психиатрии; проблемы медико-социальной экспертизы; развитие адаптивного спорта для лиц с интеллектуальными нарушениями; инклюзивное образование; трудоустройство людей с психическими особенностями и другие.



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



Интернет-проект



Психея

Дневник Психиатра

online

на портале

con-med.ru

