



№2 | том 24 | 2022

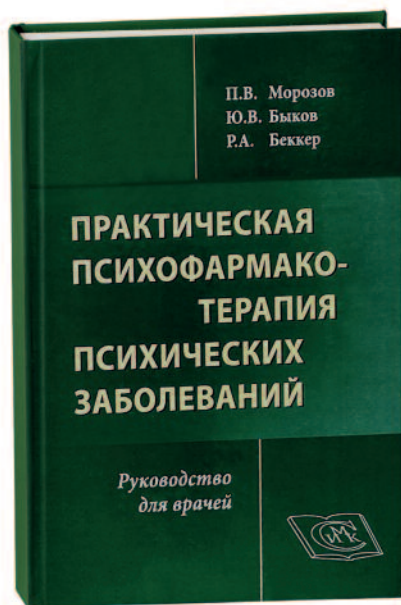
журнал имени

ISSN 2075-1761

П.Б. ГАННУШКИНА

психиатрия и психофармакотерапия





В данной книге детально рассматриваются как теоретические аспекты психофармакологии (история развития разных групп психотропных препаратов и мотивация для каждого этапа их разработки, химическое строение, фармакокинетика и фармакодинамика психотропных лекарств, патофизиология ряда психических расстройств в связке с теоретическими обоснованиями эффективности определенных препаратов при этих расстройствах), так и вопросы прикладной психофармакотерапии (рациональный выбор лекарств, дозировки, режимы дозирования, их совместимость, их эффективность и безопасность при разных психических патологиях с точки зрения доказательной медицины, показания и противопоказания к их назначению, побочные эффекты и способы их предотвращения или минимизации, способы их коррекции, особые указания).

Книга "Практическая психофармакотерапия психических заболеваний (избранные главы): руководство для врачей" рассчитана на широкий круг врачей, использующих в своей практике психотропные препараты или желающих научиться их использованию (не только психиатры). Она также может быть полезной студентам старших курсов медицинских вузов, особенно тем из них, кто намерен избрать своей специальностью психиатрию, наркологию или неврологию.



руководство для врачей

ПРАКТИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ИЗДАТЕЛЬСТВО

Специальное Издательство
Медицинских Книг, Россия

АВТОРЫ

Морозов П.В., Быков Ю.В., Беккер Р.А.

Артикул: 110437
ISBN: 978-5-91894-094-5
Год издания: 2021
Страниц: 1096
Переплет: твердый
Формат, см.: 17.0 x 24.0
Вес: 1.580 кг
Категории: Психиатрия, наркология

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 24, №2, 2022 / Vol. 24, No.2, 2022



Журнал имени П.Б.Ганнушкина
 Gannushkin Journal

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.
 Ю.А. Александровский, чл.-кор. РАН
 А.В. Андрищенко, д.м.н.
 И.П. Анохина, акад. РАН
 А.Е. Бобров, д.м.н., проф.
 Н.А. Бохан, акад. РАН
 Д.С. Данилов, д.м.н.
 Э.Б. Дубницкая, д.м.н., проф.
 Н.Н. Иванец, чл.-кор. РАН
 М.В. Иванов, д.м.н., проф.
 С.В. Иванов, д.м.н., проф.
 Б.А. Казаковцев, д.м.н., проф.
 В.В. Калинин, д.м.н., проф.
 М.А. Кинкулькина, чл.-кор. РАН
 В.Н. Краснов, д.м.н., проф.
 Г.П. Костюк, д.м.н., проф.
 Е.Г. Костюкова, к.м.н.
 В.И. Крылов, д.м.н., проф.
 Н.А. Мазаева, д.м.н., проф.
 В.Э. Медведев, к.м.н., доцент
 М.А. Морозова, д.м.н., проф.
 С.Н. Мосолов, д.м.н., проф.
 Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.
 С.А. Овсянников, д.м.н., проф.
 А.Б. 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.Andryuschenko, Dr. Sci.
 I.P.Anokhina, prof. Assoc. Member RAS
 A.E.Bobrov, prof. Dr. Sci.
 N.A.Bohan, prof. Assoc. Member RAS
 D.S.Danilov, Dr. Sci.
 E.B.Dubnitskaya, prof. Dr. Sci.
 N.N.Ivanets, prof. Assoc. Member RAS
 M.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.
 S.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.
 B.A.Kazakovtsev, prof. Dr. Sci.
 V.V.Kalinin, prof. Dr. Sci.
 M.A.Kinkulkin, 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.Treushnikova, Ph.D.
 G.M.Usov, prof. Dr. Sci.
 A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ

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

INTERNATIONAL COUNCIL

Н.И. Ходжаева (Ташкент)
 J.Rybakowski (Познань)
 C.Soldatos (Афины)
 D.Moussaoui (Касабланка)
 G.Milavic (Лондон)
 J.Sinzelle (Париж)
 H-J.Moeller (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. Электрозаводская, 21
 Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
 Рег. номер: ПИ № ФС77-73902.
 Общий тираж: 30 тыс. экз.
 Учредитель: ИП Морозов П.В.
 Издание распространяется бесплатно.
 Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для 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. 2022 г.
 Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

В ФОКУСЕ Расстройства, связанные с приемом психоактивных веществ, и аддиктивное поведение: общие вопросы И.А. Федотов, А.В. Сахаров	4	IN FOCUS Disorders due to substance use and addictive behavior: general issues I.A. Fedotov, A.V. Sakharov	4
ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ Об эффективности и безопасности trazодона при расстройствах с соматическими симптомами (Обзор литературы и представление двух клинических случаев) Р.А. Беккер, Ю.В. Быков	15	RESEARCHER – TO THE PRACTICE On the efficacy and safety of trazodone in somatic symptom disorders (A Literature Review with Presentation of Two Clinical Cases) R.A. Bekker, Yu.V. Bykov	15
Эффективность и переносимость флувоксамина (Рокона) при лечении депрессий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией О.В. Котова, В.И. Фролова, В.Э. Медведев	34	Efficacy and tolerability of fluvoxamine (Rokona) in the treatment of depression in patients with cardiovascular pathology O.V. Kotova, V.I. Frolova, V.E. Medvedev	34
Количественная ЭЭГ у детей с комбинированным вариантом синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина	40	Quantitative EEG in children with a combined variant attention deficit hyperactivity disorder R.F. Gasanov, I.V. Makarov, D.A. Emelina	40
Эффективность и безопасность кветиапина в лечении расстройств биполярного спектра Р.А. Беккер, Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова, П.В. Морозов	46	On the efficacy and safety of quetiapine in the treatment of bipolar spectrum disorders R.A. Bekker, Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova, P.V. Morozov	46
ТОЧКА ЗРЕНИЯ Различия переживаний внутренней стигмы при первом психотическом эпизоде и у давних болеющих пациентов с параноидной шизофренией К.Ф. Васильченко, А.А. Усова, Ю.А. Жданова, С.И. Гашков	67	POINT OF VIEW Differences between experiences of internalized stigma in patients with the first episode psychosis and long-term paranoid schizophrenia K.F. Vasilchenko, A.A. Usova, Y.A. Zhdanova, S.I. Gashkov	67
ПРЯМАЯ РЕЧЬ Стенограмма выступления Н.В. Треушниковой, президента Союза охраны психического здоровья, в рамках конференции «Психиатрические поколения в поисках консенсуса», г. Казань, 01.12. 2021 г.	72	DIRECT SPEECH Transcript of N.V. Treushnikova, President of the Union for the Protection of Mental Health, within the framework of the conference "Psychiatric Generations in Search of Consensus", Kazan, 1.12. 2021	72

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

Расстройства, связанные с приемом психоактивных веществ, и аддиктивное поведение: общие вопросы

И.А. Федотов¹, А.В. Сахаров²

¹ к.м.н., доцент, доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Рязань, Россия), ilyafdtv@yandex.ru. SPIN: 4004-413, ORCID ID: 0000-0002-2791-7180, Researcher ID: N-9456-2016

² д.м.н., доцент, первый проректор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-психиатр Дальневосточного федерального округа (Чита, Россия), sawt@list.ru. SPIN: 1441-4806, ORCID ID: 0000-0001-8835-6607, Researcher ID: N-4261-2016

Абстракт

В главе разобраны общие вопросы диагностики химических и поведенческих аддикций по классификациям МКБ-10 и МКБ-11 с учетом отечественных подходов, а также даны общие сведения по эпидемиологии наркологических расстройств, вопросам их этиопатогенеза, лечения и профилактики.

Ключевые слова: аддикции, классификация, МКБ-10, МКБ-11.

Для цитирования: И.А. Федотов, А.В. Сахаров. Расстройства, связанные с приемом психоактивных веществ, и аддиктивное поведение: общие вопросы. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 2: 4–14.

Disorders due to substance use and addictive behavior: general issues

I.A. Fedotov¹, A.V. Sakharov²

¹ PhD (Candidate of Medical Sciences), Associate Professor of Psychiatry Department, Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia), ilyafdtv@yandex.ru SPIN: 4004-413, ORCID ID: 0000-0002-2791-7180, Researcher ID: N-9456-2016

² PhD (Doctor of Medical Sciences), First Vice-Rector, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Chita State Medical Academy (Chita, Russia), sawt@list.ru

Abstract

The chapter examines the general issues of diagnosis of chemical and behavioral addictions according to the ICD-10 and ICD-11 classifications, taking into account Russian clinical specificity, and also provides general information on the epidemiology of addictive disorders, issues of their etiological and pathogenesis, treatment and prevention.

Keywords: addictions, classification, ICD-10, ICD-11

For citation: I.A. Fedotov, A.V. Sakharov. Disorders due to substance use and addictive behavior: general issues. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 2: 4–14.

Слайд 1. Определение, цели и задачи наркологии

Наркология – научная и клиническая дисциплина, изучающая условия возникновения, механизмы формирования зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и их токсические эффекты с целью эпидемиологического изучения, диагностики, лечения и профилактики наркологических расстройств.

В России наркология выделена в отдельную медицинскую специальность, т.е. для лечения наркологических заболеваний необходимо иметь специализацию по «психиатрии–наркологии», в то время как во многих зарубежных странах это входит в компетенцию врачей-психиатров. Данная особенность отражает историю развития отечественной психиатрии на фоне большой распространенности алкогольной зависимости во второй половине XX века, что привело к необходимости сделать отдельный акцент на этих проблемах.

С 2022 года психиатрия и наркология объединены в общую научную специальность.

Слайд 2. Классификация аддикций в МКБ-10

Нарушения при употреблении ПАВ относятся к разделу F1 – психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ.

Второй знак уточняет тип ПАВ:

- F10 ... алкоголя.
- F11 ... опиоидов.
- F12 ... каннабиноидов.
- F13 ... седативных или снотворных веществ.
- F14 ... кокаина.
- F15 ... других стимуляторов, включая кофеин.
- F16 ... галлюциногенов.
- F17 ... табака.
- F18 ... летучих растворителей.
- F19 ... сочетанного употребления наркотиков и использования других ПАВ.

Третий и четвертый знак уточняют вид расстройства:

• F1x.0 Острая интоксикация

Представляет собой преходящее состояние с изменением эмоциональной, когнитивной и поведенческих сфер психики вследствие наступления эффекта от приема ПАВ. Данное состояние является дозозависимым и не всегда отражает прямое действие ПАВ.

Разновидности: .00 – неосложненная; .01 – с травмой или другим телесным повреждением; .02 – с другими медицинскими осложнениями;

.03 – с делирием (интоксикационный делирий); .04 – с расстройствами восприятия; .05 – с комой; .06 – с судорогами; .07 – патологическое опьянение.

• F1x.1 Пагубное (с вредными последствиями) употребление

Неоднократное употребление ПАВ вызывает отчетливые физические (вредные для соматического здоровья) и/или психические (как вторичные психические расстройства, так и нарушения суждений и поведения) вредные последствия.

• F1x.2 Синдром зависимости

Три или более из числа следующих проявлений должны отмечаться одновременно на протяжении 1 месяца или, если они сохраняются более короткие периоды, периодически повторяться в течение 12 месяцев.

- Сильное желание или чувство насильственной тяги к приёму вещества.
- Нарушенная способность контролировать приём вещества: его начало, окончание или дозу, о чем свидетельствуют употребление веществ в больших количествах и на протяжении периода большего, чем предполагалось, либо безуспешные попытки или постоянное желание сократить употребление вещества.
- Состояние физиологической абстиненции при уменьшении или прекращении приёма вещества, о чем свидетельствует синдром отмены, характерный для этого вещества, или использование того же (сходного) вещества с целью облегчения или предупреждения симптомов абстиненции.
- Нарастание толерантности к веществу, заключающееся в необходимости значительного повышения дозы для достижения интоксикации или желаемых эффектов, либо в том, что хронический прием одной и той же дозы приводит к явно ослабленному эффекту.
- Озабоченность употреблением вещества, которая проявляется в том, что ради приёма вещества полностью или частично отказывается от важных альтернативных форм наслаждения и интересов, или в том, что много времени тратится на деятельность, связанную с получением и приёмом вещества.

Уточняющий третий знак: .20 – в настоящее время воздержание; .21 – в настоящее время воздержание, но в условиях, исключающих употребление; .22 – в настоящее время на поддерживающей или заместительной терапии (контролируемая зависимость); .23 – в настоящее время воздержание, но на лечении, вызывающем отвращение, или на блокирующих лекарствах; .24 – в настоящее время употребляется психоактивное вещество (активная зависимость); .25 – эпизодическое употребление.

• F1x.3 Состояние отмены

Это группа различных симптомов, возникающих после отмены или значительного снижения дозы ПАВ после длительного употребления в высоких дозах.

Разновидности: .30 – неосложненное; .31 – с судорогами (осложненное).

• F1x.4 Состояние отмены с делирием

Острое кратковременное психотическое расстройство, возникающее как осложнение тяжелого синдрома отмены (преимущественно алкоголя).

Разновидности: .40 – «классический делирий»; .41 – делирий с судорогами; .42 – «бормочущий» (мусситирующий) делирий; .43 – «профессиональный» делирий; .44 – делирий без галлюцинаций; .46 – абортный делирий.

• F1x.5 Психотическое расстройство

Острое психотическое расстройство, возникающее в течение 2 недель после окончания употребления ПАВ, отличающееся от проявлений интоксикации или осложненного синдрома отмены, и заканчивающееся в течение 6 месяцев. Наиболее часто такие расстройства вызывают каннабиноиды, психостимуляторы и галлюциногены (в особенности синтетического происхождения). Необходимо всегда их дифференцировать от дебюта первичного психотического расстройства (в основном шизофрении), которое было спровоцировано употреблением ПАВ.

Разновидности: .50 – шизофреноподобное; .51 – преимущественно бредовое; .52 – преимущественно галлюцинаторное; .53 – преимущественно полиморфное; .54 – преимущественно с депрессивными психотическими симптомами; .55 – преимущественно с маниакальными психотическими симптомами.

• F1x.6 Амнестический синдром (синдром Корсакова)

Проявляется хроническим нарушением фиксации новых воспоминаний. В тяжелых случаях могут присоединяться нарушения памяти на отдаленные события (прогрессирующая амнезия), амнестическая дезориентировка и парамнезии (чаще – конфабуляции).

Преимущественно данное расстройство вызывает алкоголь.

• F1x.7 Резидуальное психотическое расстройство и психотическое расстройство с поздним (отставленным) дебютом.

Включает различные когнитивные (деменции), аффективные, психотические и личностные психические нарушения, возникающие позднее 2 недель после последнего употребления ПАВ, но неразрывно с ним связанные.

• F1x.8 Другие психотические и поведенческие расстройства

• F1x.9 Неуточненное психотическое и поведенческое расстройство

Нарушения, связанные с нехимическими аддикциями, находятся в других разделах МКБ:

F50 – расстройства приема пищи

F63 – патологическая склонность к азартным играм (гемблинг)

Слайд 3. Классификация аддикций МКБ-11

В МКБ-11 (утверждена в 2019 году - <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>, к 2024 году должна быть внедрена в России) предполагаются следующие изменения в классификации наркологических нарушений:

1. Вводится новая категория «Единого эпизода употребления с вредными последствиями». Также вредные последствия учитываются не только для самого человека, но и для других (например, нанесение физической или психологической травмы в момент опьянения). Данные изменения расширяют число людей, которым может быть выставлен диагноз наркологического (а значит, и психического) расстройства, что призвано улучшить профилактику и ранние лечебные интервенции.
2. Предполагается выделение большего количества групп ПАВ: отдельно будут классифицироваться нарушения в связи с употреблением синтетических каннабиноидов («спайсов»), синтетических катинонов («солей»), МДМА (3,4-метилendioкси-N-метамфетамин, «экстази»), а также диссоциативных препаратов (кетамин и фенциклидин).
3. В диагностические критерии Зависимости внесены 3 основных домена диагностики:
 - Нарушение контроля над употреблением ПАВ (т. е. нарушения контроля начала употребления, частоты, интенсивности, продолжительности, прекращения);
 - Повышение приоритета употребления ПАВ над другими аспектами жизни, включая поддержание здоровья, а также повседневной деятельностью и обязанностями, так что употребление ПАВ продолжается или усиливается, несмотря на причинение вреда или негативные последствия;
 - Физиологические особенности, свидетельствующие о нейроадаптации к веществу, включая:
 - 1) рост толерантности
 - 2) симптомы абстиненции после прекращения или сокращения использования этого вещества
 - 3) повторное использование вещества или фармакологически аналогичных веществ для предотвращения или облегчения симптомов абстиненции. Физиологические особенности применимы только для определенных веществ.

4. Несколько изменился спектр нарушений, наблюдаемых при употреблении ПАВ:

МКБ-10	МКБ-11
F1 Психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением ПАВ	Расстройства вследствие употребления ПАВ (6C4) или аддиктивного поведения (6C5)
F1x.1 Пагубное (с вредными последствиями) употребление	6Сх.0 Эпизод пагубного употребления 6Сх.1 Пагубное употребление
F1x.2 Синдром зависимости	6Сх.2 Зависимость
F1x.0 Острая интоксикация	6Сх.3 Интоксикация
F1x.3 Синдром отмены	6Сх.4 Синдром отмены
F1x.4 Синдром отмены с делирием	6Сх.5 Индуцированный употреблением делирий
F1x.5 Психотическое расстройство	6Сх.6 Психотическое расстройство, вызванное употреблением
F1x.6 Амнестический синдром	6Сх.7 Другие психические расстройства, вызванные воздействием вещества
F1x.7 Резидуальные и отсроченные психические расстройства	
F1x.8 Другие	6Сх.У Другие
F1x.9 Неуточненные	6Сх.Х Неуточненные

5. К числу нехимических аддикций прибавляется патологический гейминг (зависимость от компьютерных игр). Другие нехимические аддикции рассматривались, но не вошли в перечень нозологий МКБ-11.

Слайд 4. Определение и виды аддикций

Аддикция (зависимость) – это форма деструктивного поведения, выражающаяся в стремлении к уходу от реальности путем изменения своего психического состояния посредством приема ПАВ или определенного вида деятельности. В современных классификациях термины «аддикция» и «зависимость» приходят на смену устаревшим наименованиям «алкоголизм», «наркомания» и т.д.

Все аддикции можно разделить на:

1. **Химические** (в их основе лежит зависимость от ПАВ): алкогольная зависимость, героиновая зависимость и др.
2. **Нехимические** (зависимость от определенного поведения): зависимость от азартных игр, зависимость от компьютерных игр и др.
3. **Промежуточные** (объединяют черты химических и нехимических): нарушения пищевого поведения.

Слайд 5. Определение и виды психоактивных веществ

Под психотропным веществом принято понимать вещество, влияющее на ЦНС, под психоактивным – психотропное вещество, обладающее аддиктивными свойствами и способное вызывать зависимость.

Психоактивные вещества (ПАВ) способны при однократном приеме вызывать положительные эмоциональные переживания, а при систематическом употреблении – физическую и психическую зависимость.

Психотропные вещества – ПАВ, оборот которых регулируется международными конвенциями.

Различают следующие виды ПАВ:

1. **Алкоголь** (приравнен по статусу к пищевым продуктам).
2. **Наркотики** – должны соответствовать трем критериям:
 - а) Обладают свойствами ПАВ (**медицинский критерий**);
 - б) Немедицинское потребление имеет большую социальную значимость (**социальный критерий**);
 - в) Включено в список наркотических средств и запрещено к распространению и употреблению (**юридический критерий**).
3. **Ненаркотические ПАВ** (ПАВ, но не входят в список наркотиков).

В зависимости от вида ПАВ получило свое название и заболевание:

- **Алкогольная зависимость (алкоголизм, хронический алкоголизм, по МКБ-10 – синдром зависимости от алкоголя)** – болезнь, вызванная зависимостью от приема спиртосодержащих продуктов (вина, пива, крепких спиртных напитков и др.).
 - **Наркомания (по МКБ-10 – синдром зависимости от наркотических веществ)** – болезнь, вызванная систематическим употреблением ПАВ, включенных в государственный список наркотических веществ, проявляющаяся психической и физической зависимостью от них (например, героиновая зависимость, кокаиновая зависимость и т.п.).
 - **Токсикомания** – болезнь, вызванная систематическим употреблением психоактивных веществ, **НЕ** включенных в государственный список наркотических веществ, проявляющаяся психической и физической зависимостью от них (например, зависимость от летучих растворителей и др.).
 - **Полинаркомания** – одновременная зависимость от двух и более наркотиков.
 - **Политоксикомания** – одновременная зависимость от двух и более ненаркотических веществ.
 - Одновременная зависимость от одного наркотического и другого ненаркотического вещества – **осложненная наркомания**.
- С клинической стороны подход к больным наркоманиями и токсикоманиями и принципы их терапии идентичны. Различия определяются только юридическим критерием, который отсутствует при токсикоманиях. Список наркотических веществ постоянно пополняется новыми наименованиями, и болезни переходят из токсикоманий в наркомании.

Слайд 6. Клинико-фармакологическая классификация ПАВ

Психолептики (с седативным действием): алкоголь, опиаты, барбитураты, бензодиазепины.

Психоаналептики (со стимулирующим действием): кофеин, кокаин, эфедрин, амфетамин и его производные, катиноны.

Психодислептики: ЛСД, каннабис, летучие наркотически действующие вещества (ингалянты).

Лекарственные вещества с эффектами ПАВ:

- Барбитураты;
- Бензодиазепины;
- Наркотические анальгетики;
- Эфедрин.

Перечень наркотических веществ и их прекурсоров регламентируется Постановлением Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», которое несколько раз в год претерпевает изменения и дополнения (вносятся по Постановлению Правительства РФ).

Уголовное наказание предусмотрено ст. 228 УК РФ:

Статья 228. Незаконные приобретение, хранение, перевозка, изготовление, переработка наркотических средств, психотропных веществ или их аналогов, а также незаконные приобретение, хранение, перевозка растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества, либо их частей, содержащих наркотические средства или психотропные вещества.

Статья 228.1. Незаконные производство, сбыт или пересылка наркотических средств, психотропных веществ или их аналогов, а также незаконные сбыт или пересылка растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества, либо их частей, содержащих наркотические средства или психотропные вещества.

Статья 228.2. Нарушение правил оборота наркотических средств или психотропных веществ.

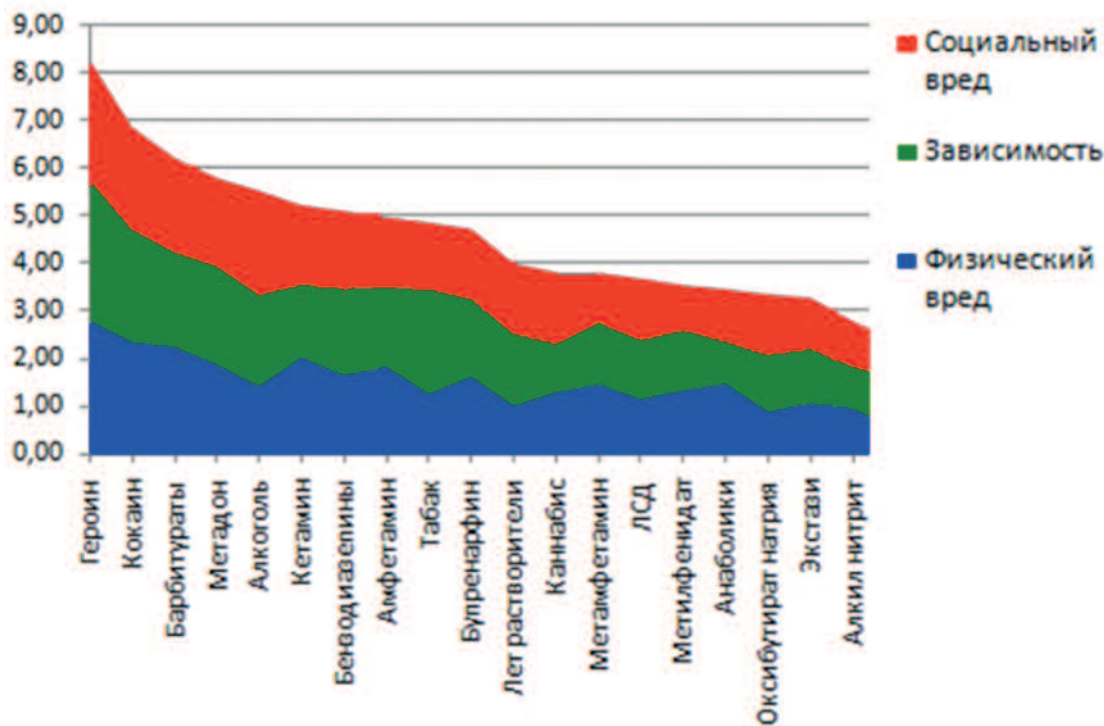
Статья 228.3. Незаконные приобретение, хранение или перевозка прекурсоров наркотических средств или психотропных веществ, а также незаконные приобретение, хранение или перевозка растений, содержащих прекурсоры наркотических средств или психотропных веществ, либо их частей, содержащих прекурсоры наркотических средств или психотропных веществ.

Статья 228.4. Незаконные производство, сбыт или пересылка прекурсоров наркотических средств или психотропных веществ, а также незаконные сбыт или пересылка растений, содержащих прекурсоры наркотических средств или психотропных веществ, либо их частей, содержащих прекурсоры наркотических средств или психотропных веществ.

Слайд 7. Сравнение отдельных форм химических аддикций

ПАВ сложно сравнивать между собой в связи с различными механизмами из действия и сложностью объективизировать их вред. Наиболее часто для этого используется оценка мнений врачей, пациентов и их родственников.

Диаграмма составлена по данным: Nutt D. et al. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse // Lancet. – 2007. - № 369.- P. 1047-1053.



Слайд 8. Этиопатогенез аддикций: биологические теории

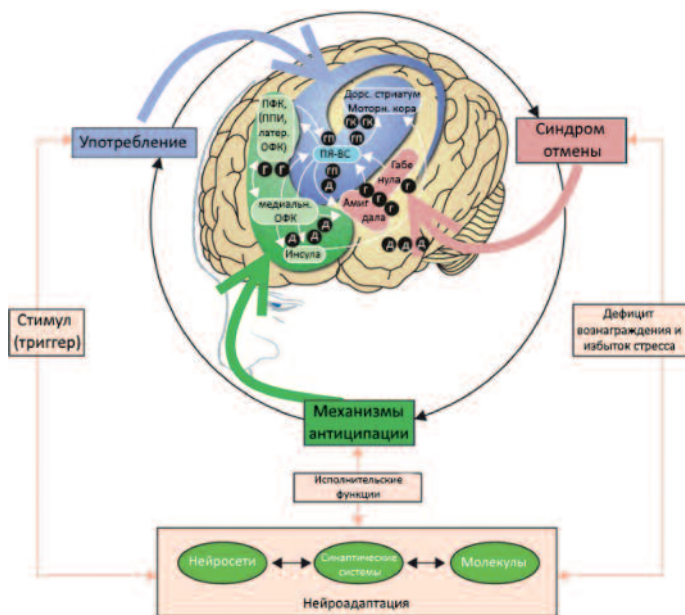
«Цветок» И.П. Анохиной



Для всех аддикций характерны общие нейрофизиологические механизмы, связанные с нарушением в работе ДОФАминовой и связанных с ним нейромедиаторных систем в мозговом центре подкрепления и аффективной регуляции. Под воздействием ПАВ происходит выброс ДОФАмина, что вызывает эйфорию и прочие психоактивные эффекты. Это главный нейробиологический механизм аддикции. Недостаток ДОФАмина в дальнейшем вызывает абстинентный синдром и физическую зависимость. Настоящие данные о нейрофизиологии аддикций суммированы в следующей схеме (адаптировано из Koob G.F., Volkow N.D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis // Lancet Psychiatry. 2016;3(8):760-773)

Вовлеченные в формирование аддикций нейронные сети соответствуют трем функциональным доменам:

- 1) **употребление/ «запой»** (связан с мозговой системой награды, куда входят базальные ганглии (выделен синим) – прилежащее ядро (ПЯ), вентральный стриатум (ВС), дорсальный стриатум и часть моторной коры);
 - 2) **синдром отмены / отрицательный аффект** (связан с зоной отрицательных эмоциональных состояний и стресса (выделен красным): амигдала и габенула)
 - 3) **механизмы антиципации** (ожидания, «крейвинга», патологического влечения) (связаны с мозговой зоной импульсивности и исполнительных функций (выделен зеленым)): префронтальная кора (ПФК), передняя поясная извилина (ППИ), латеральная орбитофронтальная кора (ЛОФК), медиальная орбитофронтальная кора, инсула.
- Стрелки изображают основные цепи соединений между доменами, а черные точки относятся к нейрорхимическим и нейроспецифическим путям, которые поддерживают изменения мозга, формирующие стабильность аддикции: д – дофамин, г – глутамат, гк – ГАМК, гп – ГАМК-пептиды.



Склонность к формированию аддикций передается по наследству генетическим путем, но проявление «склонности» часто зависит от внешних (средовых) факторов.

В настоящий момент доступно медико-генетическое консультирование по поводу склонности к формированию аддикций. Оно проводится комплексным методом с использованием клинико-диагностического, генеалогического, психофизиологического, психологического, биохимического и клинико-генетического метода. В последнем проводится генотипирование по 6 генам:

- ген фермента синтеза ДОФАмина – TH;
- гены ферментов метаболизма ДОФАмина – DBH, COMT;
- гены ДОФАминовых рецепторов типа 2 (DRD2) и 4 (DRD4);
- ген переносчика ДОФАмина (DAT).

Минимальный комплекс маркёров биологической предрасположенности к зависимости от ПАВ:

- **клинические:**
 - о наличие двух или более кровных родственников, страдающих алкоголизмом или наркоманиями
 - о раннее курение и злоупотребление алкоголем
 - о синдром минимальной мозговой дисфункции в детстве
 - о эмоциональная нестабильность, повышенная возбудимость, склонность к депрессиям
 - о трудный пубертат с преобладанием черт психического инфантилизма
 - о дефицит внимания
 - о чувство неудовлетворённости, постоянный поиск новизны
- **биологические:**
 - о низкая концентрация в моче и крови дофамина
 - о низкая активность DBH в плазме крови
- **генотипические маркёры** (индивидуальный генотипический профиль по трём генам: DRD2, DRD4, COMT):
 - о коэффициент генетического риска более 10%.

Слайд 9. Этиопатогенез аддикций: психологические и социологические теории

Психологические теории – аддикции формируются у людей с определенным личностным преморбидным складом:

- доминирует эмоционально-неустойчивый (пограничный), нарциссический и зависимый тип личности
- трудности в совладании с негативными эмоциями, низкая эмоциональная толерантность, внушаемость и ведомость
- склонность к аутоагрессивному (саморазрушающему) поведению*
- недостаток надежной привязанности в детстве (привязанность к человеку и зависимость от ПАВ локализованы в одном отделе мозга и конкурируют между собой)

Социологические теории:

- Культурно-исторические предпосылки (например, в исламских странах в связи с религиозным табу намного ниже уровень алкогольной зависимости)
- Макросоциальные факторы (кризис системы ценностей вызывает повышение уровня тревожности)
- Микросоциальный уровень (влияние ближайшего окружения, молодежные радикальные субкультуры с пропагандой наркотиков)

Выделяют следующие мотивации к употреблению ПАВ:

- 1. Атарактическая мотивация.** Содержание атарактической мотивации заключается в стремлении к приему ПАВ с целью смягчить или устранить явления эмоционального дискомфорта, тревожности, сниженного настроения («запить проблемы», «утопить боль на дне стакана» и т.п.).
- 2. Субмиссивная мотивация.** Содержанием мотивации является неспособность отказаться от предлагаемого кем-нибудь приема ПАВ. При этом выдвигаются различные оправдательные причины, как, например, «неудобно», «не хочу обидеть хороших людей» и др. Мотивация отражает выраженную тенденцию к подчиняемости, конформности, а также желание «быть как все».
- 3. Гедонистическая мотивация.** ПАВ употребляется для повышения настроения, «кайф-эффекта», получения удовольствия в широком смысле этого слова.
- 4. Мотивация с гиперактивацией поведения.** ПАВ потребляется для того, чтобы вызвать состояние возбуждения, активизировать себя. Данная мотивация более характерна для употребления психостимуляторов.
- 5. Псевдокультурная мотивация.** В случаях псевдокультурной мотивации, как правило, большое значение придается атрибутивным свойствам ПАВ. В России это наиболее характерно для употребления алкоголя. Характерны стремление к демонстративности, желание показать «изысканный вкус», произвести впечатление на окружающих редкими и дорогостоящими алкогольными напитками. Эта мотивация обычно сочетается с другими аддиктивными мотивациями и связана со стремлением компенсировать комплекс неполноценности.

Дополнительная литература:

Короленко Ц.П. Социодинамическая психиатрия / Ц.П. Короленко, Н.В. Дмитриева. – М.: «Академический проспект», Екатеринбург: «Деловая книга», 2000. – 460 с.
Шустов Д.И. Аутоагрессия, суицид и алкоголизм / Д.И. Шустов. – Москва: Когито-Центр, 2005. – 214 с.

Слайд 10. Эпидемиология наркологических расстройств

Ожидаемое количество наркопотребителей в различных регионах мира к 2030 году (по данным World Drug Report, 2021)

Основные тенденции мировой наркоситуации (по данным Всемирного доклада о наркотиках за 2018 год):

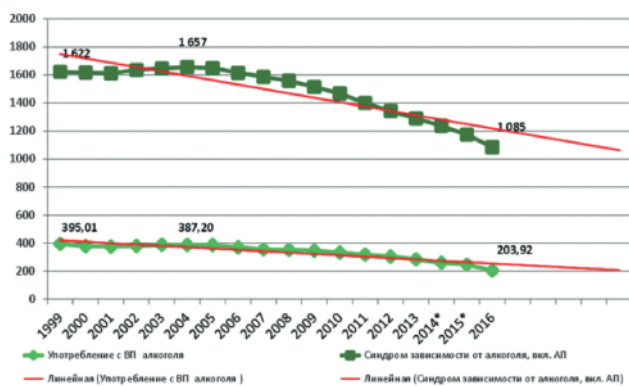
1. Достигнут рекордный уровень производства наркотиков растительного происхождения (в основе рекордного производства опиатов лежит культивирование опийного мака в Афганистане).
2. Существенно выросли объемы производства кокаина (большая часть кокаина в мире производится в Колумбии).
3. Немедицинское употребление и незаконный оборот трамадола становятся основной наркотической угрозой в некоторых районах Африки.
4. В Северной Америке масштабы употребления опиоидных лекарственных средств в немедицинских целях принимают характер эпидемии.
5. Сегодня многие страны сообщают о потреблении бензодиазепинов как об одной из основных проблем употребления наркотиков.
6. Каннабис остается самым широко потребляемым наркотиком в мире, при этом некоторые страны легализуют его употребление в рекреационных целях (без медицинских показаний).
7. Наибольший рост имеет количество синтетических наркотических веществ.
8. В группе наибольшего риска по употреблению наркотиков находятся молодые и пожилые люди.
9. Женщины имеют свою специфику наркопотребления и чаще имеют осложнения (инфекционные заболевания и др.).



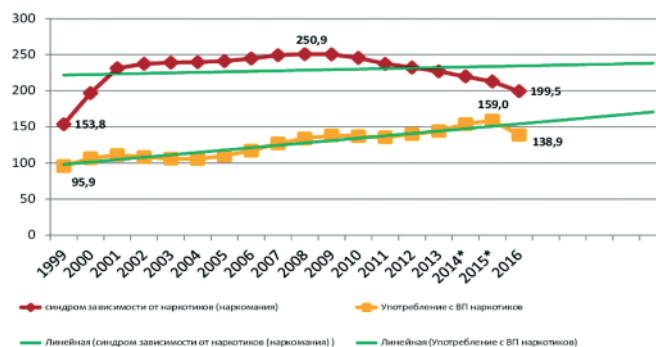
Тенденции в Российской Федерации:

1. Заболеваемость алкогольной зависимостью и употреблением алкоголя с вредными последствиями имеет стабильную тенденцию к снижению.
2. В то время как заболеваемость наркоманиями устойчиво растет, в особенности для синтетических наркотических веществ.

Тенденции и прогноз на 5 лет общей заболеваемости алкоголизмом и употребление с ВП в России (на 100 тыс. нас.)



Тенденции и прогноз на 5 лет общей заболеваемости наркоманиями и употребление с ВП в России (на 100 тыс. нас.)



(графики из Кошкина Е.А., Валькова У.В., Смирновская М.С. Современные тренды развития наркологической ситуации // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы. – М.:КДУ, 2018. – С. 232-235)

Большинство экспертов сходятся во мнении, что реальная распространенность наркологических заболеваний в 4–6 раз превышает цифры официальной статистики. Это связано с тем, что официальные цифры в основном базируются на непрямых показателях:

- количество преступлений и нарушений ПДД, совершенных в состоянии алкогольного или наркотического опьянения
- количество алкогольных психозов (проявления тяжелой алкогольной зависимости, которые очень редко купируются без обращения в специализированные медицинские службы) и т.п.

Слайд 11. Общая психопатология наркологических заболеваний: синдром острой интоксикации и большой наркоманический синдром

Вся клиника аддикций состоит из 3 синдромов:

1. **Синдром острой интоксикации (опьянение)** – зависит от типа ПАВ. Включает в себя эйфорию, расстройства восприятия, мышления, нейровегетативные проявления.
2. **Большой наркоманический синдром**
 - **Синдром измененной реактивности** – изменение толерантности, т.е. количества употребляемого ПАВ для достижения опьянения (сначала наблюдается рост вплоть до максимума – «плато толерантности», а затем снижение), исчезновение защитных рефлексов, изменение формы опьянения (постепенно исчезает выраженная эйфория, меняются личностные паттерны поведения).
 - **Основа любой аддикции** – это **психическая и физическая зависимость**. Психическая зависимость представлена одержимым (труднопреодолимым) влечением к приему ПАВ или совершению определенного поведенческого акта. При этом в состоянии аддиктивного поведения устраняются признаки психического дискомфорта, что закрепляет данное поведение. Физическая зависимость представлена компульсивным (очень сильным, проявляющимся на физическом уровне) влечением, которое выходит на витальный уровень и конкурирует с жизненно важными инстинктами. Физическую зависимость могут формировать только высокопотентные ПАВ (напр., опиоиды, этанол, барбитураты и др.). При поведенческих аддикциях физической зависимости не бывает. Явный признак наличия физической зависимости – синдром отмены (абстинентный синдром).

Альтернативный взгляд, более распространенный в западной наркологии, предполагает объединение физической и психической зависимости в единый **синдром патологического влечения (крейвинг)**, который заключается в непреодолимом желании принять ПАВ или совершить аддиктивный поведенческий акт. Данный феномен основан на механизмах антиципации (предвосхищения), которые базируются в лобной коре.

Выделяют следующие виды синдрома патологического влечения:

- Первичный – возникает на фоне воздержания
 - Вторичный – возникает под влиянием уже принятого ПАВ (напр., симптом «первой рюмки»)
- Усиление первичного патологического влечения в период воздержания может достигать значительного уровня и проявляться особыми психовегетативными нарушениями (тремор, тахикардия, гиперсаливация, непреодолимое желание принять ПАВ для улучшения своего состояния). Этот феномен получил название псевдоабстинентного синдрома («сухое похмелье»).

Симптом «первой рюмки» представляет собой проявление вторичного патологического влечения при алкогольной зависимости и проявляется в резком обострении влечения после первой дозы принятого алкоголя, человек при этом теряет способность контролировать свое поведение и напивается до токсических состояний («до пьяна»). Усиление патологического влечения может также проявляться в симптоме «опережения круга», когда после первой принятой рюмки зависимый не может ждать следующего тоста при застолье и выпивает в промежутках между ними.

Изменения толерантности на начальных этапах зависимости характеризуются ее повышением до максимальных значений («плато» толерантности), а в дальнейшем происходит ее спад и на третьей стадии зависимости на фоне тяжелых соматоневрологических нарушений может наблюдаться интолерантность (прекращение употребления ПАВ).

В настоящий момент продолжаются споры по поводу психопатологической принадлежности синдрома патологического влечения. На ранних этапах он более похож на одержимые идеи, т.к. сопровождается борьбой мотивов, может исчезнуть при переключении на другие эмоционально значимые идеи. В дальнейшем появляются признаки компульсивности, с утратой борьбы мотивов, непреодолимым характером влечения, которое выходит на один уровень с жизненно важными инстинктами (самосохранения и т.д.). Есть мнения, что патологическое влечение можно рассматривать как бредовое расстройство.

Слайд 12. Общая психопатология наркологических заболеваний: абстинентный синдром и анозогнозия

- **Абстинентный синдром** – АС (синдром «отмены») – группа симптомов, возникающая после полного прекращения приема или снижения дозы ПАВ после периода регулярного употребления. АС признак физической зависимости. Центральные симптомы АС представлены психическими нарушениями (тревога, агитация, снижение настроения и др.), периферические – неврологической и соматовегетативной симптоматикой. Состоит из:
 - Токсигенной симптоматики (астения)
 - Обострение латентной соматической патологии (АС – это лакмусовая бумажка соматического здоровья)
 - Аддиктивная симптоматика (аффективные колебания, усиление вторичного патологического влечения)
- **Анозогнозия** – нарушение осознания болезни, отсутствие критического отношения (один из самых специфичных и самых трудных для коррекции симптомов аддикций)

Комплекс соматовегетативных расстройств после однократного приема ПАВ называется **постинтоксикационным синдромом**, и отличается от АС своей длительностью и отсутствием влечения к повторному приему ПАВ.

Слайд 13. Общая психопатология наркологических заболеваний: последствия и осложнения**3. СИНДРОМ ПОСЛЕДСТВИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Последствия аддикций (возникают у всех):

- **Соматические осложнения** – совокупность местных (в месте введения ПАВ) и системных соматических заболеваний, связанных с приемом ПАВ (напр., местный тромбоз при инъекционном употреблении дезоморфина и алкогольный цирроз печени).
- **Синдром психической дегерации** – характеризует специфические изменения личности и включает:
 - нравственно-этическое снижение, сужение круга интересов
 - психоорганический синдром, деменция

Осложнения аддикций (возникают не всегда):

- **Психотические расстройства** – возможные осложнения (чаще всего дебютируют в период абстиненции):
 - делирий
 - острый параноид
 - острый и хронический галлюциноз

Слайд 14. Течение аддикций

Укладывается в рамки аддиктивного континуума:

Абстиненты	Не употребляют ПАВ
Донозологическое употребление	Употребляют разрешенные ПАВ в социально приемлемых условиях в физиологических количествах
Употребление с вредными последствиями (злоупотребление)	Регулярное употребление ПАВ без симптомов психической или физической зависимости, но с вредными последствиями для здоровья или социального благополучия (проблемы на работе или в семье)

Слайд 15. Стадии развития аддикций

1 стадия (стадия психической зависимости)	<ul style="list-style-type: none"> • Патологическое влечение к приему ПАВ (психическая зависимость) • Рост толерантности • Ослабление защитных рефлексов • Изменение формы потребления
2 стадия (стадия физической зависимости)	<ul style="list-style-type: none"> • Появление абстинентного синдрома (физическая зависимость) • Максимум («плато») толерантности • Отсутствие защитных рефлексов • Усиление патологического влечения к приему ПАВ
3 стадия (стадия психической деградации)	<ul style="list-style-type: none"> • На первом плане психоорганические и соматические осложнения • Снижение толерантности и патологического влечения • Деградация личности

Слайд 16. Ремиссии при аддикциях

Большинство аддикций являются первично хроническими заболеваниями, потому при прекращении приема ПАВ говорят о **ремиссии**.

Виды ремиссий:

- Терапевтические (возникают после медицинского вмешательства)
- Спонтанные (возникают без лечения, чаще всего после эмоциональных потрясений, манифестации опасных для жизни заболеваний и т.д.)

Формирование ремиссии:

- Становление ремиссии (после купирования АС и до 6 мес) – характеризуется выраженной аффективной симптоматикой, актуализация патологического влечения
- Стабилизация ремиссии (6–12 мес) – изменение социальных контактов, «борьба мотивов»
- Сформированная ремиссия (после 12 мес воздержания)

Слайд 17. Зависимость от азартных игр (патологический гемблинг)

Под **азартной игрой** понимают заключение пари на деньги или какую-либо материальную ценность на событие с сомнительным исходом с главным намерением получения прибыли или материальных ценностей. Азартная игра зависит в большей степени от случайности, чем от искусства играющих, а главный интерес направлен не на процесс игры, а на её исход.

Патологический гемблинг характеризуется паттерном постоянного или повторяющегося игрового поведения, которое может быть онлайн (т. е. через интернет) или офлайн, проявляющимся:

- нарушение контроля над азартными играми (например, начало, частота, интенсивность, продолжительность, прекращение, контекст);
- повышение приоритетности азартных игр в той мере, в какой азартные игры имеют приоритет над другими жизненными интересами и повседневной деятельностью; и
- продолжение или эскалация азартных игр, несмотря на возникновение негативных последствий.

При этом:

- Игровое поведение может быть непрерывным или эпизодическим и повторяющимся, но проявляется в течение длительного периода времени (например, 12 месяцев).
- Игровое поведение нельзя лучше объяснить другим психическим расстройством (например, маниакальным эпизодом) и не связано с воздействием какого-либо вещества или лекарства.
- Игровое поведение приводит к значительным расстройствам или нарушениям в личной, семейной, социальной, образовательной, профессиональной или других важных сферах функционирования.

Течение игровой зависимости - «игровой цикл»:

- Фаза воздержания.
- Фаза «автоматических фантазий».
- Фаза нарастания эмоционального напряжения.
- Фаза принятия решения играть.
- Фаза вытеснения принятого решения.
- Фаза реализации принятого решения.

Типичные «ошибки мышления» игроманов:

- Деньги решают все, в том числе проблемы эмоций и отношений с людьми.
- Неуверенность в настоящем и ожидание успеха вследствие выигрыша, представление о возможности уничтожить жизненные неудачи успешной игрой.

- Замещение фантазий о контроле над собственной судьбой фантазиями о выигрыше.
- Представление о том, что возможно вернуть долги только с помощью игры, то есть отыграть.
- Эмоциональная связь только с последним игровым эпизодом при даче себе самому слова никогда не играть.
- Убеждение о том, что удастся играть только на часть денег.
- Восприятие денег во время игры как фишек или цифр на дисплее.
- Представление о ставках как о сделках.

В настоящее время, в связи с ограничением по работе игровых заведений на территории РФ, за исключением особых «зон», все большую популярность приобретают онлайн-казино и тотализаторы.

Тест для диагностики Игровой зависимости (от Общества Анонимных Игроманов)

1. Тратили ли вы когда-либо на игру время, отведенное для работы?
2. Бывали ли случаи, когда игра вызвала домашние ссоры или отравляла вашу семейную жизнь?
3. Сказывалась ли игра на вашей репутации?
4. Испытывали ли вы когда-либо раскаяние после игры?
5. Играли ли вы когда-либо для того, чтобы добыть деньги, необходимые для отдачи долга, или чтобы решить какие-либо денежные проблемы?
6. Приводила ли игра к снижению ваших амбиций или к ухудшению эффективности вашей деятельности?
7. Бывали ли моменты, когда после проигрыша вы чувствовали, что должны как можно быстрее вернуться и отыграть?
8. Были ли случаи, когда после выигрыша у вас было настойчивое желание вернуться и выиграть еще?
9. Часто ли вы играете до тех пор, пока не проиграете все деньги, которые у вас с собой?
10. Занимали ли вы когда-либо деньги на игру?
11. Случалось ли вам что-либо продавать, чтобы добыть деньги на игру?
12. Случалось ли вам испытывать нежелание тратить на повседневные расходы деньги, выигранные или отложенные на игру?
13. Случалось ли, что в азарте игры вы забывали об ответственности за собственное благосостояние или благосостояние своей семьи?
14. Доводилось ли вам тратить на игру больше времени, чем вы планировали?
15. Играли ли вы когда-либо, чтобы забыть о неприятностях?
16. Для того, чтобы добыть деньги на игру, делали ли вы что-либо противозаконное, задумывались ли об этом?
17. Случалось ли вам с трудом засыпать из-за мыслей об игре?
18. Вызывает ли у вас разочарования, ссоры или споры желание отправиться играть?
19. Бывало ли у вас желание отметить какую-либо удачу или неожиданно появившиеся деньги проведением нескольких часов за игрой?
20. Случалось ли вам в результате игры задумываться о самоубийстве или причинении себе вреда?

Если более чем на 7 вопросов получены положительные ответы, значит, есть признаки игровой зависимости.

Слайд 18. Другие виды нехимических аддикций

• Зависимость от компьютерных игр (патологический гейминг).

Из всех описываемых в настоящее время нехимических зависимостей только зависимость от компьютерных игр было решено включить в МКБ-11.

Зависимость от компьютерных игр характеризуется паттерном постоянного или периодического игрового поведения (с использованием «компьютерных игр» или «видеоигр»), которое происходит онлайн (т.е. через интернет) или офлайн и проявляется в:

- 1) нарушении контроля над игровым поведением (например, невозможность контролировать начало, частоту, интенсивность, продолжительность, время завершения или содержание игры);
- 2) повышении приоритета игры над другими жизненными интересами и повседневной деятельностью;
- 3) продолжении или усилении игрового поведения, несмотря на возникновение негативных последствий. При этом паттерн игрового поведения достаточно значим и приводит к значительным нарушениям в личной, семейной, социальной, образовательной, профессиональной или других важных сферах жизни.

Паттерн игрового поведения может быть непрерывным или эпизодическим/периодическим. Игровое поведение и другие связанные особенности должны проявляться в течение периода не менее 12 месяцев, чтобы можно было поставить диагноз, хотя требуемая продолжительность может быть сокращена, если обнаруживаются все диагностические требования и симптомы сильно выражены.

• Интернет-зависимость – патологическая тяга к проведению времени в интернете

• **Созависимость** – патологическая вовлеченность в отношения, жертвование собой ради спасения другого человека. Наиболее часто созависимость наблюдается у супругов зависимых (напр., «жены алкоголиков») и у детей, выросших в семьях аддиктов (напр., «взрослые дети алкоголиков»).

Признаки созависимости:

1. Низкая самооценка, стремление «угождать другим»
2. Непреодолимое желание контролировать жизнь других людей
3. Стремление «спасать других», даже ценой самопожертвования

Соотношения зависимости-созависимости определяют семейную динамику аддикции.

Дополнительная литература: Москаленко В.Д. Зависимость: семейная болезнь / В.Д. Москаленко. – М.: «ПЭР СЕ», 2009.

• **Любовная аддикция** – патологическая вовлеченность в незавершенные романтические отношения (например, многолетние отношения женатого мужчины с незамужней девушкой)

• **Трудоголизм** – изменение своего психического состояния через сверхувлеченность работой

• **Шопоголизм** – патологическое влечение к трате денег

Тест на Интернет-зависимость от Кимберли Янг:

1. Часто ли Вы замечаете, что проводите онлайн больше времени, чем намеревались?
2. Часто ли Вы пренебрегаете домашними делами, чтобы провести больше времени в Сети?
3. Часто ли Вы предпочитаете пребывание в Сети интимному общению с партнером?
4. Часто ли Вы заводите новые знакомства с пользователями Интернет, находясь онлайн?
5. Часто ли окружающие интересуются количеством времени, проводимым Вами в Сети?
6. Часто ли страдают Ваши успехи в учёбе или работе, так как Вы слишком много времени проводите в Сети?
7. Часто ли Вы проверяете электронную почту раньше, чем сделать что-то другое, более необходимое?
8. Часто ли страдает Ваша производительность труда из-за увлечения Интернетом?
9. Часто ли Вы занимаете оборонительную позицию и скрываете, когда Вас спрашивают, чем Вы занимаетесь в Сети?
10. Часто ли Вы блокируете беспокоящие мысли о Вашей реальной жизни утешительными мыслями об Интернете?
11. Часто ли Вы обнаруживаете себя предвкушающим, как вновь окажетесь в Интернете?

12. Часто ли Вы ощущаете, что жизнь без Интернета скучна, пуста и безрадостна?
13. Часто ли Вы ругаетесь, кричите или иным образом выражаете свою досаду, когда кто-то пытается отвлечь Вас от пребывания в Сети?
14. Часто ли Вы пренебрегаете сном, засиживаясь в Интернете допоздна?
15. Часто ли Вы предвкушаете, чем займетесь в Интернете, находясь офлайн, или фантазируете о пребывании онлайн?
16. Часто ли Вы говорите себе "еще минутку", находясь онлайн?
17. Часто ли терпите поражение в попытках сократить время, проводимое в Сети?
18. Часто ли Вы пытаетесь скрыть количество времени, проводимое Вами в Сети?
19. Часто ли Вы выбираете провести время в Интернете, вместо того, чтобы выбраться куда-либо с друзьями?
20. Часто ли Вы испытываете депрессию, подавленность или нервозность, будучи вне Сети и отмечаете, что это состояние проходит, как только Вы оказываетесь онлайн?

На каждый вопрос надо дать ответ в следующем диапазоне:

- Крайне редко (1 балл)
- Иногда (2 балла)
- Регулярно (3 балла)
- Часто (4 балла)
- Всегда (5 баллов)

Интерпретация результатов:

- 20 – 49 баллов – норма
- 50 – 79 баллов – пограничные
- 80 – 100 баллов – зависимые

Слайд 19. Новые виды аддикций

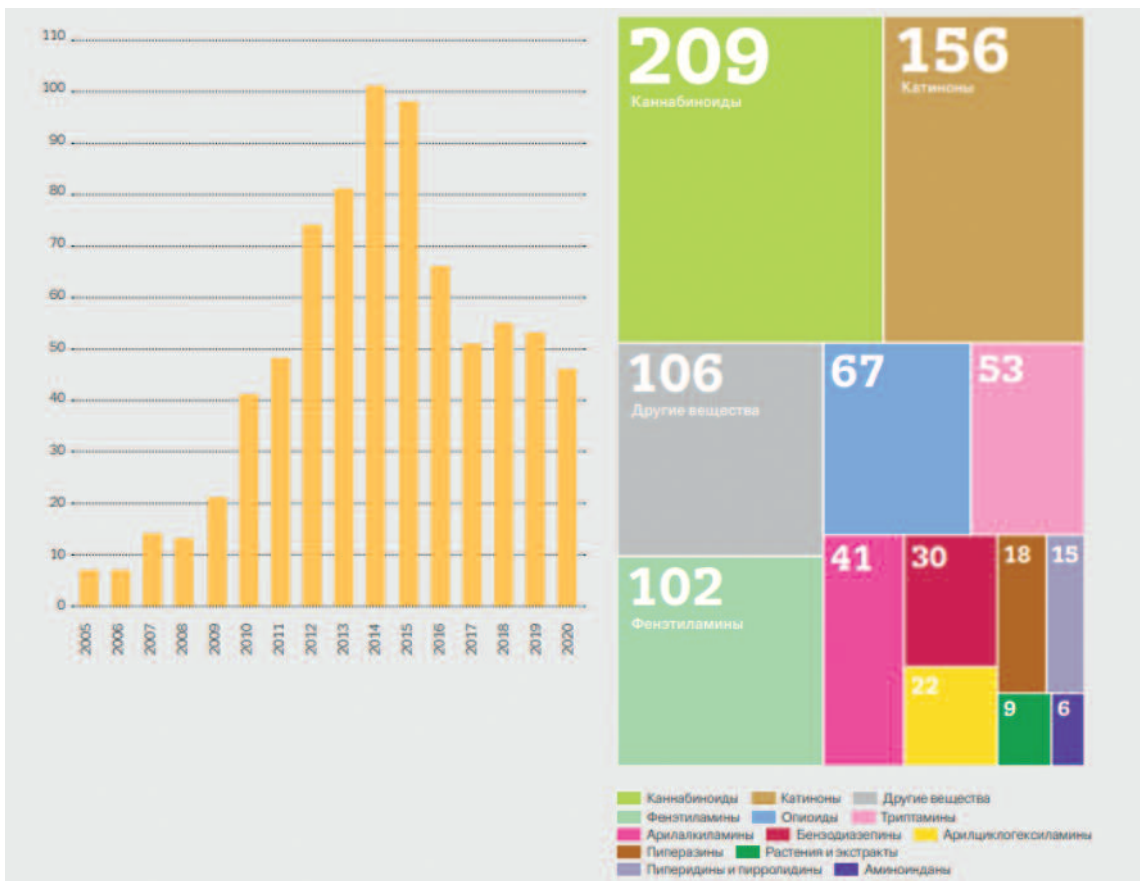
Мир аддикций меняется, постоянно появляются новые виды психоактивных веществ, описываются различные виды поведенческих зависимостей. Примером этого явления может быть ситуация с целой группой психоактивных веществ – курительных смесей, которые получили общее название «Спайсы». После своего появления они свободно продавались в магазинах, и любой желающий мог их купить без всяких ограничений. Затем их распространение переместилось в сеть Интернет, где они продавались под маской «травяных ароматических сборов» и т.п., также виртуально производилась и оплата данных покупок, что исключало очный контакт дилера и потребителя. А в декабре 2014 года было принято Постановление Правительства РФ № 1340, которое вносит их в список запрещенных веществ. К сожалению, «дизайнеры» новых наркотических веществ опережают запретительные меры Правительства, потому рассматривается возможность упрощения процедуры добавления новых позиций в этот список и передача этой функции полиции.

Новые виды наркотических веществ получили название «дизайнерские наркотики»:

- Это искусственные заменители натурального действующего наркотического вещества, которые полностью или частично воспроизводят его свойства, близки ему по строению и обладают его эффектами
- Они создаются путём изменения химической структуры либо созданием новых препаратов
- Таким образом, на некоторое время удаётся обойти действующее законодательство, поскольку вновь синтезированные вещества не включены в список запрещённых препаратов и их прекурсоров

С каждым годом «дизайнерских» наркотиков становится все больше. По данным Европейского центра мониторинга наркотиков и наркоманий, пик выявления новых «дизайнерских» ПАВ пришелся на 2014 год, после которого наметился некоторый спад. В настоящее время в Европе насчитывают более 700 видов «дизайнерских» ПАВ.

Количество и разновидности впервые выявленных новых наркотических веществ по данным Европейского центра мониторинга наркотиков и наркоманий (данные из European Drug Report 2021)



Слайд 20. Лечение наркологических заболеваний

Основные принципы	<ul style="list-style-type: none"> • Добровольность или обязательность (по решению суда) • Комплексность • Индивидуальность • Полный отказ от употребления ПАВ или постепенное снижение дозы и снижение вреда
Уровни терапевтического воздействия	<ul style="list-style-type: none"> • Биологический → фармакотерапия • Психологический → психотерапия • Социальный → медико-социальная реабилитация • Духовный
Мишени терапевтического воздействия	<ul style="list-style-type: none"> • Мишени, связанные с формированием патологического влечения • Мишени, связанные с токсическим действием ПАВ
Этапы лечения	<ol style="list-style-type: none"> 1. Купирование абстинентного синдрома (детоксикация) 2. Восстановительная и противорецидивная терапия 3. Медицинская и социальная реабилитация

Лечение алкоголизма и наркомании в Российской Федерации может быть добровольным или обязательным. Обязательное лечение, в отличие от принудительного, которое должно быть исполнено в любом случае, предполагает наличие информированного добровольного согласия лица и санкции при отказе от него (напр., замена условного осуждения реальным).

Существуют следующие виды обязательного лечения и реабилитации наркологических больных:

1. Обязательное лечение **условно осужденных за любое преступление** по ч. 5 ст. 73 УК РФ, назначается решением суда и проводится в медицинских наркологических организациях общемедицинской системы здравоохранения.
2. Обязательное лечение **осужденных в местах лишения свободы** по ст. 18 УИК РФ, назначается врачебной комиссией пенитенциарного учреждения и организуется в медицинских учреждениях мест лишения свободы.
3. Обязательное лечение от наркомании, медицинская и социальная реабилитация **осужденных с отсрочкой исполнения наказания**, назначается при наличии желания осужденного решением суда по ст. 72.1 и 82.1 УК РФ за **нетяжелое преступление в сфере оборота наркотических средств** и организуется в медицинских организациях общемедицинской системы здравоохранения и в реабилитационных организациях (**альтернативное лечение**);
4. Обязанность пройти диагностику, профилактические мероприятия, лечение от наркомании и (или) медицинскую и (или) социальную реабилитацию, назначается по ч. 2.1 ст. 4.1 КоАП РФ при назначении административного наказания за совершение **административных правонарушений в области законодательства о наркотических средствах, психотропных веществах и об их прекурсорах лицам, которые потребляют наркотические средства или психотропные вещества без назначения врача либо новые потенциально опасные ПАВ**.

Виды реабилитации:

Медицинская реабилитация относится к медицинским услугам и представляет собой комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и/или компенсацию утраченных функций организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество. Медицинская реабилитация относится к виду специализированной медицинской помощи и требует лицензирования.

Социальная реабилитация включает в себя действия реабилитационных учреждений, предусматривающие проведение совокупности медицинских, психологических, воспитательных, педагогических, социально-психотерапевтических, правовых и социальных мер, направленных на восстановление физического, психического, духовного и социального здоровья, способности функционирования в обществе (реинтеграцию) без употребления ПАВ и на избавление вышеуказанных лиц от патологической зависимости от ПАВ, восстановление их личности и социального статуса, преобразование и восстановление мировоззрения этих лиц, направленного на соблюдение здорового образа жизни. Методологические основы ее деятельности не закреплены законодательно.

Основной моделью **стационарной и амбулаторной реабилитации** является **Миннесотская модель** («12 шагов»), которая реализуется в тесном сотрудничестве с группами само- и взаимопомощи Анонимные Алкоголики и Анонимные Наркоманы. Программа предполагает прохождение зависимым через 12 последовательных этапов («шагов») выздоровления, при котором он формирует навыки психологического, социального и духовного навыка трезвости. Часто эта программа совмещается с конфессиональными сообществами, приобретая религиозную направленность.

Методикой, хорошо зарекомендовавшей себя при начальных этапах работы с зависимым, является **Мотивационное интервью**, которое представляет собой недирективную модель построения взаимоотношений и психотерапии, повышающую мотивированность зависимых к лечению.

Дополнительная литература:

Клименко Т.В., Игонин А.Л., Кузнер А.В. *Современные виды обязательного лечения лиц с наркологическими расстройствами: правовые и медицинские аспекты, эффективность// Вопросы наркологии. – 2018. - №5. – С. 8-20.*

Клименко Т. В., Дудко Т. Н., Целинский Б. П. *Оценка деятельности по медицинской и социальной/комплексной реабилитации лиц с зависимостью от психоактивных веществ: Методические рекомендации. — М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2017. — 32 с. — ISBN 978-5-86002-191-4.*

Слайд 21. Профилактика аддикций

- **Первичная** (универсальная) – предотвращение начала употребления ПАВ;
- **Вторичная** (селективная) – ранняя диагностика и предотвращение развития болезни;
- **Третичная** (индикативная) – профилактика осложнений, рецидивов и инвалидизации.

Основные подходы к профилактике:

1. Информационный – распространение информации о вреде ПАВ
2. Эмоциональное обучение – повышение устойчивости к стрессам
3. Социальный – влияние среды и окружения
4. Формирование жизненных навыков – изменение поведения
5. Поиск альтернативного потреблению ПАВ поведения
6. Укрепление здоровья
7. Интегративный – объединяет все предыдущие

Об эффективности и безопасности trazодона при расстройствах с соматическими симптомами (Обзор литературы и представление двух клинических случаев)

Р.А. Беккер¹, Ю.В. Быков²

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

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

Абстракт

Психические расстройства, протекающие с разнообразными соматическими симптомами, известны человечеству с незапамятных времён. Исторически первое описание того, что позже было названо «истерией», а сегодня зовётся конверсионным расстройством или функциональным неврологическим расстройством, – содержится ещё в древнеегипетском Папирусе Эберса, авторство оригинала которого безымянный переписчик приписывает вице-фараону Имхотепу (ок. 2700 г. до нашей эры). А исторически первое описание «меланхолии» (то есть депрессии с выраженными витальными, соматическими симптомами) было дано ещё Гиппократом (ок. 460–370 г. до нашей эры). Впоследствии изучение и попытки лечения обоих этих расстройств сыграли огромную роль в истории психиатрии.

Как показывают современные эпидемиологические данные, различные соматоформные, соматизированные и конверсионные расстройства встречаются в популяции намного чаще, чем было принято считать ранее. В то же время эти разновидности психических расстройств часто приводят к инвалидизации пациентов, в среднем плохо поддаются лечению, часто проявляют признаки терапевтической резистентности или, наоборот, «отрицательной терапевтической резистентности» (интолерантности к психотропным лекарствам) и часто бывают коморбидны с депрессивными и тревожными расстройствами, часто осложняются присоединением тех или иных химических зависимостей, в том числе, порой, ятрогенных. Всё это обуславливает актуальность проблемы их лечения.

В данной статье мы обосновываем, почему, вследствие ряда особенностей его рецепторного профиля, атипичный антидепрессант (ААД) trazодон может во многих случаях оказаться наиболее подходящим выбором для психофармакотерапии (ПФТ) этих расстройств, рассматриваем имеющуюся доказательную базу для его применения в этом качестве, а затем представляем два клинических случая эффективности trazодона при лечении соматоформных расстройств из нашей собственной практики.

Ключевые слова: истерия, конверсионное расстройство, соматоформное расстройство, соматизированное расстройство, ипохондрия, соматоформный болевой синдром.

Для цитирования: Р.А. Беккер, Ю.В. Быков. Об эффективности и безопасности trazодона при расстройствах с соматическими симптомами (Обзор литературы и представление двух клинических случаев). Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 2: 15–32.

On the efficacy and safety of trazodone in somatic symptom disorders (A Literature Review with Presentation of Two Clinical Cases)

R.A. Bekker¹, Yu.V. Bykov²

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

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

Abstract

Mental disorders with a variety of somatic symptoms have been known to mankind since prehistoric times. Historically, the first description of what was later called «hysteria» and what today is called a conversion disorder or a functional neurological disorder is contained in the ancient Egyptian Ebers Papyrus, the authorship of the original of which is attributed by an unnamed scribe to the Vice-Pharaoh Imhotep (c. 2700 BC). Also historically the first description of so-called «melancholy» (that is, depression with pronounced vital, somatic symptoms) was given by Hippocrates (c. 460—370 BC). Subsequently, the scientific study and attempts to treat both of these disorders played a huge role in the history of psychiatry.

As modern epidemiological data show, various somatoform, somatization and conversion disorders occur in the population much more often than previously thought. At the same time, these types of mental disorders often lead to severe disability, are often difficult to treat, often show signs of therapeutic resistance or, conversely, «negative therapeutic resistance» (intolerance to psychotropic drugs). Those disorders also are often comorbid with depressive and anxiety disorders. Their lifetime course is often complicated by the development of certain chemical dependencies, including, at times, iatrogenic ones. All this said, the actuality of having an effective treatment for those disorders should be evident to the reader.

In this article, we justify why, due to a number of distinctive features of its receptor profile, the atypical antidepressant trazodone may in many cases be the most appropriate choice for psychopharmacotherapy of those disorders. Then we briefly review the available evidence base for the use of trazodone to treat those disorders. Then we present two clinical cases which illustrate the effectiveness and safety of trazodone in the treatment of somatoform disorders in our own practice.

Keywords: hysteria, conversion disorder, somatoform disorder, somatization disorder, hypochondriasis, somatoform pain syndrome, somatoform autonomic dysfunction, alpha-1 adrenoceptor, 5-HT1A receptor, 5-HT2A receptor, trazodone.

For citation: R.A. Bekker, Yu.V. Bykov. On the efficacy and safety of trazodone in somatic symptom disorders (A Literature Review with Presentation of Two Clinical Cases). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 2: 15–32.

Введение (Немного об истории психосоматических расстройств)

Психические расстройства, протекающие с разнообразными соматическими симптомами, известны человечеству с глубокой древности. И с древнейших же времён че-

ловечеством предпринимались попытки их классификации и лечения [Dollie F, 1974; Okasha A, 2001].

Ещё древнеегипетские врачи в знаменитом «Папирусе Эберса», который датируется 1550 годом до нашей эры и авторство которого безымянный его копировщик припи-

сылает вице-фараону Имхотепу, жившему ещё намного раньше (около 2700 года до нашей эры) и впоследствии провозглашённым древнеегипетскими жрецами богом-покровителем медицины, впервые описали некое психическое расстройство, поразительно напоминающее по своим симптомам то расстройство, которое позднее знаменитый древнегреческий врач, Гиппократ из Коса (живший между 460 и 370 годами до нашей эры), назовёт «истерией». Более того, древние египтяне задолго до Гиппократа выдвинули теорию о том, что, якобы, природа этого расстройства связана с «блужданием матки» [Dollie F, 1974; Okasha A, 2001].

Позднее Гиппократ из Коса, наряду с повторным описанием «истерии» и введением для неё этого наименования, описал в своих трудах классическую картину тяжёлой «эндогенной», меланхолической формы депрессии, и предложил для неё название «меланхолия». При этом он особо выделил и подчеркнул наличие в картине этой болезни, наряду с психическими симптомами, такими как тяжёлая тоска и подавленность, нежелание жить, отсутствие способности радоваться и испытывать удовольствие от жизни, выраженная тревожность, также целого ряда характерных соматических симптомов, таких, как снижение или отсутствие аппетита, бессонница, исхудание, физическая слабость, разнообразные телесные боли, запоры, учащённое сердцебиение, потливость, тремор [Bourgeois ML, 2002; Crocq MA, 2015].

Как само описание меланхолической формы депрессии, впервые данное Гиппократом из Коса, так и выделение этой формы депрессии из прочих возможных форм её протекания по сей день сохраняют свою актуальность. В МКБ-10 и в DSM-IV-TR эта форма депрессии называется «депрессия с соматическими симптомами». Это наименование ещё раз подчёркивает важность выделения и изучения именно соматических симптомов в общей картине депрессивного расстройства, как для правильной диагностики и дифференциальной диагностики, так и для планирования адекватного лечения [Bourgeois ML, 2002; Crocq MA, 2015; Мазо ГЭ, Незнанов НГ, 2012].

Так называемая «атипичная» форма депрессии, в свою очередь, отличается от «классической меланхолической» её формы – не чем иным, как именно инвертированными соматовегетативными признаками – повышением аппетита (гиперфагией) вместо его снижения или полного исчезновения (гипорексии или даже полной анорексии), прибавкой массы тела вместо исхудания, повышенной сонливостью или увеличением суточного количества сна (гиперсомнией) вместо бессонницы (инсомнии), свинцовой тяжестью или болями в конечностях (то есть в дистальных концах тела) вместо сдавливания, тяжести или болей в центре тела – за грудиной («витальной тоски», «сердечной тоски») [Bourgeois ML, 2002; Crocq MA, 2015; Мазо ГЭ, Незнанов НГ, 2012].

Часто наблюдаемая при депрессивных и тревожных расстройствах триада соматовегетативных симптомов, отражающая гиперактивность симпатно-адреналовой части вегетативной нервной системы (ВНС) при этих заболеваниях, – расширение зрачков (мидриаз), тахикардия и спастические запоры (при депрессиях) либо склонность к метеоризму и диарее (при тревожных состояниях) – настолько характерна, что даже получила в своё время название «триада Протопопова». Однако нередко наблюдаются при депрессиях и тревожных расстройствах и другие симптомы гиперактивности симпатно-адреналового отдела ВНС, в частности такие, как тошнота, сухость во рту, колебания артериального давления с наклоном к

его повышению и большой пульсовой разницей, бледность кожных покровов, холодные руки и ноги, потливость (гипергидроз), тремор, напряжение скелетных мышц, спонтанная акатизия (непоседливость, неусидчивость, потребность постоянно менять позу) в отсутствие предшествующего приёма психотропных препаратов, способных вызвать акатизию [Gupta RK, 2009; Мазо ГЭ, Незнанов НГ, 2012].

В совсем недавнем историческом прошлом многие учёные, в частности выдающийся швейцарский психиатр Поль Кильхольц, посвятили много времени изучению и поиску способов лечения так называемых «маскированных», или соматизированных депрессий, а также состояний «маскированной», или соматизированной тревоги, то есть – таких состояний, при которых пациент, возможно, вообще не ощущает или в сравнительно малой степени ощущает субъективное чувство тревоги или тоски, подавленности, депрессии – однако эти состояния, тем не менее, проявляются определёнными соматовегетативными симптомами, иногда очень обильными, очень разнообразными и имеющими тяжёлый, даже инвалидизирующий пациента характер [Беккер РА с соавт, 2019].

С другой же стороны, исследование и попытки лечения того расстройства, которое Гиппократ, описав, впервые предложил назвать «истерией», – тоже сыграло огромную роль в истории зарождения и развития всей современной психиатрии, не меньшую, чем исследование депрессивных расстройств. Именно из изучения и попыток лечения пациенток с «истерией» – выросли сначала медицинский гипноз, принесённый в психиатрию и неврологию знаменитым французским неврологом Жаном Мартеном Шарко, а затем – теория и практика психоанализа Зигмунда Фрейда – ставшая исторически первой попыткой поставить известную ещё с догиппократовских времён наивную эмпирическую практику психотерапии («лечения ободряющим словом») на прочную научную и идейно-философскую основу [Морозов ПВ с соавт, 2020].

Между тем, как мы сегодня знаем, «все мы вышли из фрейдовской шинели». Все направления современной психотерапии выросли либо из дальнейшего развития и обогащения «классического фрейдизма» (неофрейдизм), либо из отрицания его отдельных догматов при сохранении общего психоаналитического, психодинамического подхода (юнгианская, адлеровская и другие психоаналитические и психодинамические школы), либо из отрицания самой идеи психоанализа и поиска других, более практичных и эффективных и более быстродействующих методов психотерапии (такова, например, когнитивно-поведенческая психотерапия – КПТ) [Морозов ПВ с соавт, 2020].

В последующем, по мере продолжения изучения «истерии», стало понятно, что это – не одно какое-то расстройство, а большая и весьма гетерогенная по клинической картине и степени тяжести группа психических расстройств с различным патогенезом, разным течением и прогнозом. Кроме того, само название этой болезни – «истерия», которое ещё со времён Гиппократа было исторически сопряжено с представлением о «бешенстве матки» и о недостатке сексуальной активности как причине этой болезни (это отражено даже в самой этимологии древнегреческого слова *hysteria*), – со временем стало восприниматься как оскорбительное, стигматизирующее, дискриминационное и сексистское. Более того, оно научно некорректно, так как ещё Зигмунд Фрейд доказал, что «истерией» могут страдать вовсе не только женщины [Морозов ПВ с соавт, 2020].

На основании новых научных данных ту гетерогенную группу расстройств, которые раньше обобщённо называли «истерией», в МКБ-10 и в DSM-IV разделили на конверсионные расстройства – conversion disorders (или, по более новой терминологии, функциональные расстройства с неврологическими симптомами – functional neurological symptom disorders), соматоформные расстройства (somatoform disorders), соматизированные расстройства (somatization disorders) и ипохондрическое расстройство – hypochondriasis (или, по более новой терминологии, тревожное расстройство болезни – illness anxiety disorder) [Maj M et al, 2005; Charis C, Panayiotou G, 2018].

В общей группе соматоформных расстройств (somatoform disorders) обе классификации выделяют такие важные их частные случаи, как соматоформное болевое расстройство (somatoform pain disorder) и соматоформная вегетативная дисфункция (СВД) – somatoform autonomic dysfunction [Maj M et al, 2005; Charis C, Panayiotou G, 2018].

Забегая немного вперёд, сообщим, что представленные в настоящем обзоре два клинических примера эффективности тразодона при соматоформных расстройствах из нашей собственной практики – относятся как раз к этим двум частным разновидностям соматоформных расстройств. Клинический пример № 1 описывает пациента с тяжёлым хроническим соматоформным болевым расстройством, у которого тразодон оказался одним из ключевых компонентов эффективной комбинации лекарств, а клинический пример № 2 – описывает пациента с СВД, у которого тразодон оказался эффективен в монотерапии.

Более поздняя классификация DSM-5, а также во многом идеологически наследующая ей МКБ-11 – устранили разделение на соматизированные расстройства (somatization disorders) и соматоформные расстройства (somatoform disorders), которое оказалось во многом искусственным и натянутым, а кроме того – клинически бесполезным и поэтому не нужным. Вся категория соматоформных расстройств теперь называется «расстройством с соматическими симптомами» (somatic symptom disorders). Вместе с тем выделение таких частных случаев, как психосоматическое болевое расстройство (psychosomatic pain disorder), сохранило актуальность и в новой классификации [Charis C, Panayiotou G, 2018].

Близко к этой группе расстройств примыкает также дисморфическое расстройство тела (body dysmorphic disorder), которое ранее называли дисморфофобией (dysmorphophobia) [Maj M et al, 2005; Charis C, Panayiotou G, 2018].

Ряд авторов обращают внимание на то, что ипохондрическое расстройство (тревожное расстройство болезни) и дисморфическое расстройство тела – имеют, по их мнению, гораздо большее феноменологическое сходство с классическим обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), чем с другими соматоформными или соматизированными расстройствами, или, например, чем с другими тревожными расстройствами. Они, в частности, указывают, что ипохондрическое расстройство сопровождается преокупацией, патологической фиксацией на мыслях о возможной тяжёлой или неизлечимой болезни, а также компульсивным поиском и отслеживанием симптомов подозреваемых болезней, а дисморфическое расстройство тела сопровождается точно такой же патологической фиксацией на мыслях о возможном уродстве, недостатке или дефекте внешности, и компульсивным поиском путей и способов его обнаружения и исправления (либо же путей и способов его сокрытия от посторонних взглядов) [Pittenger C, 2017; Abramowitz JS et al, 2017].

В обоих случаях очевидно сходство данных проявлений с обсессиями и компульсиями при классическом ОКР. На этом основании данные авторы предлагают перенести ипохондрическое расстройство и дисморфическое расстройство тела из раздела соматоформных расстройств (или, по-новому, «расстройств с соматическими симптомами») в раздел расстройств обсессивно-компульсивного спектра (РОКС), по аналогии с такими ныне уже общепризнанными РОКС, как компульсивный шоппинг, патологическое накопительство, патологический гемблинг [Pittenger C, 2017; Abramowitz JS et al, 2017].

В качестве дополнительных обоснований для своей точки зрения данные авторы указывают, что ипохондрическое расстройство и дисморфическое расстройство тела имеют сходство с ОКР не только на уровне феноменологии, но и на уровне патофизиологии мозга (например, паттернов активации определённых зон мозга в ответ на определённый триггер, по сравнению со здоровым контролем), и на уровне ответа на психофармакотерапию (ПФТ), поскольку при обоих типах психических расстройств – и при ипохондрическом расстройстве, и при дисморфическом телесном расстройстве – эффективны те же лекарства, что и при ОКР [Pittenger C, 2017; Abramowitz JS et al, 2017].

Обоснование актуальности проблемы

Соматоформные, соматизированные и конверсионные расстройства, а также ипохондрическое расстройство, судя по всему, встречаются в повседневной клинической практике врачей разных специальностей гораздо чаще, чем было принято думать ранее [Haller H et al, 2015].

Так, по разным данным, от 26,2% до 34,8% пациентов, регулярно посещающих семейного врача или участкового терапевта, соответствовали строгим диагностическим критериям МКБ-10 либо DSM-IV для постановки диагноза как минимум одного из соматоформных расстройств. От 40,2% до 49% пациентов, регулярно посещающих семейного врача, предъявляли жалобы как минимум на один предположительно соматоформный по своему происхождению симптом, не имевший объективной медицинской причины или объяснения для своего развития [Haller H et al, 2015].

Общую распространённость всей совокупности соматоформных и соматизированных расстройств в популяции разные авторы оценивают от 0,8% до 5,9%. По-видимому, вторая оценка гораздо ближе к действительности [Haller H et al, 2015].

Аналогичным образом, когда-то полагали, что «классическое» конверсионное расстройство (та самая «классическая истерия», красочно описанная ещё Жаном-Мартеном Шарко, с её типичными псевдоневрологическими симптомами, наподобие «истерических параличей и парезов», внезапных падений, истерической астазии-абазии, истерической слепоты или глухоты, истерических псевдосудорог) – ныне практически ушло в прошлое. Распространённость «классического» конверсионного расстройства в популяции в наше время оценивали как очень низкую – по разным данным, от 0,011% до 0,5% [Stefánsson JG et al, 1976; Stone J et al, 2005].

Однако более внимательный анализ сегодняшней эпидемиологической обстановки доказывает, что всё далеко не так радужно, и что «классическое» конверсионное расстройство с его типичными псевдоневрологическими симптомами не только никуда не исчезло, но и встречается гораздо чаще, чем было принято думать ранее. Так, в 2007 году группа турецких авторов доказала, что реальная распространённость конверсионного расстройства с псев-

до-неврологическими симптомами в городской турецкой популяции составляет вовсе не 0,5%, а шокирующие 5,6% [Devenci A et al, 2007].

Несколькими группами авторов было отмечено, что от 30% до 60% пациентов, обращающихся к неврологам *de novo*, имеют хотя бы один медицински необъяснимый псевдоневрологический симптом предположительно конверсионного происхождения [Carson AJ et al, 2000; Nimnucan C et al, 2001; Snijders TJ et al, 2004].

Однако лишь очень малая часть (буквально единицы) этих пациентов, первично обратившихся к неврологам и получивших от невролога рекомендацию обратиться за консультацией, обследованием и лечением к психиатру и/или психотерапевту, – доходит в итоге до соответствующих специалистов и получает диагноз конверсионного или соматоформного расстройства. Тому есть множество причин – как общих для всех психических расстройств (страх перед стигматизацией в психиатрии, перед психотропным лечением и его ПЭ, недоверие к врачам, недостаточный уровень критики к своему состоянию, недостаточный уровень осознания болезни и необходимости лечения и т. д.), так и специфических именно для пациентов с конверсионными и соматоформными расстройствами (имманентно присущая этой болезни тенденция к подсознательному извлечению первичных и вторичных выгод из болезни и пристрастия отсюда низкая объективная заинтересованность пациента в лечении и в собственном выздоровлении, присущее многим из таких пациентов априорное представление о том, что врачи, якобы, недооценивают или обесценивают их страдания, серьёзность и тяжесть их заболевания, относятся к ним поверхностно и наплеваательно, и т. д.) [Crimlisk HL et al, 2000].

По-видимому, именно фактор очень низкой обращаемости пациентов с соматоформными и конверсионными расстройствами к психиатрам и психотерапевтам, а не к неврологам или к другим соматическим врачам, создал у психиатров и психотерапевтов ложное впечатление о том, что «классическое» конверсионное расстройство с типичными для него псевдоневрологическими симптомами, будто бы, сегодня редко встречается. Между тем неврологи как видели множество таких пациентов каждый день во времена Шарко, так и продолжают видеть их каждый день в немалом количестве и сейчас [Crimlisk HL et al, 2000].

Весьма важно отметить также, что как соматоформные и конверсионные расстройства, так и маскированные или соматизированные депрессивные и тревожные расстройства, в целом, гораздо хуже поддаются лечению, чем «классические» формы депрессий и тревожных расстройств, не имеющие соматических масок. Все эти типы психических расстройств часто проявляют выраженную терапевтическую резистентность или же, наоборот, плохую переносимость ПФТ. К тому же часто эти типы психических расстройств бывают трудно отличимы друг от друга. Они также часто бывают коморбидны друг с другом и с ипохондрическим расстройством. Всё это создаёт дополнительные трудности и путаницу как в их диагностике и дифференциальной диагностике, так и в планировании их лечения и контроле хода лечения [Мазо ГЭ, Незнанов НГ, 2012; Быков ЮВ с соавт, 2013].

Это обстоятельство нередко вынуждает практических врачей, занимающихся лечением маскированных и соматизированных депрессивных и тревожных расстройств, а также соматоформных и конверсионных расстройств, выходить за пределы официально утверждённых протоколов, стандартов и пошаговых алгоритмов лечения, или за пределы официально рекомендованных дозовых диапазо-

нов (в меньшую сторону при плохой переносимости стандартных минимальных доз лекарств, или же в большую сторону при недостаточной эффективности, но хорошей переносимости стандартных максимальных доз лекарств), или же изобретать нестандартные лекарственные комбинации, которые со стороны могут показаться необоснованной полипрагмазией, если не знать, каким образом к такой схеме пришли в итоге [Мазо ГЭ, Незнанов НГ, 2012; Быков ЮВ с соавт, 2013].

В совокупности все эти обстоятельства – высокая распространённость соматоформных, соматизированных и конверсионных расстройств, а также ипохондрического расстройства, в сегодняшней человеческой популяции, их частая коморбидность как друг с другом, так и с депрессиями и тревожными расстройствами, расстройством личности (РЛ), объективные большие трудности с диагностикой, дифференциальной диагностикой и лечением этой группы расстройств, частое проявление при них терапевтической резистентности или, наоборот, «отрицательной терапевтической резистентности» (интолерантности к ПФТ), большой полиморфизм их клинической картины – обуславливают особую актуальность темы нашей сегодняшней статьи.

Рецепторный профиль тразодона в контексте лечения расстройств с соматическими симптомами

Препарат тразодон – это атипичный антидепрессант (ААД), ранее уже дважды, в 2018 и 2021 годах, становившийся героем наших обзоров [Беккер РА, Быков ЮВ, 2018; 2021].

Первый из этих обзоров был посвящён тразодону в целом, второй – эффективности и безопасности применения тразодона в лечении нейropsychиатрических последствий постковидного синдрома. В обоих случаях мы подробно рассматривали вопрос о том, каким образом рецепторный профиль тразодона обуславливает те или иные его клинические свойства (например, как во второй статье – те его свойства, которые могут оказаться полезными при постковидном синдроме). Не изменим своей традиции мы и сейчас.

В 2020 году на постерной сессии, проходившей в рамках 33-го конгресса ECNP, компания Angelini Pharma (первооткрыватель и производитель тразодона) представила обновлённые данные о его рецепторном профиле. А в 2021 году эти обновлённые данные о рецепторном профиле тразодона были интегрированы как в обзор проф. Н. Н. Петровой, канд. мед. наук Ф. Ш. Шагиахметова и Р. Р. Борукаева, посвящённый применению тразодона по «неклассическим» показаниям (например, при хронических болевых синдромах, при акатизии или для торможения прогрессирования деменции), так и в наш собственный обзор о применении тразодона при постковидном синдроме [ECNP Poster Session, 2020; Петрова НН с соавт, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Обновлённые данные о рецепторном профиле тразодона схематически представлены нами на рисунке № 1 ниже [ECNP Poster Session, 2020].

В рамках настоящей статьи мы подробно остановимся только на тех рецепторных свойствах тразодона, которые имеют или могут иметь отношение к его потенциальной эффективности при расстройствах с соматическими симптомами.

Итак, первое, на что мы бы хотели обратить внимание читателя в данном контексте, – это наличие у тразодона сильного, высокоаффинного антагонизма к $\alpha 1B$ подтипу адренергических рецепторов (с K_i порядка 153 nM) [Cusack B et al, 1994; Owens MJ et al, 1997].

Уже при дозе тразодона 50 мг/сут процент оккупации $\alpha 1B$ адренергических рецепторов составляет 88%, при дозе тразодона 100 мг/сут – 94%, а при дозе 150 мг/сут – 96%. Таким образом, $\alpha 1B$ адреноблокада начинает играть клинически значимую роль в общем механизме действия тразодона, уже начиная с его дозы 50 мг/сут [Settimo L, Taylor D, 2018; Pyke RE, 2000].

Между тем хорошо известно, какую роль играет гиперсимпатикотония и гиперкатехоламинемия, чрезмерная стимуляция центральных и периферических α - и β -адренорецепторов – как в общих, системных механизмах этиопатогенеза тревожных и депрессивных расстройств, так и непосредственно в развитии целого ряда их типичных клинических симптомов и признаков. Так, гиперстимуляция $\beta 1$ адренорецепторов миокарда обуславливает такие частые симптомы депрессии и тревожности, как тахикардия и экстрасистолы, гиперстимуляция $\beta 2$ адренорецепторов печени обуславливает часто наблюдаемую при депрессиях и тревожных состояниях гипергликемию, а гиперстимуляция периферических $\alpha 1$ адренергических рецепторов обуславливает такие, например, симптомы, как бледность кожных покровов (вследствие спазма поверхностных сосудов кожи), холодные руки и ноги (вследствие спазма сосудов дистальных концов конечностей), сухость во рту (вследствие спазма сосудов слизистой оболочки полости рта и снижения секреции слюны), повышение артериального давления, дизурические симптомы (задержка мочи или, наоборот, учащённое мочеиспускание – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) из-за спазма гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и простаты), сексуальная дисфункция (из-за спазма сосудов половых органов и нарушения эрекции) [Stahl SM, 2013 (b)].

В полном соответствии с этими наблюдениями, как центральные α -адреноблокаторы (например, празозин, доксазозин, пророксан), так и липофильные (способные преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и благодаря этому проникать в ЦНС) блокаторы β -адренорецепторов (например, пропранолол) – уже давно и успешно применяются в качестве противотревожных и вегетостабилизирующих средств в составе комплексного лечения самых разных тревожных расстройств, в том числе состояний соматизированной тревоги, в комплексном лечении панического расстройства (ПР), а также в комплексном лечении СВД [Жилыев АГ, 2016; Быков ЮВ, Беккер РА, 2017 (a), (b); Боброва ВИ, Демченко АВ, 2017; Чухловина МЛ, 2020; Шабанов ПД, 2020; Наумов КМ с соавт, 2020].

Так, в частности, $\alpha 1$ адреноблокаторы с центральным и периферическим действием празозин и доксазозин, изначально предназначавшиеся только для лечения артериальной гипертензии и для устранения задержки мочи (например, при гиперплазии простаты у мужчин), – на Западе активно используются off-label для лечения кошмаров и нарушений засыпания и поддержания сна при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР), для купирования острой стрессовой инсомнии и предотвращения развития ПТСР после перенесённой психической травмы, для уменьшения стресс-индуцированного влечения к алкоголю, а также в качестве адъювантных средств при фармакорезистентных тревожных расстройствах, или в качестве альтернативы бензодиазепинам и β -адреноблокаторам у пациентов с миастенией и тревожными либо диссомническими состояниями, которым нельзя бензодиазепины и β -адреноблокаторы из-за риска усиления мышечной слабости [Skelly MJ, Weiner JL, 2014; Ammar G et al, 2015; Lipinska G et al, 2016; Back SE et al, 2018; Jordan H, Ortiz N, 2019].

В этом контексте важно отметить также, что наличие у того или иного психотропного препарата, будь то АП или АД, выраженных $\alpha 1$ адреноблокирующих свойств – ранее считалось безусловно негативным его рецепторным свойством, от которого желательно было бы избавиться при разработке более новых препаратов аналогичного класса, так как именно это рецепторное свойство ($\alpha 1$ адреноблокада) обуславливает такие частые нежелательные побочные эффекты (ПЭ) от применения некоторых психотропных средств, как ортостатическая гипотензия и тахикардия, и может также вносить свой вклад в развитие сонливости и седации при их применении [Stahl SM, 2013 (b)].

Сообразно этому, усилия химиков-фармакологов всего мира долгое время были направлены на синтез всё более и более рецепторно селективных психотропных препаратов, по возможности максимально лишённых $\alpha 1$ адреноблокирующих, $H1$ гистаминоблокирующих и других считавшихся «однозначно нежелательными» рецепторных свойств (то есть препаратов, более высокопотентных и селективных по отношению к $D2$ дофаминовым рецепторам в случае АП, или более высокопотентных и селективных по отношению к белкам-транспортёрам серотонина и/или норадреналина (SERT и/или NET) – в случае АД) [Stahl SM, 2013 (a), (b)].

Однако в последнее время к специалистам постепенно стало приходить осознание того, что «не всё так просто и однозначно» с $\alpha 1$ адренорецепторами и их подтипами, и что наличие у того или иного психотропного препарата сильной $\alpha 1$ адреноблокирующей активности – имеет не только очевидные недостатки (повышенный риск развития ортостатической гипотензии и тахикардии при его применении, по сравнению с препаратами с меньшей аффинностью к $\alpha 1$ адренорецепторам), но и целый ряд плюсов [Stahl SM, 2013 (a), (b)].

Так, в частности, кроме уже упоминавшегося нами выше положительного влияния $\alpha 1$ адреноблокады на уровень тревожности, на качество и фазовую структуру сна, на устранение ночных кошмаров, на соматовегетативную стабилизацию – показано также, что именно сильная $\alpha 1$ адреноблокирующая активность нового ААП илоперидона – частично объясняет (точнее, вносит свой вклад) в то, что илоперидон вызывает очень мало проявлений экстрапирамидного синдрома (ЭПС) и акатизии, за счёт того, что блокада $\alpha 1$ адренорецепторов префронтальной коры косвенно приводит к увеличению выделения дофамина в нигростриарной системе [Stahl SM, 2013 (a), (b)].

На этом основании некоторые авторы даже предложили попробовать применять илоперидон, как препарат с наибольшей среди всех известных на сегодняшний день АП аффинностью к $\alpha 1$ адренорецепторам, – для лечения ПТСР, по аналогии с уже упоминавшимися празозином и доксазозином [Shuman MD, Mcgrane IR, 2014].

Безусловно, всё сказанное нами выше о положительном вкладе сильного $\alpha 1B$ антагонизма в общую противотревожную, вегетостабилизирующую и седативную активность, в способность нормализовывать сон и его фазовую структуру, в эффективность при ПТСР, в способность уменьшать акатизию – в полной мере относится и к тразодону [Stahl SM, 2013 (b); Петрова НН с соавт, 2021].

Второе рецепторное свойство тразодона, которое представляется нам важным в контексте его применения для лечения соматоформных расстройств, – это наличие у него сильной парциальной 5-HT_{1A} агонистической активности (с K_i , по разным данным, в диапазоне от 96 до 118 нМ, и притом с большей внутренней агонистической активностью, чем у бупирона и тандоспирона) [Raffa RB et al,

1992; Cusack B et al, 1994; Owens MJ et al, 1997; Odagaki Y et al, 2005].

Показано, что уже в дозе 50 мг/сут тразодон занимает 91% доступных 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов, в дозе 100 мг/сут – 95%, а в дозе 150 мг/сут – 97% [Stahl SM, 2009; Jaffer KY et al, 2017].

Между тем о роли парциального 5-HT_{1A} агонизма у таких препаратов, как небензодиазепиновые анксиолитики буспирон и тандоспирон, некоторые ААП, например арипипразол или карипразин, некоторые АД, такие как тразодон, вилазодон или вортиоксетин – в общем механизме их антидепрессивного и анксиолитического действия, а также о той роли, которую играет парциальный 5-HT_{1A} агонизм в «атипичности» вышеупомянутых и некоторых других ААП, в уменьшении частоты вызывания ими ЭПС и акатизии, в усилении их антинегативного и прокогнитивного действия за счёт косвенного усиления высвобождения дофамина в префронтальной коре – уже давно и хорошо известно [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Не менее хорошо сегодня известно и то, что косвенная стимуляция именно 5-HT_{1A} подтипа серотониновых рецепторов за счёт увеличения содержания серотонина в синаптической щели, и последующая десенситизация пресинаптических ауторегуляторных 5-HT_{1A} рецепторов – критически необходима для реализации антидепрессивного и анксиолитического эффекта вообще любых известных на сегодня классов моноаминергических АД, будь то селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), трициклические антидепрессанты (ТЦА) или же ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Однако, поскольку данная наша статья посвящена психосоматическим расстройствам и применению при них тразодона, то мы бы хотели здесь сосредоточиться на рассмотрении соматотропных и вегетотропных эффектов стимуляции 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов, а не на их хорошо известном вкладе в антидепрессивную и анксиолитическую эффективность тразодона [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Итак, показано, что 5-HT_{1A} серотониновые рецепторы в ростральной вентролатеральной части ствола мозга и спинного мозга – принимают активное участие в регуляции артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также в регуляции общего симпатико-адреналового тонуса и, в частности, тонуса сосудов. Стимуляция 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов в этих областях мозга оказывает косвенное симпатолитическое и вегетостабилизирующее действие, снижает артериальное давление и ЧСС, способствует расширению сосудов, снижению выброса катехоламинов мозговым слоем надпочечников и симпатическими ганглиями брюшной полости [Dabiré H, 1991].

Показано, в частности, что центральный парциальный 5-HT_{1A} агонизм, наряду с α 1-адреноблокирующими свойствами, играет важную роль в общем механизме гипотензивного действия такого α 1-адреноблокатора, как урапидил [Kolassa N et al, 1989; Ramage AG, 1991].

Эти же рецепторные свойства, наряду с β -адреноблокирующими свойствами, играют важную роль в общем механизме гипотензивного, брадикардического и вегетостабилизирующего действия такого β -адреноблокатора, как пиндолол [Clifford EM et al, 1998; Newman-Tancredi A et al, 1998].

Кроме того, стимуляция 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов ростральной части ядер шва, вызывая расширение кожных сосудов и увеличение теплоотдачи с поверхности кожи и одновременно угнетая активность центра термо-

регуляции гипоталамуса и теплопродукцию, – способствует снижению температуры тела, купирует озноб (шиверинг) и холодовой тремор [Ootsuka Y, Blessing WW, 2006; Rusyniak DE et al, 2007].

Стимуляция 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов ядер шва, косвенно модулируя активность постсинаптических α 2-адренорецепторов ядра Эдингера-Вестфаля, эффективно устраняет также другой частый симптом гиперсимпатикотонии и тревожности, нередко беспокоящий пациентов с косметической точки зрения, – а именно мидриаз [Fanciullacci M et al, 1995].

На функцию внешнего дыхания стимуляция центральных 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов оказывает интересное двоякое действие – с одной стороны, она эффективно устраняет центральную нейрогенную гипервентиляцию, снижает патологически повышенную при тревоге, стрессе возбудимость парабрахияльного ядра гипоталамуса, а с другой – уменьшает вызванное опиоидами угнетение дыхания [Meyer LR et al, 2006].

Интерес в контексте психосоматических расстройств, часто сопровождающихся психогенной тошнотой и рвотой на фоне тревоги, представляет также то, что 5-HT_{1A} серотониновые рецепторы в рвотном центре колокализуются с нейрокининовыми NK1 рецепторами, и что их стимуляция (буспироном, тандоспироном, тразодоном) – оказывает противорвотное действие [Lucot JB, 1994; Oshima T et al, 2002; Kranke P et al, 2012].

Противорвотное действие тразодона, наряду с прочими его свойствами, полезными в анестезиологии (его седативной, анксиолитической, анальгетической и вегетостабилизирующей активностями), – настолько существенно, что даже позволяет использовать его в качестве премедикации перед хирургическими операциями, чреватými тошнотой и рвотой [Bonazzi M et al, 1994; Murphy LA et al, 2017].

Таким образом, косвенное, не прямое симпатолитическое и вегетостабилизирующее действие тразодона, реализующееся через его парциальный агонизм к 5-HT_{1A} подтипу серотониновых рецепторов в определённых зонах мозга, – выгодно дополняет и усиливает его прямое α -адренолитическое и вегетостабилизирующее действие, которое реализуется через блокаду центральных и периферических α 1В адренорецепторов. А с учётом того, как часто встречаются при психосоматических расстройствах такие симптомы гиперсимпатикотонии и тревожности, как тахикардия, экстрасистолы, колебания артериального давления с тенденцией к его повышению, спазм сосудов кожи (бледность кожных покровов, холодные руки и ноги, субфебрильная температура тела, термоневроз), мидриаз, гипервентиляция и тахипноэ, тошнота и рвота, – вполне очевидно, что прямое и косвенное вегетостабилизирующее, гипотензивное, гипотермическое, противорвотное, прямое адрено- и косвенное симпатолитическое действие тразодона, реализующееся отчасти через его парциальный агонизм к центральным 5-HT_{1A} серотониновым рецепторам, отчасти через блокаду им центральных и периферических α 1В адренорецепторов, – вносит важный вклад в его общую клиническую эффективность при этих расстройствах [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

В контексте лечения соматоформного болевого синдрома важно также наличие у тразодона выраженного анальгетического действия, которое, опять-таки, реализуется в первую очередь через его парциальный агонизм к 5-HT_{1A} подтипу серотониновых рецепторов, через косвенную активацию им эндогенной опиоидной системы и (при дозах 300 мг/сут и выше) – также через его антагонизм к 5-HT₇

подтипу серотониновых рецепторов [ECNP Poster Session, 2020; Петрова НН с соавт, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

В контексте лечения тразодонем соматоформных расстройств важно подчеркнуть, что, хотя анксиолитическое и антидепрессивное действие парциального 5-НТ1А агонизма у тразодона, как и у любых других парциальных 5-НТ1А агонистов (буспирон, тандоспирон) и у всех прочих моноаминергических АД, косвенно стимулирующих этот подтип серотониновых рецепторов, развёртывается постепенно, в течение нескольких недель его постоянного приёма (и в эти же сроки, как и в случае с буспионом или с другими АД, становится очевидным «вторичное» вегетостабилизирующее действие тразодона, связанное с редукцией тревожности и депрессии), но прямые, непосредственные положительные вегетотропные и соматотропные эффекты стимуляции 5-НТ1А рецепторов, такие как снижение артериального давления, уменьшение мидриаза, гипервентиляции, озноба, тремора, противорвотное действие, редукция болевого синдрома, – могут быть очевидны уже вскоре после приёма первых его доз [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

Третье рецепторное свойство тразодона, которое представляется нам важным в контексте применения его для лечения соматоформных и психосоматических расстройств, – это его сильный, высокоаффинный антагонизм (точнее, инверсный агонизм) к 5-НТ2А подтипу серотониновых рецепторов (с K_i в диапазоне 20-45 нМ, по разным данным) и умеренный антагонизм к 5-НТ2С подтипу их (с K_i в диапазоне 224-402 нМ, по разным данным) [Cusack B et al, 1994; Tatsumi M et al, 1997; Owens MJ et al, 1997].

Показано, что в первую очередь именно сильным инверсным агонизмом тразодона к 5-НТ2А подтипу серотониновых рецепторов обуславливается его выраженное снотворно-седативное и быстро наступающее неспецифическое анксиолитическое действие, которое становится клинически заметным уже начиная с дозы тразодона 25 мг/сут. Этим тразодон отличается от многих других психотропных препаратов, тоже сочетающих в своём рецепторном профиле Н1 гистаминоблокирующее действие и способность блокировать 5-НТ2А подтип серотониновых рецепторов, и тоже традиционно применяемых off-label в малых дозах для нормализации сна – таких, как миртазапин, кветиапин, миансерин, доксефин, хлорпротиксен, амитриптилин, гидрохизин и др. [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

У всех упомянутых альтернативных препаратов при малых (снотворно-седативных) их дозах на первый план в рецепторном профиле выступает Н1 гистаминовая блокада, а не блокада 5-НТ2А подтипа серотониновых рецепторов, хотя соотношение этих эффектов в каждом отдельном случае разное [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

Аффинность тразодона к 5-НТ2А подтипу серотониновых рецепторов настолько велика, что уже в клинически не релевантной дозе – всего 1 мг/сут – он занимает более 50% от всех доступных 5-НТ2А серотониновых рецепторов мозга, а уже в дозе всего 10 мг/сут занятость 5-НТ2А серотониновых рецепторов близка к насыщению. При дозе 50 мг/сут процент оккупации 5-НТ2А рецепторов тразодонем составляет 97%, при дозе 100 мг/сут – 98%, а при дозе 150 мг/сут – 99% [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

Несмотря на сравнительно низкую (K_i от 224 до 402 нМ) аффинность к 5-НТ2С подтипу серотониновых рецепторов *in vitro* [Cusack B et al, 1994; Tatsumi M et al, 1997;

Owens MJ et al, 1997], показано, что *in vivo* тразодон уже при дозе 100 мг/сут занимает 91% доступных 5-НТ2С серотониновых рецепторов, а при дозе 150 мг/сут – 94% [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

В то же время антигистаминная (Н1 гистаминоблокирующая) активность у тразодона, хотя и имеет место быть, но в гораздо меньшей степени, чем, например, у миртазапина, алемемазина или кветиапина. K_i тразодона к Н1 гистаминовому рецептору, по разным данным, находится в диапазоне от 220 до 1100 нМ, тогда как, например, у миртазапина – от 0,14 до 1,6 нМ, а, скажем, у кветиапина – от 2,2 до 11 нМ [Richelson E, Nelson A, 1984; Cusack B et al, 1994; Schotte A et al, 1996; Anttila SA, Leinonen EV, 2001; Jensen NH et al, 2008; Appl H et al, 2012; Krystal AD et al, 2013].

В полном соответствии с этим, показано, что процент занятости Н1 гистаминовых рецепторов ЦНС при малых дозах тразодона сравнительно невысокий – при дозе тразодона 50 мг/сут он составляет всего 84%. И только при дозах тразодона 100-150 мг/сут и выше процент занятости Н1 гистаминовых рецепторов ЦНС становится выше клинически значимого порога в 90% (он составляет 91% при дозе 100 мг/сут, 94% при дозе 150 мг/сут) [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

Блокада тразодонем гистаминовых Н1 и серотониновых 5-НТ2А и 5-НТ2С рецепторов кожи, наряду с центральной их блокадой, обеспечивающей седацию и анксиолитизис, – обуславливает его выраженное противозудное действие и его эффективность при психогенном кожном зуде [Belinskaia DA et al, 2019].

Хорошо известно, что блокада 5-НТ2А подтипа серотониновых рецепторов ЦНС, косвенно повышая содержание дофамина в мезокортикальной, нигростриарной и тубероинфундибулярной системах мозга – вносит свой вклад в «атипичность» многих ААП и способствует уменьшению вызываемых блокадой D2 дофаминовых рецепторов в этих путях симптомов ЭПС и акатизии, гиперпролактинемии, вторичной негативной симптоматики, сексуальных нарушений, попутно уменьшая тревожность. Известно также и то, что блокада 5-НТ2С подтипа серотониновых рецепторов повышает содержание ряда моноаминов в префронтальной коре, и оказывает антидепрессивное, противотревожное и прокогнитивное действие [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

Отсюда видно, что сильные 5-НТ2А и умеренные 5-НТ2С блокирующие свойства тразодона, наряду с уже упоминавшимся нами ранее его сильным парциальным 5-НТ1А агонизмом, – тоже вносят значительный вклад в такие его клинически наблюдаемые эффекты, как антидепрессивный, прокогнитивный, противотревожный, а также в его способность уменьшать проявления ЭПС и акатизии при применении АП, оказывать антинегативное действие [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

Также хорошо известно, что избирательная стимуляция разных подтипов серотониновых рецепторов ответственна за многие ПЭ первых дней терапии АД из групп СИОЗС и СИОЗСиН – а именно такие их типичные ПЭ, как тошнота, рвота, анорексия, аноргазмия, задержка эякуляции, снижение либидо, нарушения сна, головные боли. И что наличие у того или иного АД способности блокировать 5-НТ2А и/или 5-НТ2С подтипы серотониновых рецепторов и/или парциального агонизма к 5-НТ1А подтипу серотониновых рецепторов, косвенно ограничи-

вающего избыточное высвобождение серотонина, – способствует уменьшению частоты развития подобных ПЭ в начале терапии данным АД. Это справедливо и для мигрени, и для миансерина, и для тразодона, и для новейших мультимодальных АД вортиоксетина, вилазодона [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Однако нас, в контексте лечения тразодоном именно психосоматических расстройств, особенно интересуют прямые соматотропные и вегетотропные эффекты блокады тразодоном 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} подтипов серотониновых рецепторов. И здесь тоже имеется немало интересных фактов. Во-первых, показано, что стимуляция центральных и периферических 5-HT_{2A} серотониновых рецепторов (будь то прямая их стимуляция экзогенным агонистом, как в случае приёма диэтиламида лизергиновой кислоты (ЛСД) или 2,5-диметокси-4-бромоамфетамина (ДОБ), или же косвенная их стимуляция за счёт усиления выброса эндогенного агониста – серотонина, как это имеет место быть на фоне приёма такого релизера серотонина, как 3,4-метилendioкси-N-метамфетамин (МДМА), или же на фоне тревоги, страха, стресса, на фоне ПА) – в значительной степени ответственна за такие типичные симптомы тревоги, страха, стресса или ПА (они же – типичные симптомы интоксикации данными серотонинергическими психоактивными веществами (ПАВ)), как стрессовая гипертермия, тахикардия, экстрасистолы, артериальная гипертензия, вазоконстрикция (бледность кожных покровов, холодные руки и ноги, сухость во рту), стрессовая диарея [Centurión D et al, 2002; Kaumann AJ, Levy FO, 2006; Sinh S, Ootsuka Y, 2019].

Также показано, что именно стимуляция центральных и периферических 5-HT_{2A} серотониновых рецепторов, наряду с прямой или косвенной активацией симпат-адреналовой системы, ответственна за значительную часть сердечно-сосудистых катастроф (острых инфарктов миокарда, инсультов), случающихся при употреблении данных ПАВ или на фоне острого стресса [Centurión D et al, 2002; Kaumann AJ, Levy FO, 2006; Sinh S, Ootsuka Y, 2019].

И наоборот, показано, что блокада центральных и периферических 5-HT_{2A} серотониновых рецепторов – оказывает гипотензивное, сосудорасширяющее, кардио- и ангиопротективное, вегетостабилизирующее, антиаритмическое, антитромботическое действие, способствует снижению температуры тела. Показано также, что центральные и периферические 5-HT_{2A} блокирующие свойства, наряду с α1 адренергической блокадой, – играют важную роль в общем механизме гипотензивного, вегетостабилизирующего и сосудорасширяющего действия таких α1 ад-

реноблокаторов, как кетансерин и феноксибензамин [Pazos A et al, 1987; Doggrel SA, 1995; Centurión D et al, 2002; Kaumann AJ, Levy FO, 2006; Elbers PG et al, 2009; Sinh S, Ootsuka Y, 2019].

Таким образом, здесь мы видим, что сильные центральные и периферические 5-HT_{2A} блокирующие свойства тразодона – дополнительно усиливают опосредованную его центральной и периферической α1В адренергической блокадой, а также центральным парциальным 5-HT_{1A} агонизмом вегетостабилизирующую, гипотензивную, сосудорасширяющую и гипотермическую активность этого препарата, независимо от редукции им тревоги (то есть вносят свой вклад в его прямое соматотропное и вегетотропное действие) [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

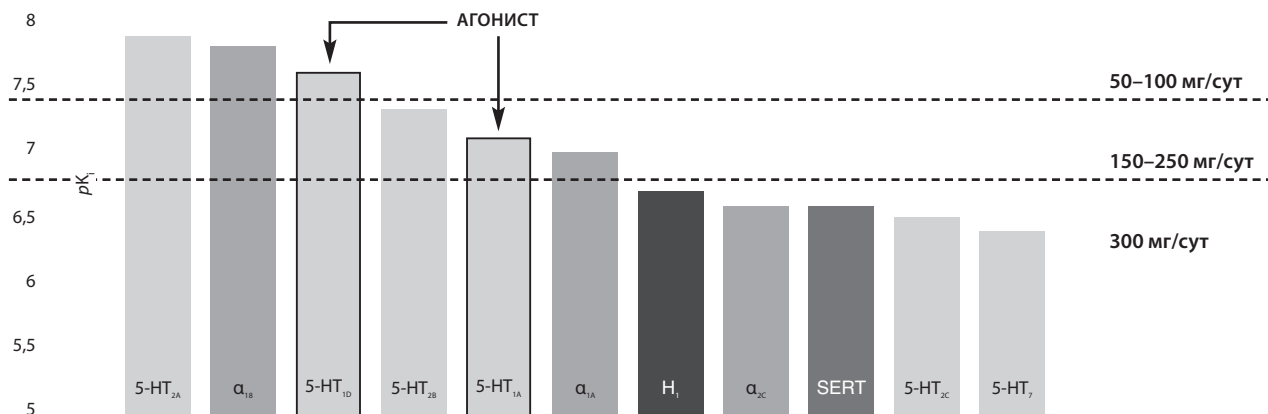
Кроме того, показано вовлечение центральных и периферических 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} серотониновых рецепторов также в патогенез хронических болевых синдромов. Показано, что блокада этих подтипов серотониновых рецепторов способствует редукции боли [Grégoire S, Neugebauer V, 2013; Xu WJ et al, 2020].

Таким образом, можно утверждать, что способность тразодона сильно блокировать центральные и периферические 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} серотониновые рецепторы, наряду с его сильным парциальным агонизмом к 5-HT_{1A} подтипу серотониновых рецепторов и (становящимся клинически значимым при высоких дозах, выше 300 мг/сут) его умеренным антагонизмом к 5-HT₇ серотониновым рецепторам, – тоже вносит свой вклад в его общий анальгетический эффект и, в частности, в его эффективность при соматоформных болевых расстройствах [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

Завершая рассмотрение рецепторных свойств тразодона, имеющих отношение к его эффективности при соматоформных и психосоматических расстройствах, нельзя не упомянуть тот факт, что тразодон, в отличие от СИОЗС и СИОЗСиН, обладает сравнительно низкой аффинностью к белку-транспортеру серотонина (SERT) – по разным данным, его K_i к этому белку лежит в диапазоне от 160 nM до 1000 nM [Cusack B et al, 1994; Tatsumi M et al, 1997; Owens MJ et al, 1997].

Сообразно этому, связывание тразодона с белком SERT становится клинически значимым и начинает играть существенную роль в общем механизме его антидепрессивного и анксиолитического действия только при его высоких дозах. При дозе тразодона 100 мг/сут процент занятости SERT составляет около 86% (значительно меньше, чем процент занятости 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} и даже 5-HT_{2C} серо-

Рисунок 1. Обновлённый рецепторный профиль тразодона (по данным Angelini Pharma, представленным на постерной сессии в рамках 33-го конгресса ECNP)



тониновых рецепторов на этой же дозе), и только при дозе 150 мг/сут – достигает порога клинической значимости в 90% [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

Сочетание сравнительно низкой аффинности тразодона к белку SERT с его сильным и высокоаффинным парциальным агонизмом к 5-HT_{1A} подтипу серотониновых рецепторов, сильным и высокоаффинным инверсным агонизмом к 5-HT_{2A} подтипу серотониновых рецепторов и с умеренным его антагонизмом к 5-HT_{2C} подтипу этих рецепторов – в сумме обуславливает редкость возникновения при терапии им таких типичных «серотониновых» – и очень плохо переносимых и воспринимаемых именно психосоматическими пациентами – ПЭ первых дней терапии многими другими АД (СИОЗС, СИОЗСиН, ТЦА...), как тошнота, рвота, анорексия, аноргазмия, задержка эякуляции, снижение либидо, нарушения сна, головные боли. Напротив, благодаря именно этим особенностям своего рецепторного профиля, тразодон склонен с первых дней терапии давать выраженный анксиолитический эффект, нормализовывать сон и его фазовую структуру, улучшать либидо и сексуальную функцию, уменьшать тошноту и анорексию, не вызывая в то же время повышения аппетита и прибавки массы тела [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Сопоставление тразодона с некоторыми другими препаратами, применяемыми в качестве «дневных седатиков», анксиолитиков и вегетативных стабилизаторов

Для того, чтобы мы могли объективно ответить на вопрос «почему вообще стоит рассматривать целесообразность применения для лечения соматоформных расстройств именно тразодона?», важно провести сопоставление спектра фармакологической активности и спектра ПЭ тразодона с таковыми показателями у ряда альтернативных препаратов, которые в России и странах СНГ традиционно имеют широкое применение в качестве «дневных седатиков», анксиолитиков и вегетативных стабилизаторов.

В этом качестве в России и в странах СНГ, помимо тразодона, применяют, с различной частотой и разной степенью успешности, несколько классов препаратов:

- 1) ГАМКергические препараты (бензодиазепины, прегабалин, габапентин, фенибут) [Монтгомери СА, 2010; Беккер РА, Быков ЮВ, 2017];
- 2) Так называемые «небензодиазепиновые анксиолитики», например, буспирон, гидроксизин, этифоксин и др. [Морозов ПВ, Никитин ЗА, 2009];
- 3) Липофильные (способные преодолевать ГЭБ) β-адреноблокаторы, например, пропранолол, бисопролол, метопролол [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017];
- 4) Центральные α-адреноблокаторы (пророксан, доксазолин) [Боброва ВИ, Демченко АВ, 2017];
- 5) Малые дозы некоторых АП, которые обладают выраженным «дневным» седативным, быстро наступающим неспецифическим анксиолитическим и/или вегетостабилизирующим действием, например, малые дозы хлорпротиксена, тиоридазина, алимемазина, перициазина, сульпирида; в последнее время на эту же рыночную нишу нацеливаются также малые дозы кветиапина (12,5-25-50 мг до 2-3 раз в сутки), и даже малые дозы оланзапина (1,25-2,5-5 мг/сут) [Быков ЮВ, Беккер РА, 2016; 2017; Беккер РА, Быков ЮВ, 2016; 2018];
- 6) Малые дозы некоторых АД, которые обладают выраженным «дневным» седативным, быстро наступающим

неспецифическим анксиолитическим и/или вегетостабилизирующим действием, например малые дозы амитриптилина, миртазапина, миансерина [Stahl SM, 2013 (b); Беккер РА, Быков ЮВ, 2019].

Итак, рассмотрим поподробнее каждый из этих классов препаратов, в сопоставлении с тразодоном. Все упомянутые ГАМКергические препараты (бензодиазепины, прегабалин, габапентин, фенибут) – безусловно, высокоэффективны как в подавлении тревоги, так и в устранении сопутствующих ей соматовегетативных нарушений. Однако все они имеют два существенных недостатка – риск нарастания толерантности к их анксиолитическому и вегетостабилизирующему действию и, соответственно, риск снижения их эффективности при их длительном приёме, а также риск развития патологического привыкания и пристрастия, лекарственной зависимости при длительном лечении ими. Это ограничивает сроки их возможного эффективного применения – несколькими неделями. Кроме того, бензодиазепины и габапентиноиды нельзя применять у пациентов с миастенией из-за риска усиления мышечной слабости [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

В то же время тразодон, в отличие от всех упомянутых препаратов ГАМКергического действия, не ассоциируется с феноменом роста толерантности или с необходимостью повышения дозы со временем, не имеет риска развития патологического привыкания и пристрастия, лекарственной зависимости. Он может при необходимости применяться длительно, даже пожизненно, и не имеет противопоказаний у пациентов с миастенией [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Липофильные β-адреноблокаторы имеют весьма ограниченную эффективность при тревожных расстройствах и сопутствующих тревоге соматовегетативных нарушениях. В основном они оказываются эффективны при так называемой *performance anxiety*, а также (обычно – вместе с бензодиазепинами) при купировании ПА или при устранении акатизии. Кроме того, длительное применение β-адреноблокаторов ассоциируется с целым рядом неприятных ПЭ, таких как снижение либидо у обоих полов, нарушение эрекции у мужчин, периферическая вазоконстрикция (холодные руки и ноги), нарушения сна, ночные кошмары. Иногда при их длительном приёме наблюдается депрессогенный эффект [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Центральные α-адреноблокаторы (празозин, доксазолин, пророксан) – тоже имеют, на самом деле, достаточно ограниченную эффективность как в лечении тревожных расстройств, так и в устранении сопутствующих тревоге соматовегетативных нарушений. Их эффективность в настоящее время строго научно доказана только в отношении устранения кошмаров при ПТСР, а также в уменьшении стресс-индуцированного влечения к спиртному. Кроме того, применение центральных α-адреноблокаторов тоже ассоциируется с рядом проблематичных ПЭ, таких как снижение либидо у обоих полов, нарушение эрекции у мужчин из-за перераспределения крови (изредка, наоборот, наблюдается приапизм), периферические отёки, ортостатическая гипотензия, тахикардия. Иногда при длительном приёме центральных α-адреноблокаторов, так же как и при длительном приёме липофильных β-блокаторов, – наблюдается депрессогенный эффект [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Все эти типичные ПЭ центральных α-адреноблокаторов особенно проблематичны именно в психиатрии, по той причине, что дозы празозина или доксазолина, необходимые для достижения терапевтического эффекта при

ПТСР и других тревожных расстройствах, – как правило, оказываются значительно выше, чем дозы этих же препаратов, обычно применяемые при лечении артериальной гипертензии или задержки мочеиспускания [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

В противоположность как центральным α -адреноблокаторам, так и липофильным β -адреноблокаторам, тразодон обладает широким спектром анксиолитической и вегетостабилизирующей активности. Он эффективен при самых разных тревожных и соматовегетативных расстройствах. Это обусловлено гораздо большей, по сравнению с обоими этими классами препаратов, широтой спектра нейрохимического действия тразодона. В отличие от них, тразодон влияет не только на α -адренорецепторы, но также и на 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} и, в некоторой степени, также на 5-HT₇ серотониновые рецепторы, на H₁ гистаминовые рецепторы и на обратный захват серотонина. В противоположность обеим этим подгруппам селективных блокаторов адренорецепторов, тразодон не только не обладает депрессогенными свойствами, не нарушает сон, не снижает либидо и не ухудшает половую функцию – но, напротив, оказывает выраженное антидепрессивное действие, нормализует сон и его фазовую структуру, улучшает либидо и эректильную функцию [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Если же рассматривать применение в качестве «дневных седатиков», анксиолитиков и вегетативных стабилизаторов малых доз таких АП, как хлорпротиксен, алимемазин, тиоридазин, перициазин, кветиапин или оланзапин, в сопоставлении с применением тразодона для этих же целей – то обращает на себя внимание то, что, хотя у всех этих препаратов, так же как и у тразодона, в рецепторном профиле имеется то или иное сочетание блокады α -адренорецепторов, H₁ гистаминовых рецепторов, блокады 5-HT_{2A} и, иногда, также 5-HT_{2C} и/или 5-HT₇ подтипов серотониновых рецепторов, и что некоторые из этих препаратов, так же как и тразодон, имеют свойства парциальных агонистов 5-HT_{1A} подтипа серотониновых рецепторов – но у них всех, в отличие от тразодона, при малых их дозах выступает на первый план вовсе не 5-HT_{2A} серотонинергическая блокада и не их парциальный агонизм к 5-HT_{1A} серотониновым рецепторам, а H₁ гистаминовая блокада. Это связано с различиями в их аффинностях к данным подтипам рецепторов [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Это различие в профилях связывания тразодона и вышеупомянутых седативных АП с разными подтипами рецепторов при малых их дозах – даёт нам основания утверждать, что все вышеуказанные препараты, в отличие от тразодона, при малых дозах дают значительно больше нежелательной дневной седации и сонливости, чем истинного противотревожного и вегетостабилизирующего эффекта. Грубо говоря, лечить тревожность и вегетативные нарушения алимемазином или тиоридазином, хлорпротиксеном или пусть даже современным кветиапином – не намного эффективнее, чем лечить эти же расстройства такими седативными антигистаминами, как дифенгидрамин, прометазин или хлоропирамин [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Это же замечание – о значительно большей вероятности получения выраженной дневной седации и сонливости, чем вероятность достижения истинного противотревожного и вегетостабилизирующего эффекта при лечении им, – справедливо и для такого седативного антигистамина, традиционно позиционируемого в качестве «небензодиазепинового анксиолитика», как гидроксизин. Для него H₁ гистаминоблокирующая активность является основной

(K_i этого препарата к H₁ гистаминовому рецептору лежит в диапазоне от 2,0 до 19 nM), тогда как 5-HT_{2A} блокирующая и α 1 адреноблокирующая активности в его рецепторном профиле играют второстепенную роль (его K_i к этим рецепторам, соответственно, 170 и 460 nM) [Snowman AM, Snyder SH, 1990].

Кроме того, у всех вышеупомянутых седативных АП (в большей степени – у таких из них, как перициазин, оланзапин, хлорпротиксен, в сравнительно меньшей – у таких, как тиоридазин, алимемазин, кветиапин), а также у часто применяемого с анксиолитической и вегетостабилизирующей целью «неседативного», дофамин-селективного АП сульпирида, и даже у вышеупомянутых гидроксизина, буспирона, формально не относящихся к классу АП, – имеется в той или иной степени выраженное блокирующее действие на D₂ подтип дофаминергических рецепторов. А это рецепторное свойство – совершенно не нужно, нежелательно и даже вредно в «малой психиатрии». Именно оно обуславливает не только вероятность развития при лечении данными препаратами гиперпролактинемии, острых дискинезий, острой акатизии или лекарственного паркинсонизма (более высокую при использовании более высокопотентных по D₂ рецептору препаратов, таких как перициазин, оланзапин или хлорпротиксен, но ненулевую даже для буспирона и гидроксизина, которые формально не относятся к группе АП) [Ritchie EC et al, 1988; Patterson JF, 1988; Esen I et al, 2008; Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017], но и гораздо более проблематичную вероятность развития при длительном лечении ими необратимых поздних дискинезий – в том числе и у пациентов, не проявлявших признаков острых экстрапирамидных нарушений в процессе лечения данными препаратами. Этот риск, согласно данным литературы, отнюдь не равен нулю даже при длительном применении гидроксизина или буспирона, не говоря уже о таковом риске при длительном применении препаратов из группы АП [Clark BG et al, 1982; LeWitt PA et al, 1993; Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Риск развития как острых, так и поздних, отсроченных экстрапирамидных нарушений, естественно, влияет не только на «сиюминутную» переносимость вышеупомянутых «малых АП», а также гидроксизина и буспирона, но и ограничивает возможность и целесообразность их длительного применения в качестве «дневных седатиков», анксиолитиков и вегетативных стабилизаторов. В противоположность им, тразодон полностью лишён даже слабого блокирующего действия на D₂ подтип дофаминовых рецепторов. Он не ассоциируется с риском развития поздних дискинезий, и может применяться длительно, при необходимости – даже пожизненно [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Кроме того, все вышеупомянутые «седативные АП», традиционно применяемые в РФ в качестве вегетативных стабилизаторов и анксиолитиков (будь то хлорпротиксен, тиоридазин, перициазин, или более новые кветиапин и оланзапин), а также ряд вышеупомянутых «седативных АД», тоже применяемых в РФ в малых дозах с этой целью (прежде всего, конечно, amitриптилин, но также миртазапин, миансерин и гидроксизин), – в той или иной степени обладают M-холиноблокирующими свойствами. А это означает риск развития при лечении ими таких нежелательных ПЭ, как сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания, мидриаз, парез accommodation глаза, тахикардия, сексуальные нарушения, нарушения памяти и когнитивных функций, кошмарные сновидения. В противоположность этим препаратам, тразодон полностью лишён сколько-нибудь значимого M-холиноблокирующего дей-

ствия (его K_i к любым подтипам М-холинорецепторов превышает 10 000 nM). Это тоже важно для сопоставления и оценки переносимости тразодона при соматоформных расстройствах в сравнении с вышеупомянутыми альтернативами [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Ещё одно важное отличие в переносимости состоит в том, что у таких препаратов, как миртазапин, миансерин, амитриптилин, гидроксизин или как все упомянутые ранее АП, имеется также риск нежелательного повышения аппетита, прибавки массы тела, развития ожирения и метаболических нарушений (гиперхолестеринемии, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе и даже сахарного диабета 2-го типа) при их длительном применении в качестве «дневных седатиков», анксиолитиков и вегетативных стабилизаторов [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

В то же время тразодон такими свойствами не обладает – он, как правило, нейтрален в отношении влияния на аппетит, массу тела и метаболические параметры [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

В отличие от этифоксина, тразодон не обладает клинически значимой гепатотоксичностью, имеет низкий риск возникновения кожных аллергических реакций, и не имеет ограничения в инструкции на длительное (свыше 2 месяцев) применение [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Сопоставление тразодона с некоторыми другими препаратами, применяемыми в качестве «ночных седатиков» (снотворных средств)

Поскольку при различных соматоформных и соматизированных расстройствах, включая СВД, соматоформные болевые расстройства, соматизированные депрессии, соматизированные тревожные состояния и др., часто наблюдается инсомния, вторичная по отношению к тревоге, депрессии, болевому синдрому или соматовегетативным нарушениям, то в этом контексте представляет большой интерес также сопоставление тразодона с некоторыми другими препаратами, традиционно применяемыми для нормализации сна.

Итак, в качестве «ночных седатиков» (снотворных средств) в России и странах СНГ тоже традиционно имеют широкое применение несколько классов препаратов. Их список частично пересекается с обсуждавшимися нами разделом выше классами препаратов, которые традиционно имеют в России и странах СНГ широкое применение в качестве «дневных седатиков, анксиолитиков и вегетативных стабилизаторов»:

1) ГАМКергические препараты (бензодиазепины, Z-лекарства, прегабалин, габапентин, фенибут) [Монтгомери СА, 2010; Беккер РА, Быков ЮВ, 2017];

2) Малые дозы некоторых АП, обладающих выраженным снотворно-седативным действием, например малые дозы хлорпротиксена, тиоридазина, алимемазина, перiciaзина, а в последнее время – также малые дозы кветиапина или оланзапина, изредка (в основном при инсомнии в рамках тяжёлых психических расстройств, то есть – обычно за пределами так называемой «малой психиатрии») – малые дозы хлорпромазина, промазина, левомепромазина или клозапина [Быков ЮВ, Беккер РА, 2016; 2017; Беккер РА, Быков ЮВ, 2016; 2018];

3) Малые дозы некоторых АД, обладающих выраженным снотворно-седативным действием, например миртазапина, миансерина, амитриптилина [Беккер РА, Быков ЮВ, 2019];

4) Седативные антигистамины, например гидроксизин, доксиламин [Медведев ВЭ, Морозов ПВ, 2006; Морозов ПВ, Никитин ЗА, 2009].

К каждому из этих классов препаратов тоже применимы все те соображения о преимуществах тразодона перед ними, которые были высказаны нами выше, в разделе о сопоставлении тразодона с рядом других препаратов, традиционно применяемых в России и странах СНГ в качестве «дневных седатиков», вегетативных стабилизаторов и анксиолитиков.

Так, в частности, к Z-лекарствам, так же как и к бензодиазепинам, тоже относится высказанное нами разделом выше соображение о высоком риске развития привыкания, патологического пристрастия и лекарственной зависимости, и о нежелательности их длительного применения, хотя для Z-лекарств этот риск несколько ниже, чем для бензодиазепинов. Кроме того, эту группу препаратов, так же как и группу бензодиазепинов, нельзя применять при сопутствующем синдроме ночного апноэ или при миастении [Stahl SM, 2013 (b); Sadock BJ et al, 2017].

Кроме того, как мы сами, так и другие авторы неоднократно упоминали в статьях и докладах, посвящённых тразодону, об уникальном специфическом нормализующем действии этого препарата на фазовую структуру и архитектуру сна, выгодно отличающем его от многих других препаратов, традиционно применяемых в качестве снотворных [ECNP Poster Session, 2020; Петрова НН с соавт, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

В основе этой уникальности влияния тразодона на фазовую структуру и архитектуру сна, как предполагается, лежат уникальные особенности его рецепторного профиля, которые выгодно отличают его от всех прочих off-label применяемых со снотворно-седативными целями АП и АД, таких как миртазапин или кветиапин, хлорпротиксен, амитриптилин. А именно – то, что в снотворно-седативном эффекте тразодона значительно большую роль играет его сильный, высокоаффинный инверсный агонизм к 5-НТ2А подтипу серотониновых рецепторов, в сочетании с уже ранее упоминавшимся нами высокоаффинным антагонизмом тразодона к $\alpha 1B$ подтипу адренорецепторов (который даёт подавление кошмаров, а Ia празозин или доксазозин), а вовсе не его сравнительно слабые Н1 гистаминоблокирующие свойства, как это имеет место быть у всех прочих упомянутых препаратов [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

В специфическом нормализующем действии тразодона на фазовую структуру и архитектуру сна (в то время как, например, миртазапин, оланзапин, кветиапин или хлорпротиксен нередко сами дают яркие цветные сны и даже кошмары) важную роль играет также то обстоятельство, что в рецепторном профиле тразодона, в отличие от всех упомянутых препаратов, полностью отсутствуют М-холиноблокирующие свойства (даже такие слабые, как у миртазапина или N-дезметил-кветиапина), зато присутствуют сильный парциальный 5-НТ1А агонизм и умеренный антагонизм к 5-НТ2С серотониновым рецепторам, которые оба способствуют подавлению избыточной представленности REM-фаз сна при депрессиях, а также умеренный антагонизм к 5-НТ7 подтипу серотониновых рецепторов, который становится клинически значимым при высоких дозах тразодона (выше 300 мг/сут) и может способствовать нормализации циркадных ритмов [Stahl SM, 2009; 2013; Jaffer KY et al, 2017; Cuomo A et al, 2019].

Обзор имеющейся доказательной базы для применения тразодона при расстройствах с соматическими симптомами

К сожалению, исследованию эффективности ПФТ вообще и АД в частности (вовсе не только тразодона) при

расстройств с соматическими симптомами (то есть соматоформных, соматизированных и конверсионных расстройств) в литературе традиционно уделяется очень мало внимания. На этот счёт имеются буквально единичные исследования [Maj M et al, 2005; Charis C, Panayiotou G, 2018].

Одной из причин такого положения дел в современной психиатрии является давно сложившееся твёрдое консенсусное убеждение большинства специалистов в том, что, будто бы, «соматоформные и конверсионные расстройства практически не лечатся, и особенно – не лечатся с помощью ПФТ». Следовательно, и изучать заново вопрос об эффективности ПФТ при этих расстройствах – по мнению большинства специалистов, бесперспективно или мало перспективно с научной точки зрения [Maj M et al, 2005; Charis C, Panayiotou G, 2018].

Результатом такого положения дел является то, что, согласно нескольким свежим Кокрейновским систематическим обзорам, ни для соматоформных расстройств, ни для конверсионных расстройств пока не существует убедительных с точки зрения доказательной медицины методов эффективного и безопасного лекарственного лечения [Kleinstäuber M et al, 2014; Ganslev CA et al, 2020].

Вместе с тем отдельные разрозненные данные об эффективности той или иной ПФТ при том или ином соматоформном расстройстве найти всё-таки можно. Есть такие данные и для тразодона.

Первое исследование, посвящённое изучению эффективности и безопасности применения тразодона при психосоматических, соматоформных и соматизированных расстройствах, датировано ещё 1974 годом. По своему дизайну это исследование было двойным слепым плацебо-контролируемым рандомизированным клиническим испытанием (РКИ). В нём приняли участие 100 пациентов с различными психосоматическими, соматоформными и соматизированными расстройствами и коморбидной депрессией и/или тревогой. Все они были рандомизированы к получению либо тразодона, либо плацебо [Knobel M, 1974].

Автору данного РКИ удалось показать эффективность тразодона не только в отношении редукции коморбидных депрессивных, тревожных и диссомнических нарушений в данной когорте пациентов, но и в отношении редукции проявлений их основного психосоматического или соматоформного заболевания (психогенный кожный зуд, соматоформные боли, СВД и др.). Переносимость тразодона в этом РКИ была очень хорошей. Автор обосновывает эффективность тразодона при психосоматических расстройствах наличием у него, наряду с «основным» для него, как и для любого АД, антидепрессивным и противотревожным действием, также целого ряда соматотропных и вегетотропных эффектов, таких как анальгетический, противозудный, гипотензивный, гипотермический, вегетостабилизирующий, противорвотный [Knobel M, 1974].

В 2003 году группа китайских авторов провела ещё одно двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, в котором сравнивалась эффективность и безопасность применения при хроническом соматоформном болевом расстройстве ААД тразодона и нестероидного противовоспалительного препарата (НПВС) ибупрофена. В исследовании приняли участие 140 пациентов с соматоформным болевым расстройством, которые были рандомизированы в 2 одинаковые группы по 70 человек. Одна группа (контрольная) получала ибупрофен в качестве фармакологически активного плацебо-контроля, а другая (группа активного лечения) получала тразодон. Оценка выраженности боли проводи-

ли по шкале TESS. Параллельно оценивали выраженность коморбидных депрессии и тревоги по шкалам Гамильтона HAM-D и HAM-A соответственно [Wang YX et al, 2003].

В этом РКИ тразодон оказался гораздо эффективнее ибупрофена: уменьшение выраженности соматоформного болевого синдрома наблюдалось в 92,8% случаев при применении тразодона, и только в 62,8% случаев при применении ибупрофена ($p = 0,01$). Переносимость тразодона пациентами с соматоформным болевым расстройством (а это достаточно «капризная» категория пациентов) была очень хорошей, уровень ПЭ был минимальным. Кроме того, лечение тразодоном, в отличие от лечения ибупрофеном, в данном РКИ приводило не только к редукции соматоформного болевого синдрома, но и к улучшению сна, и к редукции проявлений коморбидной депрессии и тревоги [Wang YX et al, 2003].

Давно и хорошо известно, что наличие той или иной острой или хронической боли нарушает процессы засыпания и поддержания сна и неблагоприятно влияет на его фазовую структуру, на его качество и глубину [Pieh C et al, 2011].

В то же время не менее давно и хорошо известно, что вынужденная депривация сна или диссомнические нарушения приводят к повышению болевой чувствительности, и даже могут привести к возникновению *de novo* тех или иных болевых синдромов у ранее не страдавшего ими человека (например, к развитию приступа мигрени на фоне вынужденного недосыпания, или к появлению болей в спине, конечностях на фоне общего повышения мышечного тонуса при недосыпании) [Ohayon MM, 2009].

Таким образом, связь между болью и качеством сна – двусторонняя [Pieh C et al, 2011].

В свете этих данных, в 2005 году одна из исследовательских групп заинтересовалась вопросом о том, в какой степени уменьшение болей при хроническом соматоформном болевом расстройстве под влиянием тразодона – коррелирует с улучшением фазовой структуры и архитектоники сна под его влиянием. Обнаружилась значительная положительная корреляция между этими параметрами [Saletu B et al, 2005].

Однако наличие такой корреляции в данном исследовании не позволило авторам сделать вывод о том, что именно улучшение качества сна, его фазовой структуры и архитектоники, приводит к редукции соматоформного болевого синдрома (за счёт влияния сна на болевую чувствительность). Ибо корреляция – не тождественна каузации (наличию причинно-следственной связи) [Saletu B et al, 2005].

Авторы данного исследования напоминают, что, хотя тразодон улучшает качество сна в самых разных контекстах (вовсе не только при соматоформном болевом расстройстве), но и анальгетическое действие он оказывает тоже в самых разных контекстах. А поскольку между сном и болью связь, как мы уже говорили выше, – двусторонняя (боль нарушает сон, но и нарушения сна повышают болевую чувствительность), то вполне возможно, что именно в случае купирования тразодоном нарушений фазовой структуры и архитектоники сна при хроническом соматоформном болевом синдроме – каузальная связь направлена в противоположную сторону (то есть вполне возможно, что именно в этом случае анальгетическое действие тразодона приводит к снятию боли, а сон при этом улучшается вторично, за счёт устранения мешающей нормальному засыпанию и поддержанию сна боли) [Saletu B et al, 2005].

Об эффективности и безопасности применения тразодона при таких не считающихся «сугубо психосоматическими» или соматоформными, но имеющими в своём составе значительный психосоматический компонент, расстройствах, как хроническая мигрень, фибромиалгия (ФМА), синдром хронической усталости (СХУ), хронические головные боли (ХГБН), синдром раздражённого кишечника (СРК), и недавно появившийся «постковидный синдром», – мы уже писали ранее [Петрова НН с соавт, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Завершая обзор доказательной базы по эффективности и безопасности применения тразодона при психосоматических и соматоформных расстройствах, перейдём к представлению двух клинических случаев успешного применения тразодона для лечения соматоформных расстройств в нашей собственной практике.

Представление клинических случаев

Клинический случай №1. Соматоформный болевой синдром в виде хронической распространённой боли, сочетающийся с стенокардическим расстройством (онкофобией) и элементами конверсии, осложнившийся ятрогенной полихимической зависимостью.

Пациент И. С., 1980 года рождения (41 год на момент обращения за консультацией к одному из авторов настоящей статьи в 2021 году). По образованию бухгалтер. Женат, детей нет. В детстве и юности рос и развивался нормально. Психические заболевания среди близких родственников отрицает. До 2016 года признаков каких-либо психических или психосоматических расстройств не обнаруживал, к врачам по этому поводу не обращался.

В 2016 году, на фоне попыток рейдерского захвата фирмы, в которой данный пациент работал главным бухгалтером, и потенциальной угрозы уголовного преследования за якобы имевшую место «неуплату налогов», у пациента резко нарушился сон, ухудшилось настроение, появилась сильная тревога, беспокойство, страх перед будущим, а также разлитые неопределённого характера боли во всём теле, которые пациент позднее описывал как «выкручивание, выламывание рук и ног», «тяжесть в конечностях», «постоянное урчание и нытьё в животе», «в спину словно кол вонзили, не могу расслабиться», «частые головные боли».

Кроме разлитого болевого синдрома, у данного пациента в тот период, по его словам, наблюдались также субфебрильная температура тела, тахикардия, экстрасистолы, колебания артериального давления.

На тот момент пациент не считал необходимым обращение к врачам, а своё состояние приписывал стрессу на фоне грозившего ему как главному бухгалтеру фирмы уголовного преследования.

Однако по миновании острой стрессовой ситуации (ликвидации угрозы рейдерского захвата фирмы и уголовного преследования лично его) психические симптомы тревожности и депрессии у данного пациента частично редуцировались, а разлитые боли во всём теле, хронический субфебрилитет, тахикардия, экстрасистолы, колебания артериального давления – остались на прежнем уровне. Пациент был вынужден оставить работу.

С этими жалобами пациент обратился к местным врачам. Причиной своих болей во всём теле и прочих симптомов он считал «вероятно, рак». Будучи исходно довольно образованным человеком, он читался в Википедии о паранеопластическом синдроме и о его многообразных и порой странных и необычных проявлениях. Поэтому ещё до похода к терапевту он начал с детального соматического

обследования на онкологию, которое включало в себя магнитно-резонансную томографию (МРТ) всего тела, сдачу множества онкомаркеров в крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и т. д.

Поскольку после тщательного соматического обследования никаких видимых медицинских причин для этих болей врачи найти не смогли, то пациент был направлен к психиатру. Психиатром был поставлен диагноз «соматоформное болевое расстройство» (somatoform pain disorder) в виде хронической распространённой боли (chronic widespread pain), который мы впоследствии подтвердили.

По этому диагнозу данный пациент получал от психиатра назначения сначала флувоксамина (с доведением дозы до 200 мг/сут) с хлорпротиксеном 15 мг на ночь, а затем – пароксетина (с доведением дозы до 40 мг/сут) с алимемазином (5 мг 3 раза в сутки).

Первый же приём хлорпротиксена, несмотря на малую дозу (всего 15 мг на ночь), – вызвал у этого пациента приступ острой кривошеи, заставивший его вызвать скорую помощь. Причиной этого, вероятно, послужило сочетание трёх неблагоприятных факторов – высокой чувствительности этого пациента к экстрапирамидным ПЭ от АП, высокого уровня тревожности, и способности флувоксамина повышать концентрацию хлорпротиксена в крови за счёт торможения его печёночного метаболизма. После этого эпизода от дальнейшего приёма хлорпротиксена пациент отказался. Флувоксамин, однако, он принимать продолжил.

После пяти месяцев неэффективного лечения флувоксамин 200 мг/сут был заменен тем же психиатром на пароксетин с алимемазином. Приём алимемазина вызвал у пациента неприятную сухость во рту, слабость и головокружение (вероятно, вследствие ортостатической гипотензии), усиление тахикардии. От дальнейшего приёма алимемазина данный пациент также отказался. Пароксетин принимать он, тем не менее, продолжил. Эффекта от данной терапии тоже не было, ни по линии соматоформных болей, ни по линии сопутствующей депрессии и тревоги.

После трёх месяцев неэффективного лечения пароксетином 40 мг/сут данному пациенту было озвучено его тогдашним лечащим психиатром, что «соматоформные расстройства вообще-то в принципе не лечатся, а особенно они не лечатся таблетками», и что психиатр ему больше ничем помочь не может, и что ему необходима психотерапия.

Пациент последовал этому совету. Однако найти грамотного психотерапевта «на месте» он не смог. По его словам, один из специалистов, к которому он обратился, занимался тем, что «делал пассы руками, зажигал ароматические свечи и пытался погрузить его в гипнотическое состояние», а второй – «пытался втирать ему какую-то мистическую чуху». После двух неудачных попыток найти психотерапевта данный пациент оставил дальнейшие попытки получить психотерапию.

Считая себя неизлечимо больным и страдая от хронических соматоформных болей, данный пациент, продолжая принимать неэффективный для него пароксетин 40 мг/сут, в отчаянии обратился к польскому психиатру, от которого получил дополнительное назначение сначала клоназепама до 4 мг/сут для расслабления мышц, в надежде уменьшить таким образом боли (клоназепам оказался неэффективным в этом отношении и был отменен, хотя, по словам пациента, «тревогу снимал хорошо»), а затем – прегабалина 150 мг/сут, потом 300 мг/сут. На этой терапии, по описанию пациента, «боли стали немного меньше», но полностью не исчезли. Затем польский специалист

добавил данному пациенту комбинированный препарат Таргин (оксикодон + налоксон). Пациент добился официального разрешения на его провоз через границу.

Доза оксикодона за 4 года его применения постепенно доросла до 120 мг/сут (40 мг х 3 раза в сутки), при том, что эффект данной терапии в отношении болей во всём теле всё равно оставался неполным.

На момент обращения за консультацией к одному из авторов настоящей статьи данный пациент был по-прежнему в статусе безработного, получал пароксетин 40 мг/сут, прегабалин 300 мг/сут, оксикодон 120 мг/сут в виде Таргина. Он предъявлял жалобы на разлитые боли во всём теле, а также на плохое, подавленное, тоскливое настроение, на потерю способности испытывать радость и удовольствие от жизни (ангедонию), на хроническую усталость и разбитость, апатию, нежелание ничего делать, отсутствие сил и энергии, мотивации, на импотенцию, небольшую гинекомастию, плохой сон, на эпизодически возникающие суицидальные мысли общего характера (без конкретных планов), мысли о собственной неизлечимости и безнадёжности, и на плохие, конфликтные отношения с женой.

Несмотря на то, что обследования в своё время не обнаружили у данного пациента никаких соматических причин для испытываемых им сильных и разлитых хронических болей во всём теле, пациент выражал сомнение в этом и высказывал мысли о целесообразности повторного онкологического обследования. Он также высказывал мысли о том, что «это может быть какое-то митохондриальное или редкое генетическое заболевание».

Показатель шкалы депрессии Бека на момент обращения за консультацией составлял 23 балла (тяжёлая депрессия), показатель шкалы тревоги Шихана – 91 балл (крайне выраженная тревожность). Уровень боли пациент оценивал по визуальной аналоговой шкале на 7 из 10 – несмотря на приём Таргина, прегабалина и пароксетина.

Показатель шкалы соматосенсорной амплификации SSAS, отражающей степень ипохондризации пациента, – на момент обращения за консультацией составлял 49 из 50 баллов, показатель шкалы самосотрадания, отражающей степень склонности пациента «жалеть себя и накручивать себя», – 52 из 60 баллов. Показатели шкалы СРАQ «принятия боли» – говорили о выраженной социальной дезадаптации пациента в связи с хронической болью, об определённом его «зацикливании» на ней, а также о его неготовности менять свой подход к жизни и к болезни, о том, что он, в целом, расценивает наличие боли как основание для того, чтобы ничего не делать по дому, не искать работу и т. д.

Пациенту были детально разъяснены природа его заболевания и план лечения. В связи с тяжестью депрессии и наличием хронического соматоформного болевого синдрома пароксетин 40 мг/сут был заменен на более мощную и обладающую анальгетическим действием комбинацию дулоксетина (с доведением до 120 мг/сут) и мirtазапина (30 мг/сут). Дулоксетин, а не венлафаксин, был выбран нами в составе этой комбинации (известной в общем случае как «калифорнийское ракетное топливо») не только из-за его потенциально более сильного анальгетического действия, но и из-за лучшей в среднем переносимости дулоксетина по сравнению с венлафаксином, в частности меньшей его склонности повышать артериальное давление. Комбинирование АД с самого начала было предпринято нами как из-за тяжести депрессии и соматоформного болевого синдрома, так и из-за наличия у пациента нарушений сна, аппетита, либидо и сексуальной функции, поскольку у нас были опасения, что монотерапия дулоксети-

ном у этого пациента может дополнительно ухудшить у него сон, аппетит, либидо и сексуальную функцию.

Затем в кооперации с польским специалистом Таргин в дозе, эквивалентной 120 мг/сут оксикодона, был заменен нами на Бупраксон (бупренорфин + налоксон) в дозе, эквивалентной 8 мг/сут бупренорфина, с тем, чтобы, с одной стороны, попытаться использовать известное антидепрессивное действие бупренорфина как капта-антагониста, с другой – попытаться улучшить контроль боли, а с третьей – создать условия для последующей плавной опиоидной детоксикации, которую легче провести на парциальном мю-агонисте с большим T_{1/2} (бупренорфине), чем на полном мю-агонисте с коротким T_{1/2} (оксикодоне).

Прегабалин был нами постепенно редуцирован и отменен (с 300 мг/сут до 225, затем 150, затем 75, затем 50, 25 и 0 мг), как с целью уменьшить общее количество лекарств и стоимость лечения, так и с целью ослабить негативное влияние всей схемы на либидо и потенцию.

На этой терапии пациенту стало значительно лучше. Средняя оценка по визуальной аналоговой шкале боли снизилась с 7 баллов до 3-4 баллов. Снизились также показатели депрессии по шкале Бека и тревоги по шкале Шихана и показатель шкалы ипохондрии SSAS. Однако полной ремиссии на этой комбинации достигнуто не было. Кроме того, пациента стали беспокоить прибавка массы тела на мirtазапине, а также яркие цветные сны. Для него, на фоне улучшения психического состояния, также приобрела большую личностную значимость сохранявшаяся все годы лечения проблема нарушения либидо и эректильной функции.

Чтобы избавиться от этих проблем, мы попытались плавно, наложением «крест-накрест», заменить у этого пациента мirtазапин 30 мг на ночь на тразодон, сначала 50 мг на ночь, с постепенным доведением дозы тразодона до 100 мг на ночь, затем до 150 мг на ночь и последующим постепенным снижением мirtазапина до 15 мг на ночь, затем до 7,5 мг на ночь и затем до 0 мг после 2 недель пребывания на 150 мг/сут тразодона (с тем, чтобы его эффект успел развиваться).

С учётом того, что у этого пациента в прошлом были ортостатические реакции на алимемазин, нами были заранее рекомендованы проактивные меры по предотвращению этого при приёме тразодона (увеличение потребления воды и соли, компрессионные гольфы на ноги, сон с приподнятым головным концом, медленное и плавное вставание с кровати по утрам).

Однако первая попытка замены мirtазапина на тразодон окончилась неудачей – при попытке снижения и отмены мirtазапина произошло усиление соматоформных болей. Ухудшилось психическое состояние также и по линии тревоги и депрессии. Возвращение мirtазапина и отмена тразодона по настоянию пациента – быстро купировали это обострение.

В то же время пациент отметил, что в период кратковременного пребывания на переходной комбинации из трёх АД (дулоксетина 120 мг/сут, мirtазапина 30 мг/сут и тразодона 150 мг/сут) у него улучшился сон, улучшились либидо и эрекция, исчезли появившиеся на мirtазапине кошмары, а контроль боли стал лучше – по его словам, «с 3-4 до 2-3 баллов из 10». На этом основании мы решили снова попробовать добавить тразодон 150 мг/сут, но уже без намерения убрать через некоторое время после его добавления мirtазапин.

Эта попытка, в отличие от предыдущей, оказалась успешной. Она привела к улучшению не только по линии хронических соматоформных болей, но и по линии де-

прессии и тревоги, а также по линии либидо и потенции. Улучшение по линии депрессии, в отличие от улучшения сна и уменьшения боли, в данном случае наступило очень медленно, только спустя 6 недель после добавления тразодона 150 мг/сут.

На фоне этого улучшения психического состояния мы смогли, в кооперации с польским специалистом, очень плавно, постепенно, в течение 3 месяцев, редуцировать бупренорфин с 8 мг/сут до 0. При этом мы сумели избежать ярких проявлений опиоидного абстинентного синдрома (ОАС), а также избежать обострения депрессии, тревоги или соматоформных болей.

Чтобы добиться дальнейшего улучшения состояния, полного купирования остаточной хронической боли («2-3 из 10») и остаточной депрессии и тревоги, мы решили попробовать плавно, крест-накрест, заменить миртазапин на оланзапин 2,5-5 мг/сут. Эта попытка, как и предыдущая попытка замены миртазапина на тразодон, – окончилась неудачей (рецидивом болей и тревоги). Миртазапин пришлось вернуть.

В то же время, опять-таки, пациент отметил, что во время кратковременного пребывания на этих 4 препаратах (дулоксетин 120 мг/сут, миртазапин 30 мг/сут, тразодон 150 мг/сут и оланзапин 5 мг/сут) – его психическое состояние стало ещё лучше и стабильнее, а уровень боли, по его словам, снизился с 2-3 до 0 по визуальной аналоговой шкале.

Параллельно с пошаговым подбором ПФТ данному пациенту проводилась онлайн КПТ и терапия принятия и ответственности по поводу хронической боли, депрессии и тревоги, предпринимались мероприятия по поведенческой активации, налаживанию отношений с женой (попутно отметим, что конфликты с ней сопровождалась у пациента психогенным усилением боли, что и дало нам основание говорить о наличии отдельных конверсионных черт в его страдании, хотя оно и не является на 100% конверсионным – оно соматоформное), обучению пациента справляться со стрессами и тревогами повседневной жизни.

Таким образом, в итоге длительного подбора ПФТ у этого пациента мы пришли к схеме из 4 препаратов – дулоксетина 120 мг/сут, миртазапина 30 мг/сут, тразодона 150 мг/сут и оланзапина 5 мг/сут. На этой терапии у данного была достигнута полная ремиссия как по линии хронического соматоформного болевого синдрома, так и по линии тревоги, депрессии, и по линии нарушений сна.

Как оказалось впоследствии, каждый из этих 4 препаратов, включая и тразодон, – критически необходим в схеме у данного пациента. Любая попытка снижения или отмены какого-либо из них ради упрощения и удешевления схемы или ради снижения ПЭ – быстро приводит к рецидиву соматоформного болевого синдрома, тревоги и/или депрессии. Проблему возможной дальнейшей прибавки массы на данной терапии мы в итоге сумели решить с помощью поведенческих методов (контроль питания и физической активности) и дополнительного назначения метформина 2000 мг/сут.

Пациент восстановил социальную адаптацию, трудоспособность, в настоящее время работает главным бухгалтером на мебельной фабрике. Продолжает принимать данную схему по сей день.

Клинический случай № 2. Соматоформная вегетативная дисфункция, сочетающаяся с ипохондрическим расстройством (кардиофобией).

Пациент М. А., 1997 года рождения (23 года на момент обращения за консультацией к одному из соавторов на-

стоящей статьи в 2020 году). По образованию учитель математики. В детстве и юности рос и развивался нормально. Психические заболевания у родственников отрицает. С детства рос тревожным и впечатлительным ребёнком, однако в период до 2020 года симптомов психического расстройства не обнаруживал, к врачам по этому поводу не обращался.

С 2015 года (с 18 лет) данный пациент страдает хроническим неврологическим заболеванием – синдромом беспокойных ног (СБН). По этому поводу получал по назначению невролога пропранолол 40 мг перед сном, с хорошим эффектом.

В 2020 году, на фоне вынужденной смены места жительства и связанного с этим стресса, у данного пациента развилось тревожное состояние, со всеми типичными для него симптомами (нарушения засыпания, тахикардия, экстрасистолы, тремор рук, снижение аппетита, похудание, потливость, колебания артериального давления, периодическая тошнота, постоянное чувство внутреннего напряжения, беспокойства, постоянная готовность к самым плохим исходам любых ситуаций).

Панических атак (ПА) у этого пациента никогда не было, тревога у него носила постоянный, фоновый характер. Со временем ощущение тревоги, беспокойства и внутреннего психического напряжения у него редуцировалось, а соматовегетативные проявления тревожности, такие как тахикардия, экстрасистолы, тремор рук, потливость, слабость, быстрая утомляемость, частые головные боли напряжения (ГБН), – сохранились. Таким образом, можно говорить о том, что тревога у этого пациента соматизировалась.

Данный пациент испытывал сильный страх за состояние своего сердца в связи с «перебоями» (экстрасистолами), хронической тахикардией и гипервентиляцией, боялся развития у себя тяжёлого сердечного заболевания, например инфаркта миокарда. С этой мыслью он неоднократно обращался к кардиологам, неврологам, терапевтам, проходил многочисленные обследования (электрокардиографию, эхокардиографию, спирмографию и др.).

Поскольку ни одно из обследований не обнаружило у него какой-либо патологии сердца (кроме небольшого и не имеющего клинического значения пролапса митрального клапана (ПМК) 1-й степени, без регургитации), то в конечном итоге этот пациент был направлен к психиатру.

У психиатра он получил назначение сначала эсциталопрама 10 мг/сут с гидазепамом 20 мг х 3 раза в день и хлорпротиксеном 50 мг на ночь. От приёма этой терапии он сразу же отказался, так как получил с первых же доз эсциталопрама и хлорпротиксена усиление симптоматики СБН, тревогу, акатизию, тремор челюстей и тошноту; гидазепам в качестве прикрытия не сработал. Затем он получил от того же психиатра назначение пароксетина 20 мг/сут с алимемазином 5 мг х 3 раза в день, с тем же результатом. После этого данный пациент обратился за помощью к одному из соавторов настоящей статьи.

На момент обращения за консультацией показатель шкалы депрессии Бека у данного пациента составлял 5 баллов (депрессия отсутствует), показатель шкалы тревоги Шихана – 87 баллов (весьма выраженная тревожность), показатель шкалы соматосенсорной амплификации SSAS – 37 баллов (выраженная ипохондризация).

Учитывая, с одной стороны, выраженную тревожность, нарушения сна, наличие в клинической картине страдания у этого пациента таких симптомов, как тошнота и снижение аппетита (и, соответственно, нежелательность назначения ему СИОЗС, которые сами имеют эти ПЭ), а

также наличие у него коморбидного СБН, высокую чувствительность к СИОЗС-индуцированным экстрапирамидным ПЭ (акатизия, тремор челюстей) и важность сохранения сексуальной функции для этого молодого человека, – мы сочли, что тразодон будет наилучшим выбором следующего АД.

Сообразно этому, данному пациенту был назначен тразодон, сначала 50 мг на ночь, через 3 дня – 100 мг на ночь, ещё через 3 дня – 150 мг на ночь. С целью избежать возможной рефлекторной тахикардии наутро при приёме тразодона и возможного усиления в связи с этим кардиофобии и тревожности, короткодействующий пропранолол 40 мг на ночь был заменен нами на длительно действующий бисопролол 2,5 мг утром и 2,5 мг вечером.

Одновременно нами были предприняты проактивные меры по предотвращению ортостатических реакций (информационная беседа о важности плавного вставания с кровати, увеличения потребления воды и соли, спать с приподнятым головным концом). Параллельно проводилась КПТ тревоги.

Данная терапия привела к становлению у пациента полной клинической ремиссии, которая в настоящее время, после 6 мес лечения тразодоном 150 мг/сут и бисопрололом 5 мг/сут, поддерживается уже без ПФТ (бисопролол он по-прежнему принимает по линии СБН).

Заключение

Как видно из приведённых нами данных литературы, тразодон, благодаря некоторым особенностям своего рецепторного профиля, обуславливающим наличие у него, наряду со снотворно-седативными, антидепрессивными и анксиолитическими свойствами, также выраженной анальгетической и вегетостабилизирующей активности, гипотермических, противорвотных и противозудных свойств, – может являться эффективным и безопасным средством лечения психических расстройств с соматическими симптомами, в том числе соматоформного болевого расстройства, соматоформных вегетативных дисфункций, конверсионного расстройства, термоневрозов, кардионеврозов и др.

Наличие у тразодона антиобсессивных свойств и его эффективность при ОКР позволяют предполагать, что он может быть также эффективен и при таких феноменологически сходных с ОКР расстройствах из соматоформного спектра, как ипохондрическое расстройство и дисморфическое телесное расстройство.

Важным преимуществом применения тразодона в качестве вегетостабилизирующего препарата перед применением в этой роли таких препаратов, как хлорпротиксен, алимемазин, тиоридазин, – является отсутствие у него D2-дофаминоблокирующей и M-холиноблокирующей активности. Это означает, соответственно, отсутствие вероятности получить при его применении острую дискинезию (как в клиническом примере № 1), острую акатизию, лекарственный паркинсонизм, усиление симптомов СБН или, например, такие «атропиноподобные» ПЭ, как запоры, задержка мочи, сухость во рту, мидриаз, парез accommodation глаз, нарушения памяти.

С другой же стороны, важным преимуществом применения тразодона перед применением СИОЗС при этих расстройствах является отсутствие у него склонности вызывать начальное обострение тревоги и беспокойства, тошноту, рвоту, поносы, снижение аппетита, отсутствие негативного влияния на либидо и эректильную функцию, на качество и яркость оргазма, на сон и его фазовую структуру (напротив, тразодон способен улучшать либи-

до и сексуальную функцию, а также оказывать специфическое нормализующее влияние на сон и его фазовую структуру). Это сыграло свою роль в клиническом примере № 2.

С учётом особой чувствительности пациентов с психосоматическими расстройствами к различным ПЭ от психотропных препаратов, эти различия в переносимости между тразодоном и вышеуказанными альтернативными препаратами приобретают особое значение.

Представленные нами в данном обзоре два клинических примера из нашей собственной практики – на наш взгляд, весьма убедительно иллюстрируют данный тезис.

Список литературы

1. Беккер РА, Быков ЮВ, Морозов ПВ. Выдающиеся психиатры XX века. М.:ИД Городец.– 2019.– 256 с. ISBN 978-5-907085-07-7.
2. Беккер РА, Быков ЮВ. Алимемазин: обзор применения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;18(6):10-20.
3. Беккер РА, Быков ЮВ. Каликта* (миртазапин)-ценный терапевтический агент при резистентных депрессиях и не только. Обзор литературы с комментариями. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019;21(5):36-49.
4. Беккер РА, Быков ЮВ. Клиническое применение перициазина (Неулептила). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018;20(2):16-31.
5. Беккер РА, Быков ЮВ. Клоназепам: обзор новейших данных по применению. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017;19(1):17-29.
6. Беккер РА, Быков ЮВ. Об эффективности и безопасности применения тразодона в лечении нейрпсихиатрических последствий постковидного синдрома (Обзор литературы и представление двух клинических случаев). Психиатрия и психофармакотерапия. 2021;23(6):28-42.
7. Беккер РА, Быков ЮВ. Триттико* (тразодон) – уникальный серотонинергический антидепрессант с рядом дополнительных свойств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018;20(3-4):51-62.
8. Боброва ВИ, Демченко АВ. Пароксизмальное течение синдрома вегетативной дисфункции. Медицина неотложных состояний. 2017;8:87.
9. Быков ЮВ, Беккер РА, Резников МК. Депрессии и резистентность. Практическое руководство. М.: РИОР: ИНФРА-М., 2013. 374 с. ISBN 978-5-16-006093-4.
10. Быков ЮВ, Беккер РА. Пирроксан в психиатрии, неврологии и общесоматической медицине. Часть II. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017;19(6):55-61.
11. Быков ЮВ, Беккер РА. Пророксан в наркологии и психиатрии (часть 1). Психиатрия и психофармакотерапия. 2017;19(2):44-51.
12. Быков ЮВ, Беккер РА. Хлорпротиксен: обзор применения в общесоматической практике и наркологии. Часть II. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017;19(6):47-50.
13. Быков ЮВ, Беккер РА. Хлорпротиксен: обзор применения в психиатрии (I часть). Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;18(2):26-32.
14. Жилиев АГ. Подходы к диагностике и лечению соматоформной вегетативной дисфункции. В кн.: Психическое здоровье человека XXI века. 2016. С. 254-257.
15. Мазо ГЭ, Незнанов НГ. Терапевтически резистентные депрессии. Санкт-Петербург.– 2012.– 448 с. ISBN 978-5-905225-48-2.
16. Медведев ВЭ, Морозов ПВ. Особенности применения снотворных препаратов у больных с кардиологической патологией. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2006;2(1):50-52.
17. Монтгомери СА. Прегабалин при лечении генерализованного тревожного расстройства (расширенный реферат). Психические расстройства в общей медицине. 2010;1:3-6.
18. Морозов ПВ, Беккер РА, Быков ЮВ. Титаны психиатрии XX столетия. М.:ИД Городец.– 2020.– 488 с. ISBN 978-5-907085-64-0.
19. Морозов ПВ, Никитин ЗА. Гидроксизин (Атаракс) в современной психиатрической практике (обзор). Психиатрия и психофармакотерапия. 2009;11(2):29-32.
20. Наумов КМ, Золотарева НА, Балабанов АС, и др. Стресс-обусловленные функциональные вегетативные нарушения. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020;(S3):141-141.

21. Петрова НН, Шагиахметов ФШ, Борукаев РР. Тразодон: грани клинической эффективности. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021;3:40–46.
22. Чухловина МЛ. Особенности патогенеза, диагностики и лечения панических атак у лиц молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):37–41.
23. Шабанов ПД. Клиническая фармакология пирроксана (пророксана). Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020;18(4):335–350.
24. Abramowitz JS, McKay D, Storch EA. The Wiley Handbook of Obsessive Compulsive Disorders (Wiley Clinical Psychology Handbooks). Wiley-Blackwell, 1st Ed, 2017. 1280 pages. ISBN 978-1118889640.
25. Ammar G, Naja WJ, Pelissolo A. Treatment-resistant anxiety disorders: A literature review of drug therapy strategies. *Encephale*. 2015;41(3):260–265. doi: 10.1016/j.encep.2013.11.002.
26. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249–264. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x.
27. Appl H, Holzammer T, Dove S et al. Interactions of recombinant human histamine H₁R, H₂R, H₃R, and H₄R receptors with 34 antidepressants and antipsychotics. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2012;385(2):145–170. doi: 10.1007/s00210-011-0704-0.
28. Back SE, Flanagan JC, Jones JL et al. Doxazosin for the treatment of co-occurring PTSD and alcohol use disorder: Design and methodology of a randomized controlled trial in military veterans. *Contemp Clin Trials*. 2018;73:8–15. doi: 10.1016/j.cct.2018.08.009.
29. Belinskaia DA, Belinskaia MI, Barygin OI et al. Psychotropic Drugs for the Management of Chronic Pain and Itch. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(2):99. doi: 10.3390/ph12020099.
30. Bonazzi M, Riva A, Marsicano M et al. Trazodone versus flunitrazepam in premedication in day-care surgery. *Minerva Anestesiologica*. 1994;60(3):115–121.
31. Bourgeois ML. Melancholy: from Hippocrates to DSM-IV. *Rev Prat*. 2002;52(8):821–824.
32. Carson AJ, Ringbauer B, Stone J et al. Do medically unexplained symptoms matter? A prospective cohort study of 300 new referrals to neurology outpatient clinics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(2):207–210. doi: 10.1136/jnnp.68.2.207.
33. Centurión D, Ortiz MI, Saxena PR, Villalón CM. The atypical 5-HT₂ receptor mediating tachycardia in pithed rats: pharmacological correlation with the 5-HT_{2A} receptor subtype. *Br J Pharmacol*. 2002;135(6):1531–1539. doi: 10.1038/sj.bjp.0704593.
34. Charis C, Panayiotou G. Somatoform and Other Psychosomatic Disorders: A Dialogue Between Contemporary Psychodynamic Psychotherapy and Cognitive Behavioral Therapy Perspectives. Springer, 2018. 234 pages. ISBN 978-3319893617.
35. Clark BG, Araki M, Brown HW. Hydroxyzine-associated tardive dyskinesia. *Ann Neurol*. 1982;11(4):435. doi: 10.1002/ana.410110423.
36. Clifford EM, Gartside SE, Umbers V et al. Electrophysiological and neurochemical evidence that pindolol has agonist properties at the 5-HT_{1A} autoreceptor in vivo. *Br J Pharmacol*. 1998;124(1):206–212. doi: 10.1038/sj.bjp.0701796.
37. Crimlisk HL, Bhatia KP, Cope H et al. Patterns of referral in patients with medically unexplained motor symptoms. *J Psychosom Res*. 2000;49(3):217–219. doi: 10.1016/s0022-3999(00)00167-7.
38. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):319–325. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/macroqc.
39. Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. *Riv Psichiatr*. 2019;54(4):137–149. doi: 10.1708/3202.31796.
40. Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;114(4):559–565. doi: 10.1007/BF02244985.
41. Dabiré H. Central 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors in blood pressure regulation. *Thérapie*. 1991;46(6):421–429.
42. Deveci A, Taskin O, Dinc G et al. Prevalence of pseudoneurologic conversion disorder in an urban community in Manisa, Turkey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42(11):857–864. doi: 10.1007/s00127-007-0233-9.
43. Doggrel SA. Increase in affinity and loss of 5-hydroxytryptamine_{2A}-receptor reserve for 5-hydroxytryptamine on the aorta of spontaneously hypertensive rats. *J Auton Pharmacol*. 1995;15(5):371–377. doi: 10.1111/j.1474-8673.1995.tb00403.x.
44. Dollie F. Psychiatric concepts in ancient Egyptian, Greco-Roman and Arabic civilizations. *J Med Liban* 1974;27(5):523–530.
45. ECNP Poster Session, 2020. Слайды доступны по адресу: <https://ecnp33-ecnp.ipostersessions.com/Default.aspx?s=04-55-EA-52-BC-53-38-58-88-82-63-79-68-39-7B-94> Доступ проверен 13.03.2021.
46. Elbers PG, Ozdemir A, van Iterson M et al. Microcirculatory imaging in cardiac anesthesia: ketanserin reduces blood pressure but not perfused capillary density. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(1):95–101. doi: 10.1053/j.jvca.2008.09.013.
47. Esen I, Demirpence S, Yis U, Kurul S. Cetirizine-induced dystonic reaction in a 6-year-old boy. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(9):627–628. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181850c35.
48. Fanciullacci M, Scuteri R, Alessandri M, Geppetti P. Buspirone, but not sumatriptan, induces miosis in humans: relevance for a serotonergic pupil control. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(3):349–355. doi: 10.1016/0009-9236(95)90161-2.
49. Ganslev CA, Storebø OJ, Callesen HE et al. Psychosocial interventions for conversion and dissociative disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD005331.
50. Grégoire S, Neugebauer V. 5-HT₂CR blockade in the amygdala conveys analgesic efficacy to SSRIs in a rat model of arthritis pain. *Mol Pain*. 2013;9:41. doi: 10.1186/1744-8069-9-41.
51. Gupta RK. Major depression: an illness with objective physical signs. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(3):196–201. doi: 10.1080/15622970902812072.
52. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(16):279–287. doi: 10.3238/arztebl.2015.0279.
53. Jaffer KY, Chang T, Vanle B et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(7-8):24–34.
54. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(10):2303–2312. doi: 10.1038/sj.npp.1301646.
55. Jordan H, Ortiz N. Management of Insomnia and Anxiety in Myasthenia Gravis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019;31(4):386–391.
56. Kaumann AJ, Levy FO. 5-hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. *Pharmacol Ther*. 2006;111(3):674–706. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.12.004.
57. Kleinstäuber M, Withhöft M, Steffanowski A et al. Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010628.
58. Knobel M. The use of trazodone in psychosomatic medicine. *Psychother Psychosom*. 1974;24(2):141–145.
59. Kolassa N, Beller KD, Sanders KH. Involvement of brain 5-HT_{1A} receptors in the hypotensive response to urapidil. *Am J Cardiol*. 1989;64(7):7D–10D. doi: 10.1016/0002-9149(89)90688-7.
60. Kranke P, Röhm KD, Diemunsch P et al. Intravenous buspirone for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(11):1465–1472.
61. Krystal AD, Richelson E, Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H₁ antagonists: basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev*. 2013;17(4):263–72. doi: 10.1016/j.smrv.2012.08.001.
62. LeWitt PA, Walters A, Hening W, McHale D. Persistent movement disorders induced by buspirone. *Mov Disord*. 1993;8(3):331–334. doi: 10.1002/mds.870080313.
63. Lipinska G, Baldwin DS, Thomas KF. Pharmacology for sleep disturbance in PTSD. *Hum Psychopharmacol*. 2016;31(2):156–63. doi: 10.1002/hup.2522.
64. Lucot JB. Antiemetic effects of flesinoxan in cats: comparisons with 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin. *Eur J Pharmacol*. 1994;253(1-2):53–60.
65. Maj M, Akiskal HS, Mezzich J, Okasha A. Somatoform Disorders (WPA Series in Evidence & Experience in Psychiatry Book 13). Wiley, 2005. 416 pages. ISBN 978-0470016121.

66. Meyer LR, Fuller A, Mitchell D. Zaicopride and 8-OH-DPAT reverse opioid-induced respiratory depression and hypoxia but not catatonic immobilization in goats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(2):R405-R413. doi: 10.1152/ajpregu.00440.2005.
67. Murphy LA, Barletta M, Graham LF et al. Effects of acepromazine and trazodone on anesthetic induction dose of propofol and cardiovascular variables in dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. *J Am Vet Med Assoc*. 2017;250(4):408-416.
68. Newman-Tancredi A, Chaput C, Gavaudan S et al. Agonist and antagonist actions of (-)-pindolol at recombinant, human serotonin1A (5-HT1A) receptors. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(5):395-8. doi: 10.1016/S0893-133X(97)00169-3.
69. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms: an epidemiological study in seven specialities. *J Psychosom Res*. 2001;51(1):361-367. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00223-9.
70. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT1A receptors assessed by [35S]GTPgammaS binding. *J Psychopharmacol*. 2005;19(3):235-241. doi: 10.1177/0269881105051526.
71. Ohayon MM. Pain sensitivity, depression, and sleep deprivation: links with serotonergic dysfunction. *J Psychiatr Res*. 2009;43(16):1243-1245. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.10.007.
72. Okasha A. Egyptian contribution to the concept of mental health. *East Mediterr Health J*. 2001;7(3):377-380.
73. Ootsuka Y, Blessing WW. Activation of 5-HT1A receptors in rostral medullary raphe inhibits cutaneous vasoconstriction elicited by cold exposure in rabbits. *Brain Res*. 2006;1073-1074:252-61. doi: 10.1016/j.brainres.2005.12.031.
74. Oshima T, Kasuya Y, Okumura Y et al. Prevention of nausea and vomiting with tandospirone in adults after tympanoplasty. *Anesth Analg*. 2002;95(5):1442-1445. doi: 10.1097/0000539-200211000-00063.
75. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283(3):1305-1322.
76. Patterson JF. Akathisia associated with buspirone. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8(4):296-297.
77. Pazos A, Probst A, Palacios JM. Serotonin receptors in the human brain--IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience*. 1987;21(1):123-139. doi: 10.1016/0306-4522(87)90327-7.
78. Pieh C, Popp R, Geisler P, Hajak G. Sleep and pain: a bi-directional relation? *Psychiatr Prax*. 2011;38(4):166-170. doi: 10.1055/s-0030-1265949.
79. Pittenger C. *Obsessive-compulsive Disorder: Phenomenology, Pathophysiology, and Treatment*. Oxford University Press, 2017. 776 pages. ISBN 978-0190228163.
80. Pyke RE. Trazodone in Sexual Medicine: Underused and Overdosed? *Sex Med Rev*. 2020;8(2):206-216. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.08.003.
81. Raffa RB, Shank RP, Vaught JL. Etoperidone, trazodone and MCPP: in vitro and in vivo identification of serotonin 5-HT1A (antagonistic) activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;108(3):320-326. doi: 10.1007/BF02245118.
82. Ramage AG. The mechanism of the sympathoinhibitory action of urapidil: role of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol*. 1991;102(4):998-1002. doi: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb12290.x.
83. Richelson E, Nelson A. Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;230(1):94-102.
84. Ritchie EC, Bridenbaugh RH, Jabbari B. Acute generalized myoclonus following buspirone administration. *J Clin Psychiatry*. 1988;49(6):242-243.
85. Rusyniak DE, Zaretskaia MV, Zaretsky DV, DiMicco JA. 3,4-Methylenedioxyamphetamine- and 8-hydroxy-2-di-n-propylamino-tetralin-induced hypothermia: role and location of 5-hydroxytryptamine 1A receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;323(2):477-87. doi: 10.1124/jpet.107.126169.
86. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (2 Volume Set). 10th edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. 4997p. ISBN 978-1451100471.
87. Saletu B, Prause W, Anderer P et al. Insomnia in somatoform pain disorder: sleep laboratory studies on differences to controls and acute effects of trazodone, evaluated by the Somnolyzer 24 x 7 and the Siesta database. *Neuropsychobiology*. 2005;51(3):148-163. doi: 10.1159/000085207.
88. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124(1-2):57-73. doi: 10.1007/BF02245606.
89. Settimo L, Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets. *J Psychopharmacol*. 2018;32(1):96-104. doi: 10.1177/0269881117742101.
90. Shuman MD, Mcgrane IR. Rationale for iloperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(5-6):23-25.
91. Sinh S, Ootsuka Y. Blockade of 5-HT2A receptors inhibits emotional hyperthermia in mice. *J Physiol Sci*. 2019;69(6):1097-1102. doi: 10.1007/s12576-019-00703-7.
92. Skelly MJ, Weiner JL. Chronic treatment with prazosin or duloxetine lessens concurrent anxiety-like behavior and alcohol intake: evidence of disrupted noradrenergic signaling in anxiety-related alcohol use. *Brain Behav*. 2014;4(4):468-83. doi: 10.1002/brb3.230.
93. Snijders TJ, de Leeuw FE, Klumpers UH et al. Prevalence and predictors of unexplained neurological symptoms in an academic neurology outpatient clinic--an observational study. *J Neurol*. 2004;251(1):66-71. doi: 10.1007/s00415-004-0273-y.
94. Snowman AM, Snyder SH. Cetirizine: actions on neurotransmitter receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(6 Pt 2):1025-1028.
95. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009;14(10):536-546. doi: 10.1017/s1092852900024020.
96. Stahl SM. Role of $\alpha 1$ adrenergic antagonism in the mechanism of action of iloperidone: reducing extrapyramidal symptoms. *CNS Spectr*. 2013;18(6):285-288. doi: 10.1017/S1092852913000850.
97. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge university press, 2013. 626 p. ISBN 978-1107686465.
98. Stefánsson JG, Messina JA, Meyerowitz S. Hysterical neurosis, conversion type: clinical and epidemiological considerations. *Acta Psychiatr Scand*. 1976;53(2):119-138. doi: 10.1111/j.1600-0447.1976.tb00066.x.
99. Stone J, Carson A, Sharpe M. Functional symptoms and signs in neurology: assessment and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76 Suppl 1(Suppl 1):i2-12. doi: 10.1136/jnnp.2004.061655.
100. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol*. 1997;340(2-3):249-258. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01393-9.
101. Wang YX, Ren ZH, Wang SJ. A double-blind study on trazodone in the treatment of persistent somatoform pain disorder. *Chinese Journal of Pain Medicine*. 2003;9(2):70-72.
102. Xu WJ, Wang Y, Zhao Y et al. Involvement of 5-HT2A, 5-HT2B and 5-HT2C receptors in mediating the ventrolateral orbital cortex-induced allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Neuroreport*. 2020;31(2):167-173. doi: 10.1097/WNR.0000000000001377.

Эффективность и переносимость флувоксамина (Рокона) при лечении депрессий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

О.В. Котова, В.И. Фролова, В.Э. Медведев

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН, Москва

Абстракт

Распространенность депрессивных расстройств среди пациентов кардиологической сети чрезвычайно велика и продолжает неуклонно увеличиваться. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) не только являются эффективными антидепрессантами, но и снижают постинфарктную заболеваемость и смертность. Цель исследования – изучение эффективности, переносимости и безопасности СИОЗС антидепрессанта флувоксамина (Рокона) для лечения депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Полученные данные о терапевтической эффективности флувоксамина (Рокона) при лечении депрессивных расстройств легкой или средней степени тяжести, его переносимости и безопасности позволяют сделать вывод о целесообразности использования препарата при лечении депрессивных состояний у больных с сопутствующей кардиологической патологией.

Ключевые слова: депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, лечение, антидепрессанты, флувоксамин, Рокона.

Для цитирования: О.В. Котова, В.И. Фролова, В.Э. Медведев. Эффективность и переносимость флувоксамина (Рокона) при лечении депрессий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 2: 34–39.

Efficacy and tolerability of fluvoxamine (Rokona) in the treatment of depression in patients with cardiovascular pathology

O.V. Kotova, V.I. Frolova, V.E. Medvedev

Dept. of Psychiatry, Psychotherapy & Psychosomatic Pathology, People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

Abstract

The prevalence of depressive disorders among cardiac patients is extremely high and continues to increase steadily. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are not only effective antidepressants but also reduce postinfarction morbidity and mortality. The purpose of the study was to investigate the efficacy, tolerability, and safety of the SSRI antidepressant fluvoxamine for the treatment of depression in patients with cardiovascular disease. The findings concerning the therapeutic efficacy of fluvoxamine in treatment of depressive disorders of mild to moderate severity, its tolerability and safety allow the authors to conclude that it is reasonable to use the drug in treatment of depression in patients with concomitant cardiac pathology.

Keywords: depression, cardiovascular disease, treatment, antidepressants, fluvoxamine.

For citation: O.V. Kotova, V.I. Frolova, V.E. Medvedev. Efficacy and tolerability of fluvoxamine (Rokona) in the treatment of depression in patients with cardiovascular pathology. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 2: 34–39.

Распространенность депрессивных расстройств среди пациентов кардиологической сети чрезвычайно велика (от 20% до 45%) и продолжает неуклонно увеличиваться [1-5].

С увеличением числа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, страдающих коморбидными депрессивными расстройствами, возрастает потребность в дифференцированном назначении антидепрессантов на основании данных об индивидуальных характеристиках (спектр клинической активности и нежелательных явлений (НЯ), безопасность, переносимость, межлекарственные взаимодействия и т.д.) препаратов.

Длительное время оценка таких характеристик во многом основывалась на обобщении данных об эффективности и НЯ тимолептиков, полученных в ходе их изучения у соматически благополучных пациентов. Кроме того, исследования, непосредственно связанные с назначением антидепрессантов больным с актуальной патологией внутренних органов, по-прежнему, немногочисленны, а появление новых генерических препаратов не сопровождается целенаправленным исследованием их эффектов у больных с сердечно-сосудистой патологией.

При этом современные данные свидетельствуют, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) не только являются эффективными антидепрессантами, но и снижают постинфарктную заболеваемость и смертность. Активация серотонинергической системы во внутренних органах способствует снижению агрегации

тромбоцитов, препятствует тромбообразованию и оказывает протективное воздействие на эндотелий сосудов [6-7].

Например, Н. Tagashira с соавт. (2010) в экспериментах с животными, исследуя роль стимуляции $\sigma(1)$ -рецептора ($\sigma(1)R$) флувоксамином на гипертрофию миокарда и восстановление функции сердца, указывают, что введение флувоксамина значительно ослабляет гипертрофию миокарда, восстанавливает экспрессию $\sigma(1)R$ в левом желудочке, ослабляет вызванное гипертрофией нарушение фракционного укорочения ЛЖ. Лечение флувоксамином также значимо восстанавливает ГАС-индуцированные нарушения АКТ и эндотелиальный синтез окиси азота [8].

Собственно антидепрессивный механизм действия флувоксамина связан с избирательным ингибированием обратного захвата серотонина нейронами головного мозга и характеризуется минимальным влиянием на норадренергическую передачу. Флувоксамин обладает невыраженной способностью связываться с α -адренергическими, β -адренергическими, гистаминергическими, мускариновыми холинергическими, дофаминергическими или серотонинергическими рецепторами. Кроме того, флувоксамин имеет свойства агониста и высокое сродство к $\sigma 1$ -рецепторам, находящимся в эндоплазматическом ретикулуме и связанным с аберрантной глутаматной нейротрансмиссией [9-10].

В ряде работ показано, что в ночное время под воздействием флувоксамина повышается концентрация мелатонина за счет ингибирования флувоксамином нескольких

ферментов системы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C19), метаболизирующих мелатонин [9].

В то же время эффективность флувоксамина при лечении депрессий у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией ранее изучена в единичных краткосрочных исследованиях. В частности, V.M. Tebbс с соавт. (1987) на обширном материале (1096 пожилых – средний возраст 67 лет, страдающих ССЗ и депрессией с симптомами тревоги пациентов) представляют данные о том, что препарат в дозе от 100 мг/сутки через шесть недель обеспечивает в среднем 61% улучшение показателей по шкале MADRS [11]. J.S. Wakelin (1986) приводит объединенные данные восьми двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (76 пожилых пациентах – возраст 60-71 года, у которых депрессия сочеталась с сердечно-сосудистым заболеванием), согласно которым флувоксамин (50-150 мг/сут) при лечении большой депрессии не уступает в эффективности антидепрессантам других групп [12]. Наконец, E. Jaquenoud с соавт. (1997) в открытом исследовании (137 пациентов в возрасте от 75 до 97 лет с депрессией, осложненной кардиальной патологией, получавших кардиотропную терапию) назначают флувоксамин в дозах 50-300 мг/сут в течение шести недель. На момент окончания исследования количество больных, оценивающих выраженность депрессии по CGI как умеренную или тяжелую, снижается с 66% до 10% [13].

В ходе реализации программы кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН (заведующий кафедрой – В.Э. Медведев), направленной на накопление большего объема данных об использовании тимолептиков-генериков у пациентов с соматическими заболеваниями, проведено натуралистическое психофармакологическое исследование.

Цель исследования – изучение эффективности, переносимости и безопасности СИОЗС антидепрессанта флувоксамина (Рокона) для лечения депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы исследования

В исследование включались пациенты в возрасте от 20 до 60 лет с депрессивными эпизодами легкой или средней степени тяжести (F32.0, F32.1), биполярным аффективным расстройством (текущий эпизод легкой или умеренной депрессии – F31.3), рекуррентным депрессивным расстройством (депрессивный эпизод легкой или средней степени – F33.0, F33.1), циклотимией (F34.0), пролонгированными депрессивными реакциями в рамках расстройств адаптации (F43.2), страдающие сердечно-сосудистой патологией, прошедшие обследование в специализированных клинических базах кафедры (ФГБУ “Клиническая больница №1” УДП РФ, АО “Семейный доктор”, ООО “Международный институт психосоматического здоровья”).

Пациенты в выборке имели стабильные соматические показатели и находились на стабильных, установленных как минимум за 2 недели до включения пациента в исследование, дозах стандартизированной соматотропной терапии, соответствующей критериям включения/невключения.

Критериями исключения являлись склонность к аллергическим реакциям, в т.ч. гиперчувствительность к флувоксамину в анамнезе; прием других психотропных препаратов; зависимость от психоактивных веществ; признаки психической патологии, не удовлетворяющей критериям включения; перенесенная или актуальная коронавирусная инфекция; тяжелая печеночная и/или почечная не-

достаточность, злокачественные новообразования, неврологические заболевания, закрытоугольная глаукома и иные тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, препятствующие участию в исследовании; беременность, лактация; участие в каких-либо исследованиях за четыре недели до включения в настоящее исследование.

Также в связи с ингибированием флувоксамином цитохромов 1A2, 2C9 и 2C19 [8-13] в исследование не включались пациенты, принимающие такие антиаритмические средства, как амиодарон, пропранолол, мексилетин, дезагреганты тиклопидин и варфарин, гипотензивные препараты мибефрадил, триамтерен и верапамил.

Наблюдение и терапия проводились в течение 3 месяцев в интервале суточных доз от 50 до 200 мг. Доза постепенно и индивидуально титровалась до обычно эффективной, со средней дозой 150 мг/сут. Препарат принимался во время еды.

Динамика состояния пациентов регистрировалась в ходе 5 визитов: до начала исследования (H0), через 1 (H1), 2 (H2), 4 (H4), 8 (H8) и 12 (завершающий визит H12) недель.

Использовались стандартные оценочные шкалы: шкала для оценки депрессии Гамильтона (HDRS) и Шкала общего клинического впечатления (CGI).

Критерием эффективности считались: снижение на 50% и более от исходных значений среднего балла по шкале HDRS, показатели “существенное улучшение”, “выраженное улучшение” и “умеренное улучшение” по шкале CGI-I, а также баллы CGI-S ≤ 2 («нет симптомов» или «пограничное расстройство»).

Для оценки переносимости и безопасности учитывались следующие показатели: 1) нежелательные явления, выявленные в результате спонтанных жалоб пациентов и целенаправленных вопросов при обследовании на каждом из предусмотренных визитов, 2) изменения в стартовых лабораторных и инструментальных показателях соматического статуса на фоне терапии флувоксамином (Рокона). Методы обследования соответствовали стандартам курации больных с ССЗ: вес, АД в положении сидя, ЧСС, 12-канальная ЭКГ в покое, ортостатическая проба, суточное мониторирование по Холтеру, лабораторные показатели (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма).

С целью оценки риска лекарственных взаимодействий между флувоксамином и препаратами соматотропного действия регистрировались случаи усиления/манифестации нежелательных эффектов, потенциально связанные с изменениями метаболизма одного лекарственного средства под влиянием другого препарата, назначаемых в рамках комбинированной фармакотерапии. Для верификации побочных эффектов использовалась шкала побочных эффектов UKU.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica (компания StatSoft, США). Достоверность различий оценивалась с применением теста Колмогорова-Смирнова.

Результаты

Выборку составили 45 пациентов (26 женщин, 19 мужчин), из них 20 больных с депрессивными эпизодами легкой или средней степени тяжести, 16 – с пролонгированными депрессивными реакциями в рамках расстройств адаптации (нозогенные депрессии на совокупность ситуационных психотравмирующих факторов, связанных с соматическим заболеванием), 5 – с рекуррентным депрессивным расстройством, по 2 – с биполярным аффектив-

Таблица 1. Распределение больных изученной выборки по рубрикам МКБ-10 (n=45)

Рубрика МКБ-10, шифр	Число больных	
	Абс.	%
Пролонгированные депрессивные реакции (F43.2)	16	35,6
Депрессивный эпизод легкой или средней степени тяжести (F32.0, F32.1)	20	44,4
Рекуррентное депрессивное расстройство, депрессивный эпизод легкой или средней степени (F33.0, F33.1)	5	11,2
Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F31.3)	2	4,4
Циклотимия (F34.0)	2	4,4
Всего:	45	100

Таблица 2. Социально-демографическая характеристика выборки (n=45)

	Пол		Профессиональный статус		Семейный статус	
	мужчины	женщины	работают	пенсионеры/инвалиды	в браке	одинокие/разведены
Абс.	18	27	35	10	29	16
%	40,0	60,0	77,8	22,2	64,4	35,6

Таблица 3. Распределение пациентов по коморбидной соматической патологии (n=45)

Диагноз соматического заболевания	Число больных	
	Абс.*	%
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия I, II ФК, ПИКС	31	68,9
Гипертоническая болезнь I, II ст.	24	53,3
Аритмии (экстрасистолия, тахикардия)	7	15,5

*У 17 пациентов диагностировано сочетание различных кардиологических нарушений

ным расстройством и циклотимией (Таблица 1). Средний возраст пациентов в выборке – 56,9 года.

Оценка патогенных факторов в изученной выборке свидетельствует о непосредственной связи болезненных состояний, составивших предмет исследования, с психотравмирующими ситуациями. Превалировало (35,6%) эмоционально неблагоприятное воздействие ухудшения соматического состояния, ассоциировавшееся у пациентов с развитием представления о неизлечимости болезни, страхом грядущей потери трудоспособности, возможности внезапной смерти.

В другой части случаев психотравмирующая ситуация была связана с нестабильностью в сфере профессиональной трудовой деятельности (20%) (конфликты с начальством, смена места работы, понижение должностного статуса, необходимость решения нестандартных задач, расширение сферы круга обязанностей) или семейными неурядицами (4,4%). На фоне указанных психотравмирующих ситуаций у больных отмечалось не только развитие депрессивного состояния, но и ухудшение соматического состояния (гипертонический криз, приступ стенокардии или аритмии), послужившее причиной обращения к врачу. В анамнезе у этих пациентов выявлялись психопатологические состояния, также формировавшиеся по механизму реактивной лабильности.

Синдромальная характеристика депрессивных состояний была различна. Наиболее часто наблюдались пациенты с тревожно-ипохондрическими депрессиями – 76,7% (23 наблюдения), у 16,7% (5 наблюдений) в структуре депрессивного состояния преобладали апато-динамические проявления и у 6,7% (2 наблюдения) – аффект тоски.

Независимо от диагностической классификации депрессий у изученных больных значительное место в структуре аффективного синдрома занимали соматовегетативные проявления. Как правило, они выступали в виде гомономных (напоминающих симптомы сердечно-сосудистой патологии), полиморфных соматизированных и конверсионных симптомов.

Социально-демографические характеристики изученных пациентов приведены в Таблице 2. ССЗ представлены в Таблице 3.

Все больные получали подобранную гипотензивную, антиангинальную и противоаритмическую терапию: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 27 набл., клопидогрель 18 набл.), диуретики (гипотиазид, 21 набл.), ингибиторы АПФ (периндоприл, 8 набл., эналаприл, 11 набл.), антагонисты кальция (дилтиазем, амлодипин по 12 набл.), бета-адреноблокаторы (метопролол, 14 набл., бисопролол 9 набл.), пролонгированные нитраты (изосорбида динитрат, 13 набл.), антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан 15 набл.), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин 17 набл., розувастатин 7 набл.), блокаторы калиевых каналов (амиодарон, 3 набл.).

Результаты

Группа респондеров

К моменту завершения исследования клинически значимое улучшение (пациенты, квалифицированные как респондеры по принятым в исследовании критериям) фиксируется у 34 (75,6%) из 45 пациентов. Согласно шкале CGI-I “существенное улучшение” отмечается у 17 (37,8%), “выраженное улучшение” – у 22 (48,9%) пациентов.

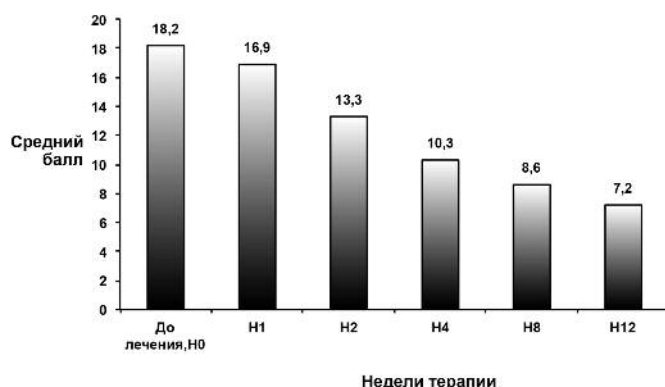
Сходные результаты получены при анализе динамики тяжести психопатологических расстройств по шкале CGI-S. На момент завершающей оценки исходный средний балл CGI-S (4,3) снижается до уровня ≤ 2 у 32 (71,1%) больных.

Полученные данные соответствуют приводимым в литературе результатам исследований эффективности флувоксамина [14-21].

Отчетливая редукция психопатологических состояний отмечается в среднем к концу второй недели лечения. Средняя эффективная доза флувоксамина (Рокона) составила 150 мг/сут.

Выраженное клиническое действие флувоксамина (Рокона), установленное по критерию эффективности (шка-

Рисунок. Динамика средних суммарных баллов депрессии шкалы HDRS в течение 12 недель терапии флувоксамином (Рокона) в выборке (n=45).



лы CGI-I и CGI-S), подтверждается достоверной редукцией исходных баллов депрессии шкалы HDRS. Значимое обратное развитие депрессивных симптомов регистрируется на 14 день лечения ($p < 0.05$) и становится более выраженным на фоне дальнейшей терапии с непрерывным улучшением показателей вплоть до последнего дня исследования ($p < 0.001$).

Динамика средних баллов депрессии по шкале для оценки депрессии Гамильтона (HDRS) представлена на Рисунке.

К окончанию курса терапии наибольшая редукция психопатологической симптоматики регистрируется у пациентов с тревожно-ипохондрической 73,1% (19 из 26 наблюдений) и апато-адинамической депрессией 62,5% (5 из 8 наблюдений). Клинически это проявляется уменьшением выраженности гипотимии, редукцией депрессивного содержательного комплекса. К концу первой недели лечения редуцируются трудности засыпания, кошмарные сновидения, заметно сокращается частота ночных пробуждений.

Улучшение настроения больные отмечают со 2 недели лечения с одновременным уменьшением вялости, подавленности, эмоциональной напряженности, чувства тревоги, раздражительности. Деактуализируются ипохондрические идеи. Отмечая восстановление прежнего душевного равновесия, пациенты констатируют, что раньше слишком пессимистично оценивали ситуацию, "неосознанно" преувеличивали опасность текущего соматического состояния и его социальных последствий.

Значимая положительная динамика соматовегетативных и когнитивных нарушений регистрируется позже: на 4-8 неделе приема флувоксамина постепенно уменьшаются проявления вегетативной лабильности, истеро-конверсионных расстройств (ощущение "кома" в горле, "ватности" ног, "прилива жара" к голове, "онемение" рук и ног по типу "перчаток" и "носков", приступы дрожи в теле, головокружения и "обмороки" без потери сознания, афония и др.); нормализуется память и концентрация внимания.

Группа нонреспондеров

К моменту окончания исследования, несмотря на положительную динамику самочувствия, клинически значимое улучшение по принятым в исследовании критериям не отмечено у 11 (24,4%) пациентов из числа завершивших полный курс терапии, что указывает на необходимость дальнейшего продолжения терапии с возможной титрацией среднесуточной дозы антидепрессанта на сторону повышения (до максимально допустимой 300 мг/сут).

Группу нонреспондеров составили семь пациентов с психогенными депрессиями и четыре – с соматогенно обусловленными депрессивными эпизодами. У большинства

Рокона®

ФЛУВОКСАМИН 50 и 100 мг

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

НЕ БОЙСЯ, Я С ТОБОЙ



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



1. Инструкция по медицинскому применению.
2. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. Int J Clin Pract. 2006;60(4):482-91.
3. Сведения из Государственного реестра лекарственных средств (сайт grls.rosminzdrav.ru). Фармацевтическая субстанция флувоксамина производства Синтон.с.р.о., Чехия

больных (8 наблюдений) в анамнезе выявляются две и более депрессии, по поводу которых пациентам проводилось лечение различными группами антидепрессантов (полициклические, селективные). Средняя длительность актуальной депрессии среди нонреспондеров достигает 7,5 месяца.

При анализе психопатологических особенностей аффективных расстройств в данной группе не отмечается существенного влияния флувоксамина у больных с тоскливой депрессией, а также у 5 пациентов с апато-динамическим и у 5 – с затяжным (более 1 года) ипохондрическим депрессивным состоянием.

Переносимость препарата

Установлен благоприятный профиль безопасности препарата. Нежелательные явления, связанные с флувоксамином (Рокона), зарегистрированы у 9 (20%) пациентов преимущественно в течение первых 2 недель терапии.

В соответствии с целью исследования особое внимание уделялось влиянию флувоксамина (Рокона) на основные гемодинамические показатели. Ни в одном из наблюдений не зарегистрированы клинически значимые взаимодействия между флувоксамином и средствами, направленными на коррекцию сердечно-сосудистой патологии.

На момент окончания терапии у больных изученной выборки не зафиксировано появления жизнеопасных аритмий и/или внутрисердечных блокад. В ходе исследования не отмечено клинически значимого изменения артериального давления (включая ортостатическую гипотензию), а также значимых изменений частоты сердечных сокращений. Относительно результатов холтеровского мониторинга можно отметить отсутствие достоверных отличий по показателям суправентрикулярной и вентрикулярной эктопической активности, а также динамики сегмента ST. Также следует отметить отсутствие динамики интервала QT и QTc на фоне приема препарата, на что особенно

обращают внимание при назначении некоторых (например, трициклических) антидепрессантов, способных удлинять интервал QT и вызывать угрожающие жизни желудочковые тахикардии типа “пируэт” (torsades de pointes) [22-23]. В течение 12-недельной терапии не обнаружено и отрицательного влияния флувоксамина на показатели крови.

Напротив, при соматическом обследовании в ходе исследования установлено, что на фоне лечения антидепрессантом флувоксамином в сочетании с подобранной кардиотропной терапией отмечается тенденция к улучшению основных гемодинамических показателей: уменьшение частоты возникновения и продолжительности стенокардитических приступов, подъемов АД (Таблица 4).

Связанными с препаратом нежелательными явлениями являлись в 4 случаях – усиление чувства тревоги с соматовегетативными проявлениями, в 3 – тошнота, по 1 случаю – сонливости в дневное время, затрудненное мочеиспускание, диарея, обстипация (Таблица 5).

Самостоятельная отмена флувоксамина (Рокона) у 12 пациентов по окончании исследования не сопровождалась развитием признаков синдрома отмены (утомляемость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту, головокружение, понос, бессонница, тревога, раздражимость, дезориентация, парестезии, потливость).

Обсуждение

В результате проведенного исследования получены достоверные доказательства эффективности флувоксамина (Рокона) при 12-недельной терапии депрессивных расстройств легкой или средней степени тяжести у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Препарат обеспечивает редукцию психопатологических состояний у больных с соматическими заболеваниями. Терапевтический эффект препарата реализуется быстро. Клинически значимая редукция психопатологических нарушений, наряду с улучшением самочувствия пациентов, регистрируется у большинства больных с 14 дня терапии.

При использовании в терапии депрессивных расстройств у соматически больных флувоксамина (Рокона) препарат обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что флувоксамин (Рокона) не оказывает отрицательного влияния на течение соматической патологии (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, аритмии) и обеспечивает высокий уровень комплаентности пациентов. Такие данные полностью согласуются с имеющимися в литературе указаниями на то, что среди побочных эффектов препарата чаще всего упоминаются тошнота и умеренный седативный эффект [24-28].

В исследовании не отмечено признаков взаимодействия флувоксамина (Рокона) в средних терапевтических дозах (150 мг/день) с современными препаратами, применяющимися для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, что также соотносится с имеющимися в литературе данными о безопасности комбинированной терапии с использованием тимоаналептика [29-32].

Полученные данные о терапевтической эффективности флувоксамина (Рокона) при лечении депрессивных расстройств легкой или средней степени тяжести, его переносимости и безопасности позволяют сделать вывод о целесообразности использования препарата при лечении депрессивных состояний у больных с сопутствующей кардиологической патологией.

Показатель	Среднее значение	
	Н0	Н12
Среднесуточное АД (мм.рт.ст)	132,3±0,5/92,3±0,9	129,6±0,4/86,8±0,6
Эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда (в сут.)	3,2±0,3	3,0±0,6
Экстрасистола (в час)	24±0,5	23±0,7

НЯ	Неделя терапии				
	1	2	4	8	12
Усиление тревоги	4	2	-	-	-
Обстипация	-	-	-	1	1
Тошнота	4	2	1	-	-
Сонливость днем	1	1	-	-	-
Дизурия	2	1	-	-	-
Всего*	8	4	1	1	1

* У 3 пациентов в разное время наблюдалось сочетание нескольких нежелательных эффектов

Список литературы

- Mata DA, Ramos MA, Bansal N, Khan R, Guille C, Di Angelantonio E, Sen S. JAMA. 2015 Dec 8;314(22):2373-83. doi: 10.1001/jama.2015.15845.
- Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. М., 2008.
- Котова О.В., Зуйкова Н.Л., Палин А.В., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Салынец И.В., Медведев В.Э. Психопатологические расстройства при хронической ишемии мозга: возможности профилактики. Лечащий врач. 2021; 5 (24): 22-26. DOI: 10.51793/OS.2021.15.98.005
- Медведев В.Э. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях (учебно-методическое пособие). М.: Издательство ООО «Синапс», 2018; 92с.
- Медведев В.Э. Депрессивные расстройства. // Глава в руководстве. Путеводитель врачебных назначений. Современное руководство для практикующих врачей. Том 6. Под редакцией А.И. Мартынова. – М.: Бионика Медиа, 2018. (272 с.) – с.57-69.
- Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. CNS Drugs. 2020 Nov;34(11):1133-1147. doi: 10.1007/s40263-020-00763-z.
- Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. J Clin Psychiatry. 2010 Dec;71(12):1565-75. doi: 10.4088/JCP.09r05786blu.
- Tagashira H, Bhuiyan S, Shioda N, Hasegawa H, Kanai H, Fukunaga K. Sigma1-receptor stimulation with fluvoxamine ameliorates transverse aortic constriction-induced myocardial hypertrophy and dysfunction in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010 Nov;299(5):H1535-45. doi: 10.1152/ajp-heart.00198.2010.
- Stahl SM. Stahl's Self Assessment Examination in Psychiatry: Multiple Choice Questions for Clinicians. Cambridge University Press, 2012. 2016
- Медведев В.Э. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2012;2:105-107.
- Martin AJ, Tebbes VM, Ashford JJ. Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine. Pharmatherapeutica. 1987;5(1):40-9.
- Wakelin JS. Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient; double-blind, placebo-controlled data. Int Clin Psychopharmacol. 1986 Jul;1(3):221-30. doi: 10.1097/00004850-198607000-00005. PMID: 3104446.
- Jaquenoud E. et al. Primary Care Psychiatry. 1997. V.3:175-181.
- Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018;118(11): 109-117. DOI: 10.17116/jnevro2018118111109
- Медведев В.Э. Дифференцированный подход к терапии депрессий. Психическое здоровье. – 2015. – №3. – с.45-53.
- Медведев В.Э. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля. Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – №1. – с.21-30.
- Медведев В.Э. Флувоксамин (Феварин) в терапии расстройств обсессивно-компульсивного спектра. Журнал психиатрии и психофармакотерапии. – 2015.-№1. – с.44-49.
- Медведев В.Э. Профилактика и терапия психопатологических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2012;3:54-9.
- Медведев В.Э., Кардашян Р.А., Фролова В.И., Бурно А.М., Некрасова С.В., Салынец И.В. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2020: №2; с.48-56.
- Смулевич А.Б., Медведев В.Э. Терапия психических расстройств у больных с инфарктом миокарда. В книге А.Л.Сыркина, Н.А.Новиковой. С.А.Терехина «Острый коронарный синдром». М., МИА; 2010: 333-47.
- Смулевич А.Б., Медведев В.Э., Железнова М.В., Албантова К.А. Терапия психических расстройств в кардиологии. Методические рекомендации по применению препарата «ФЕВАРИН», – М.; 2012: 28 с.
- Hewer W, Rössler W, Fätkenheuer B, Löffler W. Mortality among patients in psychiatric hospitals in Germany. Acta Psychiatr Scand. 1995 Mar;91(3):174-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1995.tb09762.x.
- Nemeroff CB, Musselman DL, Evans DL. Depression and cardiac disease. Depress Anxiety. 1998;8 Suppl 1:71-9.
- Медведев В.Э. Проблемы терапии расстройств тревожно-депрессивного континуума. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2014. – №4.- с.58-60.
- Медведев В.Э., Епифанов А.В. Купирование и профилактика психопатологических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;1:34-40.
- Медведев В.Э., Епифанов А.В. Терапия депрессий у пациентов с гипертонической болезнью в условиях общемедицинского стационара. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;5:14-8.
- Медведев В.Э., Епифанов А.В., Зверев К.В. Профилактическая и купирующая терапия психопатологических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;4:42-48.
- Медведев В.Э., Коровякова Э.А., Фролова В.И., Гушанская Е.В. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2019;11(1):131-140.
- Медведев В.Э., Фролова В.И., Барсегян Т.В. Терапия непсихотических психических расстройств у пациентов, обращающихся за хирургической коррекцией внешности. /Российская стоматология. – 2013. – №4. – с.15-25.
- Медведев В.Э., Фролова В.И., Епифанов А.В. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – №9. – с.30-37.
- Медведев В.Э., Чобану И.К., Фролова В.И., Зуйкова Н.Л., Епифанов А.В. Эффективность психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Архив внутренней медицины. – 2013. – №5. – с.61-66.
- Медведев В.Э., Фролова В.И., Тер-Исраелян А.Ю., Коровякова Э.А., Гушанская Е.В. Терапия депрессивных расстройств, протекающих с циркануальными ритмами. Психиатрия и психофармакотерапия.- 2018. – № 20 (5). – с.38-43.

Сведения об авторах:

Медведев Владимир Эрнстович – заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН, доцент, к.м.н., Medvedev_ve@pfur.ru, ORCID 0000-0001-8653-596X

Котова Ольга Владимировна - доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН, к.м.н., ORCID 0000-0002-3908-0381

Фролова Вероника Игоревна - доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН, к.м.н., ORCID 0000-0003-2261-3812

Количественная ЭЭГ у детей с комбинированным вариантом синдрома дефицита внимания с гиперактивностью

Р.Ф. Гасанов¹, И.В. Макаров^{1,2}, Д.А. Емелина²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Абстракт

Резюме. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) диагностируется у 3-5% детей во всем мире. Исследования электроэнцефалографии (ЭЭГ) у детей с СДВГ позволяют получить данные о различных аспектах функции мозга.

Цель исследования: выявление нейрофизиологических коррелятов клинических симптомов данного расстройства и их связи с состоянием обмена моноаминов у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью.

Материал и методы. Было обследовано 404 ребенка в возрасте 6-8 лет с комбинированным вариантом СДВГ. Контрольную группу составляло 90 детей (54 мальчика и 36 девочек). Проводилось электроэнцефалографическое исследование, где дифференцировались следующие диапазоны: тета-ритм (4–8 Гц) и альфа-ритм (8–14 Гц). Рассчитывались отношения мощности тета- и альфа-ритмов (тета/альфа). Определялись содержание моноаминов, их предшественников и продуктов метаболизма в суточной моче. Клинические симптомы СДВГ (показатели невнимательности, гиперактивности и импульсивности) измерялись с помощью шкалы SNAP-IV.

Результаты. Обнаружено, что показатель импульсивности у детей с СДВГ обратно коррелирует с отношением тета/альфа в левых центрально-париетальных отведениях. И чем ниже уровень триптофана, тем выше показатель отношения тета/альфа в этих отведениях. С другой стороны, повышение содержания продукта метаболизма катехоламинов, ванилилминдальной кислоты, приводит к повышению импульсивности и снижению показателя тета/альфа.

Заключение: Полученные данные позволяют утверждать, что электроэнцефалографический показатель тета/альфа может служить маркером импульсивности у детей с СДВГ и отражает устанавливающееся состояние дисбаланса моноаминовых систем.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, норадренергическая система, серотониновая система, электроэнцефалографические маркеры СДВГ.

Для цитирования: Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина. Количественная ЭЭГ у детей с комбинированным вариантом синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 2: 40–45.

Quantitative EEG in children with a combined variant attention deficit hyperactivity disorder

R.F. Gasanov¹, I.V. Makarov^{1,2}, D.A. Emelina¹

¹ V.M. Bekhterev National medical research center for psychiatry and neurology, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is diagnosed in 3-5% of children worldwide. Electroencephalography (EEG) studies in children with ADHD provide data on various aspects of brain function.

Aims: identification of neurophysiological correlates of clinical symptoms of this disorder and their relationship with the state of monoamine metabolism in children with attention deficit hyperactivity disorder.

Material and methods. The test group comprised 404 patients aged 6-8 years diagnosed with ADHD combined type; the control group included 90 typically developing peers. All participants underwent EEG recording, and the power ratios of theta and alpha rhythms (theta/alpha) were calculated. We determined the content of monoamines, their precursors, and metabolic products in daily urine and measured clinical symptoms of ADHD (inattention, hyperactivity, and impulsivity) using the SNAP-IV scale.

Results. The study revealed that impulsivity indicator and urine content of tryptophan inversely correlate with theta/alpha ratio in left central parietal sites. On the other hand, an increased level of vanillylmandelic acid leads to a higher indicator of impulsivity and a lower theta/alpha ratio.

Conclusion: The obtained data suggest that the theta / alpha electroencephalographic index can serve as a marker of impulsivity in children with ADHD and reflects the established state of imbalance in monoamine systems.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, norenergic system, serotonin system, electroencephalographic markers of ADHD.

For citation: R.F. Gasanov, I.V. Makarov, D.A. Emelina. Quantitative EEG in children with a combined variant attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 2: 40–45.

Вступление

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) – это расстройство поведения и психического развития, характеризующееся невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью, влияющие на когнитивную функцию человека и определяющие нарушение адаптации в обществе [1]. СДВГ – одно из наиболее часто встречающихся расстройств детского возраста, распространенность которого оценивается примерно в 3–5% среди школьников, причем мальчики страдают в 2–4 раза чаще, чем девочки [2]. СДВГ относится к многофакторным

нейрокогнитивным расстройствам, в патогенезе которого ключевую роль играют нарушения обмена моноаминов [3–5]. Основная дисфункция мозга, которая приводит к нарушениям поведения, не совсем понятна, хотя известно, что включает в себя некоторую форму аномальной функциональной связи, варьирующей в разных областях мозга [6].

В последнее время в работах, посвященных количественной ЭЭГ у детей с СДВГ, выделяют Ми-волны с частотным диапазоном 8–13 Гц, представляющие функциональную активность сенсомоторной коры [7, 8]. Подавление Ми-волн может указывать на работу моторных зер-

кальных нейронов и дефицит подавления Ми и может играть вероятную роль в патогенезе дефицита внимания с гиперактивностью [9]. Спектральный анализ мощности позволяет топографическое представление и статистический анализ ЭЭГ с использованием цифровой ЭЭГ, как было рекомендовано Американской академией неврологии [10]. Расчет абсолютной и относительной оценки мощности – наиболее часто используемая форма количественной ЭЭГ при СДВГ. Повышение активности медленных волн и недостаток альфа-активности наблюдались у детей с СДВГ [11].

Особый интерес вызывают исследования R. Chabot и G. Serfonstein [12], которые выделили два основных типа изменений у детей с СДВГ: первый тип характеризуется усилением тета-ритма при нормальной средней частоте альфа-ритма; второй характеризуется усилением тета-ритма, сопровождающимся снижением средней частоты альфа-ритма. Эти находки, по мнению авторов статьи, могут свидетельствовать о разнонаправленных изменениях функционального состояния головного мозга. ЭЭГ-исследования детей с синдромом дефицита внимания выявляют повышенную мощность тета-активности [10, 12–16], увеличение в задних отделах дельта-активности [17] и снижение мощности альфа-ритма [18].

Согласно литературным данным, отношение мощностей тета/альфа признано одним из наиболее чувствительных показателей количественной ЭЭГ у детей с СДВГ [13, 19, 20]. Этот показатель считается маркером для идентификации данного расстройства и весьма информативен для отражения взаимоотношений альфа- и тета-активности [21]. Повышение отношения тета/альфа (в затылочных областях) может свидетельствовать о дефиците альфа-активности, вызванном дисфункцией корковых и таламо-кортикальных систем, и некоторыми авторами рассматривается как задержка в созревании сетей, формирующих основной ритм спокойного расслабленного бодрствования [21].

Однако среди многочисленных исследований количественной ЭЭГ у детей с СДВГ отсутствуют данные об их связи с особенностями обмена моноаминов, хотя полученные данные могли бы быть полезны в построении тактики терапевтического вмешательства в ходе подбора персонализированной терапии. Кроме того, в большинстве статей результаты исследований основаны на малом количестве обследованных. В связи с этим настоящее исследование было предпринято с целью не только оценки нейрофизиологических коррелятов клинических симптомов данного расстройства, но и их связи с состоянием обмена моноаминов у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью.

Материалы и методы

Основную группу детей с СДВГ составили 404 ребенка с комбинированным вариантом синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте 6–8 лет, находящиеся на лечении в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Контрольную группу составляло 90 детей (54 мальчика и 36 девочек) без признаков гиперактивности и прогрессивных невропсихических расстройств, преимущественно с расстройством поведения по причине нарушения детско-родительских отношений.

Определялись биохимические параметры в суточной моче: содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А) и серотонина (Сер), их метаболитов – гомованилиновой кислоты (ГВК – метаболит ДА), ванилилминдальной кислоты (ВМК – метаболит НА), 5-гидро-

кситриптофана (5-НТР – метаболит триптофана) и 5-оксиндолуксусной кислоты (5-ОУИК – метаболит серотонина), а также их предшественников – триптофана и тирозина. Перечисленные биохимические параметры изучались в суточной моче в Независимых лабораториях Северо-Западного центра доказательной медицины методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией с учетом возраста пациента и анализом соответствию референтных значений [22, 23].

Регистрация и анализ ЭЭГ осуществлялись по общепринятой методике с помощью компьютерного телеметрического электроэнцефалографа («Телепат 104-Д», г. Санкт-Петербург). ЭЭГ – потенциалы отводили монополярно от локусов F1, F2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2 в соответствии с международной системой «10–20». Отведения Т3–Т6 исключены из анализа в связи с обилием двигательных артефактов, связанных с особенностью изучаемого расстройства. У детей регистрировали ЭЭГ при закрытых и открытых глазах в состоянии двигательного покоя. В составе ЭЭГ дифференцировались следующие диапазоны: тета-ритм (4–8 Гц) и альфа-ритм (8–13 Гц). Рассчитывалось также отношение мощности тета- и альфа-ритмов (тета/альфа).

Для балльной оценки тяжести симптомов СДВГ использовалась шкала SNAP-IV. Шкала предназначена для родителей детей с СДВГ и состоит из 43 вопросов, позволяющих в баллах оценить степень невнимательности, гиперактивности и импульсивности [24].

Статистический анализ данных проводился с помощью стандартного пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics (версия 19). При сравнении нескольких независимых выборок количественных данных, имеющих распределение отличное от нормального, использовался критерий Краскела–Уоллиса ANOVA с процедурой множественного сравнения. Для сопоставления частот использован критерий χ^2 Пирсона и корреляционный коэффициент Спирмена.

Все этапы исследования соответствовали принципам, заложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013), что было подтверждено Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Результаты

В ходе анализа данных ЭЭГ было установлено, что характеристики мощности ритмов у обследованных детей отличаются в широком диапазоне. При этом устанавливается пропорциональное изменение мощности диапазонов тета- и альфа-активности. В связи с этим, а также учитывая указания многих авторов на чувствительность показателей тета/альфа, был проведен сравнительный анализ данных. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы 1, мощности тета- и альфа-ритмов в основной и контрольной группах значимо отличаются во всех отведениях, а их отношения преобладают в группе контроля во всех отведениях правой гемисферы и билатерально в центрально-теменных отведениях.

У детей с СДВГ изучалось содержание моноаминов, их предшественников и продуктов метаболизма с целью дальнейшего выявления связей с нейрофизиологическими показателями (табл. 2).

Как видно из табл. 2, основная группа детей с СДВГ значимо отличалась от контрольной по всем биохимическим параметрам за исключением показателя серотонина.

С целью установления связи между биохимическими параметрами и показателями невнимательности, гиперактивности и импульсивности у детей основной группы

Таблица 1. Отношения спектральных мощностей (тета/альфа), T-test

Отведения	Основная группа (n=404)			Контроль (n=90)			p		
	M (S.D.), мкВ ²						тета	альфа	тета/альфа
	тета	альфа	тета/альфа	тета	альфа	тета/альфа	тета	альфа	тета/альфа
F1	21,68 (12,69)	22,44 (23,28)	1,21 (0,7)	8,77 (6,69)	9,62 (11,09)	1,28 (0,51)	**	**	0,3437
F2	20,83 (13,76)	22,48 (26,99)	1,26 (0,87)	8,03 (5,21)	9,71 (10,01)	1,81 (2,17)	**	**	0,0001*
F3	23,08 (12,55)	23,54 (17,89)	1,34 (0,85)	9,33 (7,77)	9,36 (11,13)	1,62 (0,99)	**	**	0,0067*
F4	22,12 (12,84)								
24,44 (22,6)	1,27 (0,9)	8,69 (5,94)	9,82 (10,47)	1,23 (0,91)	**	**	0,7269		
C3	22,41 (12,04)	27,93 (17,83)	1,04 (0,75)	10,56 (10,93)	12,86 (24,35)	1,53 (0,77)	**	**	0,0000*
C4	21,81 (11,85)	30,2 (22,69)	1,01 (0,78)	8,43 (8,63)	12,2 (16,61)	1,24 (1,18)			
	**	**	0,0205*						
P3	22,21 (12,85)								
36,65 (22,4)	0,85 (0,69)	10,12 (8,36)	21,58 (38,27)	1,15 (0,83)					
	**	**	0,0003*						
P4	23,69 (18,25)								
39,9 (29,1)	0,81 (0,59)	9,1 (8,48)	18,94 (25,94)	1,09 (1,26)	**	**	0,0013*		
O1	26,68 (18,37)	62,75 (41,57)	0,73 (1,17)	12,28 (8,88)	26,25 (29,02)	0,92 (0,81)	**	**	0,1386
O2	26,33 (19,04)	73,19 (54,82)	0,55 (0,48)	9,03 (6,88)	30,57 (42,74)	0,88 (0,97)	**	**	0,0000*

* – p < 0,05, ** – p=0,0000

Таблица 2. Показатели экскреции моноаминов, их предшественников и продуктов метаболитов (мкг/сутки), также отношения этих показателей у детей с СДВГ

	Основная группа, мкг/сутки	Контроль, мкг/сутки	p
A	9,58±5,79*	4,51±3,71	0,0001
HA	12,88±2,4*	20,44±2,9	0,0001
DA	117,9±68,74*	167,15± 86,54	0,0001
Тир	16,74±7,25*	20,94±13,21	0,0001
ГВК	3,15±1,54*	3,73±1,78	0,0017
ВМК	2,22±0,82*	2,55±1,06	0,0013
Три	11,31±5,09*	12,85±8,65	0,0255
5-НТР	0,1±0,23*	0,24±0,39	0,0001
Сер	0,15±0,19	0,15±0,12	0,8033
5-ОИУК	3,78±1,46*	4,26±2,02	0,0101

* – p < 0,05

Таблица 3. Корреляционная зависимость биохимических показателей в суточной моче с уровнями невнимательности, гиперактивности и импульсивности по шкале SNAP-IV у детей с синдромом дефицита внимания, r

	Основная группа		
	Невнимательность, 2,66±0,29 у.е.	Гиперактивность, 2,02±0,51 у.е.	Импульсивность, 2,35±0,58 у.е.
A	-.04	-.12*	-.06
HA	-.21*	-.14*	.02
DA	-.13*	.01	.02
Тир	-.11*	-.04	.03
ГВК	.01	.03	.08
ВМК	.01*	.08	.25*
Три	.20*	-.12*	-.10*
5-НТР	.02	.03	.01
Сер	.04	-.07	-.09
5-ОИУК	.02	.03	-.03

Примечание: * – p<.05

был проведен корреляционный анализ. Результаты анализа обнаружили значимые корреляционные связи только со звеньями обмена катехоламинов с показателями невнимательности, гиперактивности импульсивности, и не обнаружилась взаимосвязь основных клинических показателей СДВГ со звеньями индоламиновой системы, за исключением их предшественника, триптофана. Причем уровень триптофана образует корреляционные зависимости со всеми клиническими показателями. Однако если с показателем невнимательности уровень триптофана образует положительную корреляционную связь, то с показателями гиперактивности и импульсивности – отрицательную (табл. 3).

Полученные результаты отчасти согласуются с данными V.A. Russell, который на модели животных выдвинул гипотезу дисбаланса дофаминовой и норадренергической системы [25]. Он писал, что «...поведенческие нарушения СДВГ являются результатом дисбаланса между норадренергической и дофаминергической системами в префронтальной коре, со снижением дофаминергической

активности на фоне активизации норадренергической...» [25, P. 191].

Наибольшее количество значимых корреляционных связей уровней моноаминов у детей с СДВГ обнаружено с показателями невнимательности, наименьшее – с показателями импульсивности. Но во всех случаях отмечается вовлечение разных звеньев обмена моноаминов. Это согласуется с точкой зрения F. Aboitiz с соавт. [26], которые объясняли развитие симптомокомплекса синдрома дефицита внимания у детей с нарушением регуляции базального тонизирующего уровня катехоламинергических систем через расстройства фазической сигнализации в сетях базового режима, выявления значимости и исполнительного управления.

С целью установления связей между показателем тета/альфа с основными симптомами СДВГ (невнимательностью, гиперактивностью, импульсивностью) и звеньями обмена моноаминов проводился корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблицах 4 и 5. Между показателями тета/альфа и уровнем моноаминов были по-

относительно группы контроля показателем тета/альфа (табл. 1) в левых центрально-теменных отведениях (табл. 5). В свою очередь, более низкий по сравнению с группой контроля уровень триптофана (табл. 2) отрицательно связан как с отношением тета/альфа в левых центрально-париетальных отведениях (табл. 4), так и с показателем импульсивности (табл. 3). С другой стороны, содержание продукта обмена катехоламинов, ванилилминдальной кислоты (также значимо уступающее группе контроля), положительно коррелирует только с показателем импульсивности и связано с отношением тета/альфа в левых центрально-париетальных отведениях.

Таким образом, чем выше показатель импульсивности у детей с СДВГ, тем ниже отношение тета/альфа в левых центрально-париетальных отведениях. И чем ниже уровень триптофана, тем выше показатель отношения тета/альфа в левых центрально-теменных отведениях. С другой стороны, повышение уровня продукта метаболизма катехоламинов, ванилилминдальной кислоты, связано с повышением импульсивности и снижением показателя тета/альфа.

Обсуждение

Данное исследование выделяет связь импульсивности с левыми центрально-париетальными отделами головного мозга, которые методом ЭЭГ отражаются на динамике отношения тета/альфа. Ранее, в работах M.I. Posner с соавторами [27–29] обсуждалось, что теменные зоны, расположенные вокруг внутритеменной борозды, включаются в звенья системы переключения зрительного внимания. Совместно с фронтальными, они активизируются в ситуациях, требующих реализации механизмов избирательного внимания, составляя так называемую «фронтотрипаретальную систему внимания» [30].

Фронтотрипаретальная система внимания, по мнению R. Ptak [31], опирается на результаты интегрированной информации о сенсорных событиях (главным образом, зрительных) и нисходящих влияний от дорзотрипаретального префронтального кортекса, которые инициированы целями поведенческих актов с учетом ожидаемых результатов этого действия. Это создает карту приоритетов. Сформированная карта приоритетов, по мнению автора, позволяет обеспечить как обработку сенсорных карт, так и оперативно их корректировать в зависимости от целей поведения. В эти сложные акты включаются нейронные сети внутритеменной борозды, нижнетеменной коры и фронтальной зрительной зоны. Созданная R. Ptak нейрокогнитивная модель описывает роль дорзотрипаретального префронтального кортекса в удерживании целей поведения в рабочей памяти, а нижней теменной коры – в инициации переключения внимания с созданием условий для устойчивости процесса внимания на значимых стимулах. Эти данные во многом объясняют обнаруженную взаимосвязь показателя тета/альфа с клиническими симптомами у детей с СДВГ именно в центрально-теменных отведениях. Однако данная модель не позволяет ответить на вопрос, почему значимые корреляции образованы с показателем импульсивности, а не невнимательности.

Механизмы формирования импульсивности оказались гораздо сложнее расстройства функции внимания, поскольку, с одной стороны, обеспечиваются несостоятельностью системы внимания, а с другой – формируют нарушения поведения в широком спектре психопатологических синдромов. Согласно теории гиперактивных, детерминантных системных расстройств центральной нервной системы Г.Н. Крыжановского [32], в основе патологиче-

ского процесса лежит дисфункция, вызванная повреждением одного из участков ЦНС. Это ведет к ослаблению тормозных механизмов и гиперактивации нейронных структур с образованием так называемого «генератора патологически усиленного возбуждения» (ГПУВ). Формирование ГПУВ при синдроме дефицита внимания обусловлено ослаблением тормозного влияния фронтально-орбитальной коры на отдельные участки кортекса. Действительно, в литературе описываются разнообразные морфологические изменения у детей с синдромом дефицита внимания, среди которых преобладают данные о страдании лобного вещества головного мозга [33–36]. Вероятнее всего, описанная R. Ptak теория фронтотрипаретальной системы внимания [31] может быть расширена не только функцией удержания целей когнитивного акта лобно-теменной сетью, но и торможением не относящихся к цели опережающих двигательных актов. И чем слабее ее тормозное влияние, тем более выражены характеристики импульсивности.

Известно, что серотониновая и норадренергическая системы тесно связаны. Так, норадреналин может оказывать как прямое, активирующее влияние на функции серотониновых рецепторов, так и обратное, тормозящее [37]. В свою очередь, серотонин подавляет активность норадреналина [38]. Возможно, по этой причине в нашем исследовании повышение уровня импульсивности положительно коррелирует с содержанием продукта обмена катехоламинов, ванилилминдальной кислоты, которая, в свою очередь, обратно коррелирует с отношением тета/альфа. Некоторые исследователи также отмечали роль серотониновой гиподисфункции в модуляции импульсивного акта [39–41], что согласуется с результатами нашего исследования, где повышение уровня импульсивности обратно коррелирует с содержанием триптофана, предшественника серотонина. Полученные результаты согласуются и с данными недавнего исследования Meade C.S. с соавт. [42], в котором клиническими методами и методами нейровизуализации доказывалась дисфункция лобно-теменной коры, связанная с повышением импульсивности.

Заключение

Поиск нейрофизиологических маркеров поведения моноаминовых систем у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью обусловлен, прежде всего, заинтересованностью практических врачей в подборе схем эффективной и персонализированной терапии в связи с тем, что электроэнцефалографическое исследование относится к неинвазивным методикам обследования, рутинным методом диагностики, внесенным в стандарты диагностики. Поэтому данные о зависимости отношения мощности тета- и альфа-ритмов в ЭЭГ от уровня активности серотониновой и норадренергической систем в перспективных исследованиях могут служить ориентиром терапевтической эффективности в комплексной реабилитации детей с СДВГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Литература / Reference

- Beheshti A., Chavanon M.L., Christiansen H. Emotion dysregulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis // *BMC psychiatry*. 2020. 20(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2442-7>.
- Geffen J., Forster K. Treatment of adult ADHD: a clinical perspective // *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2018. 8(1). 25–32. <https://doi.org/10.1177/2045125317734977>.

3. Castellanos F.X., Rapoport J.L. Etiology of attention deficit hyperactivity disorder // *Child Adolesc. Psychiat. Clin. N. Am.* 1992. 1. 373–384.
4. Oades R.D. The role of norepinephrine and serotonin in ADHD // *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: From Genes to Animal Models to Patients / D. Gozal, D.L. Molfese (Eds.)*. 2005. 97–130.
5. Oades R.D., Sadile A.G., Sagvolden T. et al. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic, and interactive roles // *Developmental Science*. 2005. 8. 122–131.
6. Noonan S.K., Haist F., Muller R.A. Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations // *Brain Res.* 2009. 1262. 48–63.
7. Риццолатти Д., Синиγάλья К. Зеркала в мозге: о механизмах совместного действия и сопереживания / Пер. с англ. О. А. Кураковой, М. В. Фаликман. М.: Языки славянских культур, 2012.
8. Gastaut H. Etude electrocorticographique de al reactivite des rythmes rolandiques // *Rev. Neurol.* 1952. 87 (2). 176–182.
9. Oberman L.M., Hubbard E.M., McCleery J.P. et al. EEG Evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders // *Cognitive Brain Research*. 2005. 24 (2). 190–198.
10. Janzen T., Graap K., Stephanson S., Marshall W., Fitzsimmons G. Differences in base-line EEG measures for ADD and normally achieving preadolescent males // *Biofeedback Self-Regul.* 1995. 20. 65–82.
11. Jensen P.S., Garcia J.A., Glied S. Cost effectiveness of ADHD treatment: finding from the multimodal treatment study of children with ADHD // *The American Journal of Psychiatry*. 2000. 162. 1628–36.
12. Chabot R.J., Serfontein G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder // *Biol. Psychiatry*. 1996. 40(10). 951–963.
13. Clarke A., Barry R., McCarthy R., Selikowitz M. Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder // *Clin Neurophysiol.* 2001. 112. 815–826.
14. Clarke A.R., Barry R.J., McCarthy R., Selikowitz M. EEG analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid reading disabilities // *J Learn Disabil.* 2002. 35(3). 276–285.
15. Lazzaro I., Gordon E., Whitmont S., Plahn M., Li W., Clarke S., Dosen A., Meares R. Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder // *Clin Electroenceph.* 1998. 29. 37–42.
16. Mann C., Lubar J., Zimmerman A., Miller C., Muenchen R. Quantitative analysis of EEG in boys with attention deficit hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications // *Pediatr Neurol.* 1992. 8. 30–36.
17. Matousek M., Rasmussen P., Gilberg C. EEG frequency analysis in children with so-called minimal brain dysfunction and related disorders // *Adv Biol Psychiatry*. 1984. 15. 102–108.
18. Callaway E., Halliday R., Naylor H. Hyperactive children's event-related potentials fail to support underarousal and maturational-lag theories // *Arch Gen Psychiatry*. 1983. 40. 1243–1248.
19. Barry R.J., Clarke A.R., Johnstone S.J. A review of electrophysiology in attention-deficit hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography // *Clinical Neurophysiology*. 2003. 114. 171–183.
20. Loo S.K., Barkley R.A. Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder // *Applied Neuropsychology*. 2005. 12. 64–76.
21. Ucles P., Lorente S. Electrophysiologic measures of delayed maturation in attention-deficit hyperactivity disorder // *Clinical Neurophysiology*. 1996. 11. 155–156.
22. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003.
23. *Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 6 ed. Elsevier-Health Sciences Division, 2017.
24. Swanson J.M. School-based assessments and interventions for ADD students. Irvine: K.C. Publishing, 1992.
25. Russell V.A. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat // *Behav Brain Res.* 2002. 130(1–2). 191–196.
26. Aboitiz F., Ossandón T., Zamorano F., Palma B., Carrasco X. Irrelevant stimulus processing in ADHD: catecholamine dynamics and attentional networks // *Front. Psychol.* 2014. 175–183.
27. Fan J., Gu X., Guise K.G., Liu X., Fossella J., Wang H., Posner M.I. Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks // *Brain Cogn.* 2009. 70(2). 209–220.
28. Posner M.I., Fan J. Attention as an organ system. *Topics in integrative neuroscience: From cells to cognition / Ed. Pomerantz J.R.* Cambridge: Cambridge University Press, 2008. 31–62.
29. Posner M.I., Petersen S.E. The attention system of the human brain // *Annu. Rev. Neurosci.* 1990. 13. 25–42.
30. Corbetta M. Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: Identical, independent, or overlapping neural systems? // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. 95(3). 831–838.
31. Ptak R. The frontoparietal attention network of the human brain: Action, saliency, and a priority map of the environment // *The Neuroscientist*. 2011. 18(5). 502–515.
32. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы: ге-нераторные механизмы нейропатологических синдромов. М., 1980.
33. Barkley R.A., Grodzinsky G., DuPaul G.J. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1992. 20(2). 163–188.
34. Baving L., Laucht M., Schmidt M.H. Atypical frontal brain activation in ADHD: pre-school and elementary school boys and girls // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999. 38. 1363–1371.
35. Ernst M., Liebenaer L., King A. et al. Reduced brain metabolism in hyperactive girls // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994. 33. 858–868.
36. Magara F., Ricceri L., Wolfer D.P. et al. The acallosal mouse strain I/LnJ: a putative model of ADHD? // *Neurosci Biobehav Rev.* 2000. 24. 45–50.
37. Бровров А.Е., Краснослободцева Л.А., Мутных Е.М. Психофармакология адренергической системы мозга и возможности применения пирроксана // *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2019. 21. № 2. С. 16–30.
38. Lucki I., O'Leary O.F. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs // *J Clin Psychiatry* 2004. 65 (Suppl. 4). 11–24.
39. Гасанов Р.Ф. Роль серотониновой системы в патогенезе синдрома дефицита внимания с учетом гетерогенности расстройства // *Обзор психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*. 2015. 4. С. 39–50.
40. Seo D., Patrick C.J., Kennealy P.J. Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders // *Aggression and violent behavior*. 2008. 13(5). 383–395.
41. Wolff M.C., Leander J.D. Selective serotonin reuptake inhibitors decrease impulsive behavior as measured by an adjusting delay procedure in the pigeon // *Neuropsychopharmacology*. 2002. 27(3). 421–429.
42. Meade C.S., Bell R.P., Towe S.L., Hall S.A. Cocaine-related alterations in fronto-parietal gray matter volume correlate with trait and behavioral impulsivity // *Drug Alcohol Depend.* 2020 Jan 1;206:107757. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107757.

Информация об авторах:

Гасанов Рауф Фаикович – e-mail: raufgasanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

Макаров Игорь Владимирович - e-mail: ppsy@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

Емелина Дарья Андреевна - e-mail: dashaberkos@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

Как цитировать: Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Количественная ЭЭГ у детей с комбинированным вариантом синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2022.

Information about the authors:

Rauf F. Gasanov – e-mail: raufgasanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

Igor V. Makarov - e-mail: ppsy@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

Daria A. Emelina - e-mail: dashaberkos@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

Эффективность и безопасность кветиапина в лечении расстройств биполярного спектра

Р. А. Беккер¹, Ю. В. Быков², А. Ю. Быкова², П.В. Морозов³

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

² ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

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

Абстракт

Расширение и смягчение диагностических критериев биполярного аффективного расстройства (БАР) 2-го типа и циклотимии, а также введение концепции «расстройств биполярного спектра» (РБС), включая «мягкие», стёртые и субклинические формы РБС, привели к значительному повышению частоты диагностики БАР 2-го типа, циклотимии и «другого и неутонченного БАР» в последние десятилетия, а также к переклассификации значительной части пациентов, ранее считавшихся униполярными депрессивными, в категорию страдающих БАР 2-го типа или каким-либо из РБС. Это закономерно вызвало повышение интереса как фармацевтических компаний, так и широкой медицинской общественности к поиску новых средств и методов лечения БАР и РБС и к исследованию эффективности и безопасности для лечения БАР и РБС ряда уже существующих, ранее выведенных на рынок препаратов – например, некоторых атипичных антипсихотиков (ААП), или некоторых новых антиконвульсантов (АК), таких как ламотриджин. С другой же стороны, объективные трудности в дифференциальной диагностике между шизофренией, шизоаффективным расстройством (ШАР) и БАР, наряду с некоторыми другими факторами, – вызвали повышение интереса к использованию препаратов, способных одновременно оказать положительное влияние как на психотическую, так и на аффективную (депрессивную, маниакальную и/или дисфорическую), и на тревожную и диссомническую симптоматику. В данной статье мы показываем, почему кветиапин является одним из наиболее оправданных препаратов выбора для лечения БАР и РБС, как в острых эпизодах (купирующее лечение), так и в качестве поддерживающей терапии, для профилактики рецидивов аффективных эпизодов обоого знака, и детально рассматриваем доказательную базу для этих утверждений.

Ключевые слова: кветиапин, биполярное аффективное расстройство, расстройство биполярного спектра, шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярная депрессия, маниакальное состояние, смешанное состояние.

Для цитирования: Р.А. Беккер, Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова, П.В. Морозов. Эффективность и безопасность кветиапина в лечении расстройств биполярного спектра. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 2: 46–66.

On the efficacy and safety of quetiapine in the treatment of bipolar spectrum disorders

R.A. Bekker¹, Yu.V. Bykov², A.Yu. Bykova², P.V. Morozov³

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

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

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

Abstract

Expansion and softening of the formal diagnostic criteria for bipolar affective disorder type 2 and for cyclothymia, as well as the introduction of the concept of «bipolar spectrum disorders», including mild and subclinical forms of these, led to a significant increase in the frequency of de novo diagnosis of bipolar disorder type 2, cyclothymia and «bipolar disorder not otherwise specified» in recent decades. It also led to the reclassification of a significant proportion of patients, which were previously considered to suffer from unipolar depressive disorders, to the category of bipolar disorder type 2, or to any of the «soft / mild bipolar spectrum» disorder subtypes. This, naturally, caused an increase in the interest of both pharmaceutical companies and the general medical community in the search for new drugs and methods of treating bipolar affective disorder and bipolar spectrum disorders, as well as an increase in the interest in research of the efficacy and safety in this regard of a number of already existing drugs, which were previously introduced to the market for other purposes. Examples are some atypical antipsychotics, and some newer anticonvulsants, such as lamotrigine. On the other hand, objective difficulties in the differential diagnosis between schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder, along with some other factors, caused an increase in interest in the use of drugs that can simultaneously have a positive effect on both psychotic and affective (depressive, manic and / or dysphoric), as well as anxious and dyssomnic symptoms. In this article, we show why quetiapine is one of the drugs of choice for the treatment of bipolar affective disorder and bipolar spectrum disorders, both in acute episodes (bipolar depression, bipolar mania or hypomania, bipolar mixed states), and as maintenance therapy to prevent relapses of affective episodes of both types, as well as mixed episodes. We also discuss in detail the evidence base for the above statements.

Keywords: quetiapine, bipolar affective disorder, bipolar spectrum disorders, schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar depression, manic state, mixed state.

For citation: R.A. Bekker, Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova, P.V. Morozov. On the efficacy and safety of quetiapine in the treatment of bipolar spectrum disorders. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 2: 46–66.

Введение

Вплоть до последних нескольких десятилетий биполярное аффективное расстройство (БАР), традиционно определявшееся в «жестком», дихотомическом, крепелинском смысле (как современный аналог введенной Эмилем Крепелиным концепции «маниакально-депрессивного психоза» – МДП), считалось состоянием, которое достаточно редко встречается как в общей популяции (включаящей не диагностированных и/или не обращавшихся к врачу потенциальных пациентов), так и в повседневной клини-

ческой практике (то есть среди пациентов, уже попавших под наблюдение врачей) [Mitchell PB, 2012; Stahl SM, 2013].

Однако, начиная с 1990-х, а особенно с 2000-х годов, изначальная диагностическая концепция БАР претерпела значительное расширение. В эти годы была предложена новая концепция расстройств биполярного спектра (РБС). В рамках этой концепции некоторые довольно обычные и не так уж редко встречающиеся симптомы и проявления депрессии, например, такие как выраженная раздражительность, дисфоричность, агрессивность, выра-

женная аффективная неустойчивость (нестабильность настроения, аффекта), психомоторное возбуждение (ажитация) или тревога, выраженная бессонница со снижением потребности во сне (а не с ощущением «невыспанности», как обычно при депрессиях), резко выраженные суточные колебания настроения, а также проявления «реакции активации» в ответ на применение антидепрессантов (АД), – стали трактоваться как возможные проявления «смешанного состояния», или, вернее, как возможные проявления «маниакальной стороны болезни» в данном депрессивном эпизоде. Сами же такие пациенты стали рассматриваться как подозрительные на возможную «биполярность», или даже как явно принадлежащие к «мягкой» части спектра РБС [Mitchell PB, 2012; Stahl SM, 2013].

Аналогичным образом, наличие у пациента с депрессией в анамнезе даже коротких (от 2 до 4 дней) и стёртых и, следовательно, подпороговых, субклинических по ныне действующим официальным диагностическим критериям DSM-5 и МКБ-11 гипоманиакальных состояний, или наличие у него в анамнезе или в текущем депрессивном эпизоде признаков инверсии знака эпизода в ответ на применение АД – также стали рассматриваться как указание на принадлежность пациента к «мягкой» части спектра РБС. Так, например, для тех депрессивных пациентов, у которых случилась инверсия знака эпизода при применении АД, был предложен термин «БАР 3-го типа», а для пациентов, у которых депрессии сочетаются с субклиническими гипоманиями, – термин «БАР 2 ½-го типа» [Mitchell PB, 2012; Stahl SM, 2013].

В общей сложности, известный исследователь аффективных расстройств Хагоп Акискал предложил подобным образом ввести 7 подтипов «мягких форм» БАР или РБС. На их детальном описании мы здесь не будем останавливаться, и отправим интересующегося этим вопросом читателя к отличной книге профессора Стивена Шталя «Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications». В главе об аффективных расстройствах этой книги данная концепция Х. Акискала излагается весьма детально и полно [Stahl SM, 2013].

Вполне естественно, что такое расширение диагностических критериев БАР и РБС повлекло за собой диагностическую перекалфикацию значительного количества пациентов, которые ранее считались страдающими униполярным большим депрессивным расстройством (БДР) или униполярным рекуррентным депрессивным расстройством (РДР), – в категорию страдающих той или иной «мягкой формой» БАР или РБС. Оно также закономерно повлекло за собой значительное увеличение количества выставляемых de novo (т. е. первичным, ранее не обращавшимся к врачу, пациентам) диагнозов БАР [Mitchell PB, 2012].

Такое увеличение частоты диагностирования БАР произошло в основном за счёт увеличения частоты выставления диагноза БАР 2-го типа, для которого в DSM-5 диагностические критерии были значительно смягчены и расширены по сравнению с диагностическими критериями, предусмотренными DSM-IV-TR и МКБ-10, а также за счёт увеличения частоты выставления диагноза «другое и не уточнённое БАР», которым кодируются по DSM или МКБ «мягкие» подтипы БАР, введённые Х. Акискалом, но пока отсутствующие в официальных диагностических классификациях DSM и МКБ. В то же время частота диагностирования БАР 1-го типа (т. е. «классического БАР», примерного аналога МДП Э. Крепелина) подверглась значительно меньшим изменениям за последние десятилетия [Mitchell PB, 2012; Stahl SM, 2013].

Традиционно было принято считать, что общая распространённость БАР в популяции составляет всего лишь около 1% (разные оценки дают разброс распространённости БАР от 0,5% до 1,5-2%). Однако более поздние эпидемиологические исследования показывают, что общая распространённость БАР и РБС в популяции, с учётом существования их «мягких» и даже подпороговых, субклинических форм, – значительно выше. Она может достигать 5-10%, в зависимости от того, какие диагностические критерии использовать и насколько расширительно (или, наоборот, рестриктивно) их трактовать [Ghouse AA et al, 2013; Stahl SM, 2013].

Расширение и смягчение критериев диагностики БАР и РБС и вызванное этим увеличение количества ежегодно выявляемых de novo или переклассифицируемых из униполярных БДР и РДР случаев БАР и РБС – закономерно вызвали повышение интереса самых разных фармацевтических компаний как к разработке новых лекарств, потенциально могущих оказаться эффективными и безопасными средствами для лечения БАР и РБС, так и к исследованию потенциальной эффективности и безопасности при БАР и РБС уже присутствующих на рынке, ранее уже выпущенных этими компаниями психотропных и нейротропных лекарств, изначально имевших другое предназначение – например, атипичных антипсихотиков (ААП), изначально предназначавшихся для лечения шизофрении, или новых антиконвульсантов (АК), изначально предназначавшихся для лечения эпилепсии, таких, например, как ламотриджин [Mitchell PB, 2012; Stahl SM, 2013].

Касается это и героя нашего нынешнего обзора – ААП кветиапина [Stahl SM, 2013].

Проблема возможной гипердиагностики расстройств биполярного спектра и гиподиагностики шизофрении и шиизоаффективного расстройства в ряде стран мира

Так же как и для всех остальных психических расстройств, для БАР и для РБС до настоящего времени пока не найдены какие-либо объективные и достоверные биохимические, электро-нейрофизиологические, нейровизуализационные или генетические методы диагностики, которые бы позволяли с достаточной степенью чувствительности и специфичности подтвердить или, наоборот, опровергнуть диагноз БАР или РБС [Iordache I, Low NC, 2010].

Между тем во всех остальных областях медицины объективные инструментальные и лабораторные методы диагностики и дифференциальной диагностики самых различных заболеваний уже давно стали не просто «общим местом», но «золотым стандартом» в диагностической работе врачей соответствующих специальностей [Iordache I, Low NC, 2010].

Таким образом, сегодня, как и столетие назад, во времена Э. Крепелина, диагноз БАР или РБС ставится преимущественно клинически – на основании наблюдения за поведением пациента (то есть за внешними проявлениями его болезни), на основании клинической беседы или расспроса пациента о его/её жалобах, о беспокоящих его или её симптомах болезни, опроса третьих лиц (родственников и близких) о поведении пациента, а также на основании тщательного сбора и оценки личного и семейного анамнеза, включая анамнез болезни, анамнез жизни и развития пациента, лекарственный анамнез, и последующего использования формальных диагностических критериев DSM или МКБ для БАР, а также использования стандартизованных рейтинговых диагностических

шкал или структурированных опросников для оценки симптомов болезни и динамики её течения [Iordache I, Low NC, 2010].

Между тем уже достаточно давно было показано, что при любой, даже самой высокой степени тщательности подхода к сбору и оценке личного и семейного анамнеза, к единообразному у разных врачей применению формальных диагностических критериев DSM или МКБ, к рутинному применению стандартизованных диагностических шкал и структурированных опросников для оценки симптомов тех или иных болезней – в современной психиатрической диагностике, в том числе и в вопросах диагностики БАР и РБС, всё равно остаётся значительная доля субъективизма и ненадёжности [Iordache I, Low NC, 2010].

Это обуславливает значительные различия в частоте выставления тех или иных диагнозов разными врачами-психиатрами, даже при виде одного и того же пациента (*inter-rater variability*) [Iordache I, Low NC, 2010].

С другой же стороны, повышение осведомлённости как врачей, так и широкой общественности о БАР и РБС во многих странах повлияло на повышение склонности врачей к диагностике БАР и РБС и создало условия для возможного расцвета гипердиагностики этих расстройств в данных странах, в том числе – за счёт возможного снижения частоты диагностирования в этих странах других психических расстройств, например, таких, как униполярное БДР и РДР, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), пограничное расстройство личности (ПРЛ), шизофрения и шизоаффективное расстройство (ШАР) и др. [Zimmerman M et al, 2008].

Действительно, не всегда легко провести чёткую дифференциально-диагностическую грань между такими психическими расстройствами, как униполярное БДР или РДР, с одной стороны, – и «мягкие формы» БАР/РБС, с другой, или как ПРЛ с выраженными аффективными проявлениями, с одной стороны, – и БАР/РБС, с другой, или как ШАР, БАР и шизофрения с выраженными аффективными проявлениями (о последней проблеме мы ещё будем отдельно говорить ниже). У детей и подростков также часто вызывает трудности дифференциальная диагностика БАР/РБС и проявлений СДВГ, тем более что они часто бывают коморбидны [Zimmerman M et al, 2008; Stahl SM, 2013; 2015; Ruiz P et al, 2017].

Проблема необоснованной гипердиагностики БАР и РБС у детей и подростков с самыми различными аффективными нарушениями, часто вообще не укладывающимися или плохо укладывающимися в «классическую» картину БАР или РБС (что нередко списывают на «особенности течения БАР/РБС в детском или подростковом возрасте», или на возможную «коморбидность с СДВГ»), – стала настолько острой в ряде стран, что это вызвало даже необходимость введения в DSM-5 специальной диагностической категории «дизрегулятивное расстройство настроения детского возраста» (*disruptive mood dysregulation disorder of childhood*) – введённой специально для того, чтобы таким детям и подросткам не ставили необоснованно диагнозы БАР или РБС [Stahl SM, 2013; Ruiz P, 2017].

Ещё один любопытный аспект данной проблемы состоит в том, что на фоне общемировой тенденции к снижению стигматизации пациентов с БАР и РБС в последние десятилетия, во многих странах и во многих субкультурах проявилась тенденция к необоснованной романтизации и поэтизации диагноза БАР [Stahl SM, 2015].

Как указывает проф. Стивен М. Шталь в описании одного из клинических случаев в своей книге *Case Studies II*, диагноз БАР 2-го типа стал в последние десятилетия, в не-

котором роде, «модным» в определённых кругах, особенно среди молодёжи – вплоть до того, что некоторые современные молодые люди, никогда в реальности не обращавшиеся к врачу и не получающие никакого официального лечения (и объективно не нуждающиеся в лечении, и не испытывающие в нём никакой субъективной потребности), – сами себе безосновательно ставят диагноз БАР 2-го типа, а затем бравадируют или хвастаются им перед друзьями и близкими [Stahl SM, 2015].

Некоторые же пациенты, страдающие внешне в чём-то сходными психическими расстройствами, например, униполярным БДР, РДР, ПРЛ или СДВГ, могут добиваться – и часто успешно добиваются – формально «более тяжёлого» диагноза БАР 2-го типа с целью получения финансовых выгод, инвалидности, социальной помощи и т.п., или с целью получения более интенсивного лечения, порой даже прибегая к симуляции или аггравации симптомов смешанного или гипоманиакального состояния ради получения такого диагноза [Stahl SM, 2015].

Всё это, разумеется, тоже вносит свой вклад в копилку нынешней тенденции к гипердиагностике БАР и РБС в ряде стран [Stahl SM, 2015].

С другой же стороны, диагностический термин «шизофрения» и любые другие диагностические термины с корнем «шизо-» (включая термин ШАР), в отличие от диагностических терминов БАР и РБС, по сей день воспринимаются в общественном сознании как стигматизирующие, дискриминационные и даже пейоративные (оскорбительные) термины. Диагноз шизофрении, в отличие от диагноза БАР, не только не подвергся романтизации и поэтизации в общественном сознании последних десятилетий, но, напротив, до сих пор остаётся одним из самых страшных, непонятных и пугающих для простых обывателей – настолько, что лиссофобия (страх сойти с ума) у пациентов с тревожными расстройствами часто принимает специфическую форму именно шизофобии (страха заболеть именно шизофренией, а не чем-либо другим) [Bergsholm P, 2016].

На основании этих данных в некоторых странах, например в Японии в 2002-м году и в Южной Корее в 2012-м году, шизофрения была официально переименована. Более поздние исследования показали, что это переименование вовсе не было простой формальностью или «данью политкорректности», и что оно объективно способствовало снижению стигматизации и дискриминации пациентов с данным заболеванием, а также улучшению коммуникации пациентов с врачами и повышению их комплаентности к лечению [Lee YS et al, 2014].

Так, было показано, что в сознании молодых японцев термин «шизофрения» раньше прочно ассоциировался с представлениями об априорной агрессивности, априорно неадекватном поведении, априорной склонности к насилию и к совершению общественно-опасных преступлений такими людьми – хотя специалисты знают, что такое представление, в общем и целом, лишено оснований, и что на самом деле лишь малая часть пациентов с шизофренией совершает уголовно наказуемые деяния. После же официального переименования шизофрении в Японии восприятие пациентов с этой болезнью в сознании молодых японцев значительно улучшилось [Takahashi H et al, 2009].

Многие западные специалисты, вслед за японцами и южнокорейцами, сегодня тоже полагают, что шизофрения – термин устаревший и научно некорректный, и что настало, наконец, время для поиска адекватной замены этому термину – не в последнюю очередь потому, что сам термин «шизофрения», на их взгляд, уводит мысль врача в сторо-

ну от других аспектов диагностики состояния пациента с этим диагнозом, кроме оценки наличия или отсутствия у него психотических симптомов, и от других аспектов лечения пациента с этим диагнозом, помимо применения антипсихотиков (АП) [Lasalvia A et al, 2015].

Как указывает ряд авторов, это особенно касается лечения аффективных расстройств (или аффективной симптоматики в рамках всё той же шизофрении), поскольку аффективная симптоматика может маскироваться – и часто маскируется – наличием выраженной психотической симптоматики. А это потенциально может приводить к ошибкам и в диагностике, и в лечебной тактике [Stahl SM, 2013; 2015].

Между тем, как указывает проф. Стивен М. Шталь, грубой врачебной ошибкой является как недостаточное внимание или невнимание к выявлению и устранению аффективной и тревожной симптоматики у пациентов с психозами (т. е. неназначение или недостаточно активное назначение им АД, анксиолитиков (АЛ) и/или нормотимиков (НТ) там, где они объективно показаны), так и обратное – недостаточное внимание или невнимание к выявлению и устранению психотической симптоматики у пациентов с аффективными расстройствами (т. е. неназначение или недостаточно активное назначение им АП, в первую очередь ААП, там, где они объективно показаны) [Stahl SM, 2013; 2015].

Настроение и мышление – очень тесно связаны. Тревожная и аффективная (в первую очередь – депрессивная) симптоматика часто встречается при шизофрении. И напротив, психотическая симптоматика часто встречается при аффективных расстройствах обоёго знака, особенно при тяжёлых их формах [Bergsholm P, 2016; Ruiz P et al, 2017].

Депрессивная симптоматика сегодня рассматривается как один из очень важных, едва ли не центральных субдоменов шизофренического психоза – настолько, что входящая как в субдоминант депрессивной симптоматики, так и в субдоминант негативной симптоматики ангедония (утрата или снижение способности испытывать радость и удовольствие от жизни) – сегодня считается частью «эндотипа» шизофрении, одним из её ключевых, ядерных симптомов [Bergsholm P, 2016; Ruiz P et al, 2017].

Как указывает П. Бергсхольм, со временем само понятие шизофрении может исчезнуть. По его мнению, диагноз шизофренического психоза может быть со временем охарактеризован как устаревший, научно некорректный и в целом неудачный [Bergsholm P, 2016].

Ряд авторов, таких как проф. Стивен М. Шталь или С. М. Шварц с Э. Шортером, также указывают, что хроническое, тяжёлое или психотическое аффективное расстройство зачастую бывает внешне трудно отличимо или вообще неотличимо от шизофрении или какого-либо другого параноидного психоза, особенно в тех, к сожалению, нередких случаях, когда эти пациенты длительное время не получают оптимального лечения [Swartz CM, Shorter E, 2007; Stahl SM, 2013; 2015].

Вместе с тем большая сложность, гетерогенность и полиморфность клинических симптомов как аффективных расстройств, так и, в особенности, шизофрении и ШАР, а также значительные межличностные различия в степени тяжести симптоматики, и длительности течения расстройства, в уровне интеллекта и образования, в личном и семейном бэкграунде и в реакции на пробное лечение – могут очень сильно затруднять правильную дифференциальную диагностику того или иного из этих расстройств. Кроме того, многие пациенты как с аффективными рас-

стройствами, так и с шизофренией и ШАР, на самом деле довольно сильно «не вписываются» в строгие формальные диагностические критерии для того или иного из этих расстройств. Особенно часто такое бывает в начале болезни (при более длительном наблюдении многое может стать яснее) [Stock EM et al, 2018].

Ошибки в дифференциальной диагностике между шизофренией, ШАР и БАР могут быть результатом большой гетерогенности, полиморфизма и разнообразия клинических проявлений всех трёх этих расстройств, при том, что многие из их симптомов частично перекрываются между собой [Blow FC et al, 2004].

Расплывчатость диагностических критериев, определяющих как шизофрению и ШАР, так и аффективные расстройства, несоответствие этих критериев в разных диагностических системах, а также различия в их субъективной трактовке разными специалистами, по сей день продолжают создавать серьёзные проблемы для оценки относительной и абсолютной распространённости в популяции как шизофрении и ШАР, так и аффективных расстройств [Tandon R et al, 2008].

Проблема дифференциальной диагностики шизофрении, ШАР и БАР (и вообще аффективных расстройств) осложняется ещё и тем, что, по-видимому, никаких трёх отдельных, дискретных диагностических категорий для шизофрении, ШАР и БАР не существует в клинической реальности (т. е. что это в действительности не более чем удобные, но не очень отражающие реальность ярлыки). По-видимому, в действительности более верным является представление о шизофрении, ШАР и аффективных расстройствах как о некоем непрерывном шизо-биполярном спектре, а не как о трёх отдельных диагностических категориях. Об этом, в частности, говорит растущее количество данных продольных и семейных генетических исследований, которые показывают, что гены, создающие предрасположенность к шизофрении, ШАР и аффективным расстройствам, в значительной степени перекрываются [Zimmermann P et al, 2009; Stahl SM, 2013; 2015; Ruiz P et al, 2017].

Иллюстрируя трудности дифференциальной диагностики между шизофренией, ШАР и БАР, проф. Стивен М. Шталь в своей книге Case Studies II описывает женщину, у которой за 20 лет болезни диагноз циклически менялся между этими тремя сущностями 20 раз (!), причём иногда разные диагнозы в разных эпизодах болезни ей ставил один и тот же психиатр. При этом автор указывает, что лечить надо не болезнь или формальный диагностический ярлык, а пациента, и что следует использовать синдромальный подход к лечению, независимо от текущего диагноза. В рамках этого подхода нужно стремиться устранить как аффективную и тревожную, так и психотическую симптоматику, а не тратить время на попытки выставить как можно более точный диагностический ярлык [Stahl SM, 2015].

Все эти соображения, вместе взятые, – желание избежать излишней стигматизации и дискриминации психиатрического пациента при постановке ему диагноза шизофрении или ШАР, объективные трудности в дифференциальной диагностике между шизофренией, ШАР и БАР и страх врача ошибиться в диагнозе и причинить тем самым вред пациенту, представление (достаточно обоснованное) об устарелости и научной некорректности диагноза шизофрении, а также своеобразной моральной или политической давлении как внешней социокультурной, так и внутренней профессиональной среды в пользу более частого выставления диагноза БАР, а не шизофрении или ШАР, – привели к значительному снижению частоты диагностики

Таблица 1. Сходные симптомы при шизофрении, депрессии и нейролептическом синдроме		
Симптомы шизофрении	Симптомы депрессии	Побочные эффекты АП
Уплотнение аффекта	Ангедония, эмоциональное безразличие, психическая анестезия	Ангедония, эмоциональное безразличие, гипомимия или амимия
Апато-абулия, снижение энергетического потенциала	Апатия, двигательная и психическая заторможенность, снижение мотивации к деятельности	Гипокинезия или акинезия, брадикинезия, связанные с ЛП и гипертонусом мышц
Когнитивные нарушения, бедность речи и ассоциативного мышления, нарушения памяти	Идеаторная заторможенность, трудности с концентрацией внимания и памятью	Брадипсихия, нейролептик-индуцированные КН, нарушения концентрации внимания, замедленная, скандированная речь, трудности с памятью
Аутизм, социальная отгороженность, малая доступность контакту	Социальная самоизоляция	Вынужденное ограничение социальных контактов из-за внешнего вида и ПЭ
Агрессивность, раздражительность, дисфория	Агрессивность, раздражительность, дисфория могут быть в рамках смешанного состояния	Первичная нейролептическая дисфория, или психический компонент акатизии
Тревожность, возбуждение, беспокойство, нарушения сна	Тревожность, возбуждение, беспокойство, нарушения сна	Тревожность, возбуждение, беспокойство, бессонница как психический компонент акатизии
Деперсонализация и дереализация	Деперсонализация и дереализация	Ятрогенная (фармакогенная) деперсонализация и дереализация
Кататоническая симптоматика (ступор или возбуждение)	Кататоническая симптоматика (ступор или возбуждение)	Ятрогенная (фармакогенная) кататония, порой вплоть до острой психофармакотоксической энцефалопатии или злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС)
Сенестопатии	Сенестопатии, алгическая симптоматика	«Зуд» или «покалывание», «выкручивание» и даже боль глубоко в мышцах, суставах, «под кожей» как сенсорный компонент акатизии
Галлюцинации и бред	Галлюцинации и бред могут быть при психотической форме депрессии	Галлюцинации и бред могут быть при «психозе гиперчувствительности» или «психозе отмены» после длительного лечения АП любого непсихотического заболевания, или в рамках холинолитического делирия при передозировке некоторых АП, корректоров

шизофрении и ШАР, в пользу диагноза БАР, в последние десятилетия в ряде стран Запада, а также в Японии и Южной Кореи [Swartz SM, Shorter E, 2007; Bergsholm P, 2016].

Это снижение частоты диагностики шизофрении и ШАР в пользу БАР в ряде стран оказалось настолько резким и выраженным, что те же самые специалисты, которые говорили и продолжают говорить об устарелости и научной некорректности диагноза шизофрении, – заговорили об опасности «выплеснуть с водой и ребёнка», об опасности удариться в гиподиагностику шизофрении и ШАР в пользу гипердиагностики БАР, или даже о том, что такой перекокс в этих странах имеет место быть уже сейчас [Swartz SM, Shorter E, 2007; Bergsholm P, 2016].

Обратная проблема – тенденция к гипердиагностике расстройств шизофренического спектра и недостаточной диагностике аффективных и тревожных расстройств в постсоветских странах

Согласно обнародованной совсем недавно, в 2016 году, статистике за 2013 год, диагноз БАР в России ставится в 0,008% всех случаев обращения за психиатрической помощью [Казаковцев БА, 2016].

Между тем общемировая статистика свидетельствует о том, что БАР, даже по строгим критериям, встречается в популяции с частотой около 1,2% [Clemente AS, 2015]. Таким образом, расхождение между российской статистикой заболеваемости БАР и общемировой – составляет ни много ни мало 150 (сто пятьдесят!) раз.

Аналогичным образом, российские статистические данные за 2010 год свидетельствуют о том, что диагнозы из группы униполярных депрессивных расстройств не психотического уровня (большой депрессивный эпизод (БДЭ)

без психотических симптомов, дистимия, рекуррентное депрессивное расстройство (РДР)) в России выставляются лишь у 0,078% обратившихся за психиатрической помощью [Демчева НК, 2012].

Общемировая же статистика даёт для распространённости униполярных депрессий не психотического уровня цифру около 4,7% в среднем, причём в Восточной Европе распространённость выше – 5,1% [Ferrari A, 2013]. Таким образом, расхождение между российской статистикой заболеваемости униполярными депрессиями и общемировой – составляет 60 (шестьдесят!) раз.

Детальной статистики по разным подгруппам тревожных расстройств в России не ведётся вообще. Однако из статистики за 2013 год известно, что вся подгруппа F4x.xx – подгруппа «тревожных, невротических и связанных со стрессом расстройств» – составляла лишь 0,3% от общего числа обратившихся за психиатрической помощью [Казаковцев БА, 2016].

В то же время общемировая статистика даёт для распространённости всех тревожных расстройств, вместе взятых, оценку около 6,7% [Steel Z, 2014]. Таким образом, расхождение здесь составляет более 60 раз!

Для такой гиподиагностики аффективных и тревожных расстройств в России есть множество причин. Одной из них является как раз гипердиагностика шизофрении (F20.xx), а также ШАР (F25.xx), шизотипического расстройства (ШТР, F21.xx) и других расстройств шизофренического спектра (РШС, F2x.xx). Она связана с целым рядом причин, например с социальными причинами (диагноз из группы F2x.xx позволяет получить инвалидность легче, чем большинство других психиатрических диагнозов), с традициями психиатрического образования в России и др.

Очень часто диагнозы из этой категории выставляются, в частности, как раз пациентам с БАР, реже – с униполярным БДР или РДР (особенно – осложнившимся синдромом деперсонализации-дереализации, ДП/ДР), с ОКР, некоторыми другими тревожными расстройствами, например с социальным тревожным расстройством (СТР).

Проблема гипердиагностики шизофрении и РПС и недостаточной диагностики аффективных и тревожных расстройств в России и странах СНГ связана также и с объективными трудностями в дифференциальной диагностике шизофрении и аффективных расстройств (особенно их психотических форм), а также с тем, что побочные эффекты (ПЭ), возникающие при применении АП, вносят свой вклад в затуманивание общей картины и в затруднение диагностики. Эти трудности иллюстрируются Таблицей 1.

Вместе с тем не вызывает никакого сомнения то, что если психиатрия в России и странах СНГ слепо следует по пути стран Запада, Японии и Южной Кореи, то рано или поздно в России и странах СНГ проявится опасность впасть в ту же ошибку, в которую уже впали указанные страны, – в ошибку гипердиагностики БАР и РБС, в ущерб диагностике шизофрении и ШАР. Конечно, если судить по сегодняшней российской статистике, до этого ещё весьма далеко. Но, как говорится, «бережёного Бог бережёт», и иметь в виду такую опасность тоже нужно.

В свете этого нам бы хотелось призвать коллег к умеренности, осторожности и взвешенности в диагностических подходах, к отказу от обеих крайностей – как от слепого подражания западным коллегам в их неумеренной и безбрежной гипердиагностике БАР и РБС, в том числе в ущерб диагностике шизофрении и ШАР, что характерно для современных западных стран, Японии и Южной Кореи, так и от традиционной в СССР гипердиагностики шизофрении и ШАР в ущерб диагностике аффективных и тревожных расстройств (в том числе БАР и РБС), что, к сожалению, пока ещё характерно для России и стран СНГ.

Применение ААП с попутными нормотимическими, антидепрессивными и/или антиманиакальными свойствами для лечения как шизофрении и ШАР, так и БАР и РБС имеет то преимущество, что позволяет одновременно воздействовать как на психотическую, так и на аффективную (депрессивную и/или маниакальную) симптоматику в рамках болезни, вне зависимости от формального диагностического ярлыка, наклеенного на пациента в рамках текущей классификации. Справедливо это и для героя нашего нынешнего обзора – кветиапина [Stahl SM, 2013; 2015].

Некоторые специалисты даже полагают, что, возможно, механизм действия ААП лежит ближе к общему ядру патогенеза всех трёх этих заболеваний, чем механизм действия «классических» НТ (лития или АК), «классических» АД или типичных антипсихотиков (ТАП) [Stahl SM, 2013; 2015].

Кветиапин: общая характеристика

Кветиапин – это ААП, разработанный в 1985 году учеными компании «AstraZeneca (ранее „Zeneca“) Pharmaceuticals» [Riedel M et al, 2007].

В сентябре 1997 года кветиапин получил официальное одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, US FDA), первоначально только для лечения шизофрении. В настоящее время кветиапин используется для лечения различных психических расстройств более чем в 70 странах мира, включая США, Канаду, большинство стран Западной Европы, Россию и Японию [Riedel M et al, 2007].

С химической точки зрения кветиапин представляет собой производное тиенобензодиазепина [Suttajit S et al, 2014].

После получения убедительных данных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) об эффективности и безопасности, кветиапин был одобрен FDA также в качестве препарата первой линии для лечения острой биполярной депрессии (депрессии в рамках БАР), для купирования острых маниакальных, гипоманиакальных и смешанных состояний в рамках БАР, и для поддерживающего лечения БАР (для профилактики аффективных эпизодов обоюдо знака), как в монотерапии, так и в качестве дополнения к другой психофармакотерапии (ПФТ) [Grunze H et al, 2010; Sanford M, 2011; Yatham LN et al, 2013].

Кроме того, кветиапин также получил официальное одобрение FDA для применения в качестве средства первой линии для лечения и профилактики рецидивов при униполярном БДР или РДР (как в монотерапии, так и в комбинации с другой ПФТ), и в качестве потенцирующего агента (аугментатора) к АД при терапевтически резистентных униполярных депрессиях (ТРД) [Sanford M, 2011].

По статистике, на сегодняшний день кветиапин является одним из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения БАР. Он используется на всех этапах лечения этого расстройства, как в острых состояниях, так и для поддерживающей терапии [Plosker GL, 2012].

Накоплен также большой положительный опыт использования кветиапина для лечения целого ряда других психических патологий, в частности диссомнических и тревожных расстройств, расстройств аутистического спектра, делириозных состояний, нарушений поведения у пациентов с деменцией и др. [Hawkins SB et al, 2013].

Фармакодинамика

Поскольку кветиапин имеет широкую доказательную базу по эффективности при лечении как расстройств психотического спектра (РПС), так и при лечении аффективных, тревожных и диссомнических расстройств, то формальное причисление кветиапина к группе ААП является не совсем верным. Возможно, такое определение для кветиапина даже следовало бы признать научно некорректным. Более корректным было бы называть кветиапин многофункциональным психотропным препаратом, обладающим широким спектром фармакологического действия и дозозависимой фармакологией [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

В малых дозах (от 25 до 100–200 мг/сут) кветиапин оказывает преимущественно снотворно-седативное действие. Это обусловлено, в первую очередь, высоким сродством кветиапина к гистаминовым H_1 рецепторам, для которых он является полным антагонистом [Altamura AC et al, 2012; Stahl SM, 2013; Suttajit S et al, 2014; Srinivas S et al, 2020].

В средних дозах (от 100–150 до 300 мг/сут) кветиапин оказывает выраженное (и увеличивающееся с увеличением дозы в этом диапазоне) антидепрессивное и анксиолитическое действие. Это его действие сохраняется и в более высоком (антипсихотическом) диапазоне доз, по крайней мере вплоть до дозы 600 мг/сут (более высокие дозы при биполярных и униполярных депрессиях не исследовались и официально не рекомендованы производителем) [Altamura AC et al, 2012; Stahl SM, 2013; Suttajit S et al, 2014; Srinivas S et al, 2020].

Механизм антидепрессивного и анксиолитического действия кветиапина – сложный и полирецепторный. В нём,

по-видимому, играют роль как парциальный агонизм кветиапина и его основного активного метаболита – норкветиапина (N-дезметилкветиапина) – к серотониновым рецепторам 5-HT_{1A} подтипа (по аналогии с буспионом, гепироном, вортиоксетином, вилазодоном, тразодоном, у которых тоже есть этот механизм), так и антагонизм кветиапина и особенно норкветиапина к ряду других подтипов серотониновых рецепторов – 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₇, 5-HT₆ (в порядке убывания аффинитета и клинической значимости; механизм действия здесь подобен таковому у ряда других ААП), и их антагонизм к α₂ адренорецепторам (механизм действия здесь подобен таковому у миртазапина и миансерина), а также то, что норкветиапин является довольно сильным ингибитором обратного захвата норадреналина (ИОЗН; здесь механизм действия подобен таковому у ребоксетина) [Yatham LN et al, 2005; Jensen NH et al, 2008; Altamura AC et al, 2012; Silverstone PH et al, 2012; Rasmussen H et al, 2013; Björkholm C et al, 2013; Stahl SM, 2013; Suttajit S et al, 2014; Srinivas S et al, 2020].

В более высоких дозах (400–600–800 мг/сут) – кветиапин оказывает достаточно выраженное (и нарастающее с увеличением дозы в указанном диапазоне) антипсихотическое и антимианкальное действие [Altamura AC et al, 2012; Stahl SM, 2013; 2015; 2017; Suttajit S et al, 2014; Srinivas S et al, 2020].

Так же, как и для всех остальных АП, механизм антипсихотического и антимианкального действия кветиапина, как принято считать, связан с блокадой им D₂ подтипа дофаминовых рецепторов мезолимбического пути [Altamura AC et al, 2012; Stahl SM, 2013; Suttajit S et al, 2014; Srinivas S et al, 2020].

Однако кветиапин и клозапин отличаются от всех остальных ныне известных АП тем, что имеют довольно низкое сродство к D₂ подтипу дофаминовых рецепторов – настолько низкое, что даже при максимальных рекомендованных дозах кветиапина или клозапина процент занятости D₂ рецепторов стриатума не превышает 50–55%, в то время как «антипсихотический порог», установленный в экспериментах с другими АП, составляет не менее 60–65%. Это заставило ряд специалистов постулировать, что кветиапин и клозапин, по-видимому, обладают также какими-то дополнительными, не связанными с D₂ блокирующей активностью, механизмами антипсихотического действия. Возможно, эти механизмы и у кветиапина, и у клозапина связаны с их взаимодействием с NMDA подтипом глутаматергических рецепторов [Al Jurdi RK et al, 2010; Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Низкое сродство кветиапина и норкветиапина к D₂ подтипу дофаминовых рецепторов, в сочетании с быстрой кинетикой освобождения ими рецептора (быстрой их диссоциацией из связи с этим рецептором), а также наличием у них таких дополнительных рецепторных свойств, как парциальный 5-HT_{1A} агонизм, антагонизм к 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₇ подтипам серотониновых рецепторов (что приводит к реципрокному повышению уровней дофамина и норадреналина в ряде областей мозга, в частности в префронтальной коре, в нигростриарной системе), – обуславливает очень низкий уровень гиперпролактинемии при лечении им, а также низкий уровень проявления экстрапирамидного синдрома (ЭПС), в частности, лекарственного паркинсонизма (ЛП), акатизии, острых дискинезий (ОД), и низкий риск развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) при лечении кветиапином. По этим параметрам кветиапин уступает только клозапину [Kapur S et al, 2000; Mundo E et al, 2006; Stahl SM, 2013].

Эти же рецепторные свойства кветиапина обуславливают низкий риск развития при лечении им проявлений нейролептической депрессии, нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома (НИДС), нейролептик-индуцированных когнитивных нарушений (КН). Напротив, по данным РКИ, кветиапин способен оказывать выраженное антинегативное действие (уменьшать первичную негативную симптоматику шизофрении) и улучшать когнитивное функционирование больных, как с шизофренией и ШАР, так и с аффективными расстройствами [Stahl SM, 2013].

В отличие от всех других известных на сегодняшний день АП, кветиапин и клозапин не вызывают развития феномена апрегуляции и сенситизации (повышения количества и чувствительности) дофаминовых D₂ рецепторов стриатума при длительном лечении ими. Поэтому кветиапин и клозапин практически не вызывают развития поздних дискинезий (ПД) и поздних психозов гиперчувствительности (ППГ) при длительном лечении. Более того, все описанные на сегодняшний день случаи развития ПД на фоне лечения кветиапином или клозапином являются редчайшей казуистикой, и во всех этих случаях пациенты ранее длительно получали другие АП, так что связь развития ПД с применением клозапина или кветиапина представляется сомнительной. То же самое можно сказать и о редких казуистических случаях возникновения ЗНС на фоне терапии клозапином или кветиапином [Kapur S et al, 2000; Stahl SM, 2013].

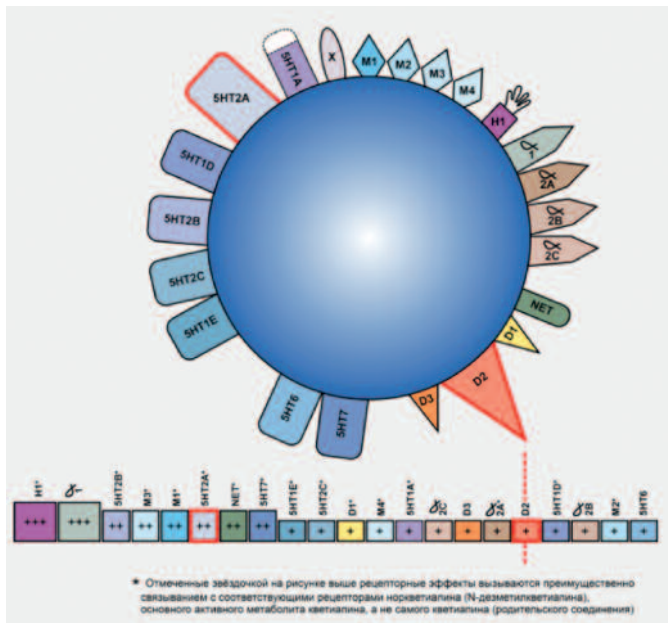
В контексте лечения депрессивных состояний весьма важно то, что кветиапин обладает уникально широким спектром нейрохимического действия, включающим в себя положительное воздействие не только на серотонинергическую и/или норадренергическую системы мозга (как у большинства традиционных АД), но также и на дофаминергическую и NMDA-глутаматергическую системы. Между тем хорошо известно, что многие симптомы депрессии, такие как ангедония, психомоторная заторможенность, социальная самоизоляция, снижение или утрата мотивации, апатия, выраженные КН, – связаны со снижением дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре (ПФК) [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Особое значение эта уникальная широта нейрохимического действия кветиапина приобретает при терапевтически резистентных депрессиях (ТРД), многие из которых являются «дофамин-зависимыми», а также при психотических формах депрессий и при «смешанных депрессиях», при которых важно, что кветиапин гармонично сочетает в себе антипсихотическое, антимианкальное и антидепрессивное действие [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Парциальный агонизм норкветиапина к 5-HT_{1A} подтипу серотониновых рецепторов гиппокампа приводит к увеличению секреции ряда трофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Это, в свою очередь, влечёт за собой стимуляцию нейрогенеза, торможение апоптоза нейронов гиппокампа, накопление фосфолипидов в их мембранах и повышение пластичности и устойчивости мембран нервных клеток (и клеток в целом как таковых) к вредным воздействиям [Sümeği A, 2008; Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Высокое сродство норкветиапина к 5-HT₇ подтипу серотониновых рецепторов обуславливает прокогнитивное действие кветиапина, а также способствует нормализации циркадных ритмов и архитектоники (фазовой структуры) сна. Это его рецепторное свойство также вносит вклад в общую антидепрессивную и анксиолитическую актив-

Рис. 1. Профиль рецепторного действия кветиапина (по Stephen M. Stahl, 2013)



ность кветиапина. Участие 5-НТ₇ подтипа серотониновых рецепторов в патогенезе как самой по себе депрессии, так и, в особенности, связанных с ней КН, нарушений циркадных ритмов, нарушений фазовой структуры сна – было документировано экспериментально [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Сильное анальгетическое действие кветиапина тоже связывают с его 5-НТ₇ блокирующей активностью и с модуляцией им активности NMDA рецепторов, а также с ИОЗН активностью его метаболита норкветиапина. В сумме это приводит к активации нисходящих антиноцицептивных серотонинергических и норадренергических путей от таламуса к спинному мозгу. Это свойство кветиапина может быть весьма полезным в лечении депрессий, сопровождающихся алгической симптоматикой [Stahl SM, 2013].

Кветиапин также оказывает мощное противовоспалительное действие, как за счёт влияния на гистаминовые Н₁ рецепторы и на ряд подтипов серотониновых рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток, включая клетки микроглии, так и за счёт того, что норкветиапин является сильным ИОЗН и стимулирует адренергические рецепторы на их поверхности. Подавление секреции воспалительных цитокинов и угнетение агрессивности микроглии при применении кветиапина тоже вносит свой вклад в его общую антидепрессивную активность [Al Jurdi RK et al, 2010; Stahl SM, 2013].

Сильный антагонизм кветиапина к α₁ подтипу адренергических рецепторов обуславливает такие его побочные эффекты (ПЭ), обычно преходящие и наблюдаемые только в начале терапии, как ортостатическая гипотензия (ОГ), рефлекторная тахикардия, головокружение, физическая слабость. В то же время это его свойство приводит к реципрокному повышению уровня дофамина в стриатуме, что дополнительно уменьшает риск развития ЭПС и акатизии при лечении им (по аналогии с илоперидоном). Наличие у кветиапина этого ПЭ требует принятия мер предосторожности против ОГ (таких, как увеличение потребления воды и соли, приподнятый головной конец кровати, инструктирование пациента не менять резко положение тела и т. д.) в начале терапии им, а также плавного и постепенного наращивания его доз [Al Jurdi RK et al, 2010; Stahl SM, 2013].

Сильный антагонизм кветиапина к Н₁ подтипу гистаминовых рецепторов обуславливает другой его частый начальный ПЭ – чрезмерную сонливость и седацию, обычно тоже преходящие по мере адаптации к препарату. Любопытно отметить, что этот ПЭ, в отличие от ОГ, является обратно дозозависимым, и реже встречается при более высоких дозах кветиапина, начиная от 200–300 мг/сут (вероятно, вследствие того, что при этих дозах начинают играть роль ИОЗН активность норкветиапина и другие «стимулирующие» рецепторные эффекты). Такая же обратная дозозависимость уровня седации от дозы характерна и для клозапина, и для миртазапина [Stahl SM, 2013].

Сочетание Н₁, 5-НТ_{2C} и 5-НТ₃ антагонизма у кветиапина и норкветиапина приводит к повышению аппетита и прибавке массы тела, и может способствовать развитию метаболических нарушений (гипергликемии, гиперхолестеринемии, дислипидемии) [Stahl SM, 2013].

Фармакокинетика

Кветиапин метаболизируется в печени в основном при участии изофермента цитохрома CYP450 3A4 до своего активного метаболита – норкветиапина (N-деметилкветиапина) [López-Muñoz F, Alamo C, 2013].

Небольшая часть введённой дозы кветиапина метаболизируется в печени изоферментом цитохрома CYP450 2D6 в 7-гидроксикветиапин, который не обладает фармакологической активностью. Только около 1% от всей введённой дозы кветиапина выводится в неизменённом виде с мочой [López-Muñoz F, Alamo C, 2013].

Начиная с 2006 года, на Западе кветиапин доступен в формах с немедленным высвобождением (Seroquel IR) и с пролонгированным высвобождением (Seroquel XR). В России пролонгированный препарат кветиапина появился несколько позже. Обе формы выпуска кветиапина имеют одинаковую биодоступность. Однако кветиапин в пролонгированной форме поддерживает равномерную стабильную концентрацию в плазме крови на протяжении суток. Это позволяет назначать его один раз в сутки, что более удобно для пациентов [López-Muñoz F, Alamo C, 2013; Stahl SM, 2013].

Кроме того, при применении пролонгированной формы кветиапина отсутствует резкий пик его концентрации в крови вскоре после приёма. Это уменьшает риск проявления избыточной дневной сонливости и седации, ОГ, тахикардии, головокружения или слабости на пике концентрации кветиапина в крови при лечении его пролонгированной формой [López-Muñoz F, Alamo C, 2013; Stahl SM, 2013].

Максимальная концентрация (С_{max}) кветиапина в плазме крови при приёме пролонгированной его формы достигается через 6 часов. Поэтому пролонгированную форму кветиапина не следует применять в качестве снотворного на ночь, или в качестве «скорпомощного» АД для купирования острой тревоги (для этого годится только кветиапин с немедленным высвобождением, в малых дозах; при лечении кветиапином в пролонгированной форме можно добавлять малую его дозу (25–50–100 мг) в форме с непосредственным высвобождением на ночь в качестве снотворного, или же можно использовать дробно кветиапин с немедленным высвобождением по 25–50 мг днём при возникновении необходимости в экстренном анксиолитизе, в дополнение к регулярному приёму пролонгированного препарата) [López-Muñoz F, Alamo C, 2013; Stahl SM, 2013].

Кветиапин в форме с немедленным высвобождением – короткодействующий (T_{1/2} около 7 часов). Максимальная

концентрация (С_{max}) его в крови достигается в среднем через 2 часа. Поэтому, по крайней мере для лечения психозов и маниакальных состояний, его необходимо назначать 2 раза в сутки. В то же время РКИ показывают, что при лечении депрессий может быть эффективным – и позволить избежать чрезмерной дневной сонливости и седации (которая часто наблюдается при двукратном в сутки приеме формы с немедленным высвобождением, реже встречается, но также возможна и при применении пролонга) – однократный прием формы с немедленным высвобождением только на ночь [Bui K et al, 2013; Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

В каждом конкретном случае лечения депрессии вопрос о кратности применения кветиапина и о выборе простой или пролонгированной его формы следует решать индивидуально. Скажем, при лечении ажитированных или психотических форм депрессий, смешанных депрессий – тоже лучше использовать пролонг или двукратный в сутки прием непролонга, не ограничиваясь применением непролонгированного препарата только на ночь [Bui K et al, 2013; Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Короткий T_{1/2} непролонгированного кветиапина, примерно соответствующий длительности нормального ночного сна (6-7 часов), делает удобным его применение в малых дозах в качестве снотворного на ночь, без риска избыточной сонливости и седации наутро [Stahl SM, 2013].

Режим дозирования

Поскольку кветиапин обладает выраженной дозовой зависимостью фармакологических эффектов и своеобразной «ступенчатостью» их включения на разных дозах, то рекомендуемый диапазон его конечных доз сильно зависит от того, какой именно эффект мы желаем получить от его применения – неспецифический снотворно-седативный, неспецифический анксиолитический и нормализующий циркадные ритмы, или антидепрессивный и специфический анксиолитический, или же антиманиакальный и антипсихотический, а также от того, какую именно психическую патологию и в какой именно фазе мы лечим с применением кветиапина [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Рекомендуемая скорость наращивания доз кветиапина и конечные его дозы также сильно зависят от вида психической патологии, фазы лечения, от остроты и тяжести клинической ситуации, от того, насколько быстро необходимо достичь терапевтического эффекта, от индивидуальной переносимости и чувствительности к препарату, от возраста пациента и его соматического состояния, и от того, производится ли наращивание доз кветиапина амбулаторно или в стационаре [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Так, при лечении униполярных и биполярных депрессий, а также при лечении тревожных расстройств обычно рекомендуют достаточно осторожное и постепенное начало и плавное наращивание доз кветиапина: старт с 50 мг/сут в 1-й день, со 2-го дня – 100 мг/сут, с 3-го дня – 200 мг/сут, с 4-го дня – 300 мг/сут. Рекомендуемый при этом конечный диапазон доз – 150–300 мг/сут. Допустимо, при наличии на то особенных показаний (например, при психотической форме депрессии, при ажитированных депрессиях, при смешанных депрессиях), повышать дозу и далее, до 400–600 мг/сут. Эффективность и безопасность доз выше 600 мг/сут при лечении биполярных и униполярных депрессий не исследовалась, и превышать эту дозу без особой необходимости при лечении депрессий не рекомендуется [Stahl SM, 2013; 2017; Muneer A, 2015; Ruiz P, 2017].

У пожилых и соматически ослабленных депрессивных пациентов, а также при плохой переносимости седативно-

го и гипотензивного действия кветиапина рекомендуется наращивать его дозу медленнее, начинать с меньшей его начальной дозы (например, 25 мг/сут, а не 50 мг/сут) и ограничиваться меньшей его конечной дозой (например, 150–200 мг/сут, а не 300 мг/сут). В то же время при необходимости быстрого эффекта и при хорошей переносимости у сравнительно молодых, соматически здоровых пациентов с депрессией допустимо стартовать кветиапин сразу со 100–200 мг/сут. Такой же подход может быть применен при ажитированных депрессиях и при смешанных депрессиях, так как переносимость кветиапина достаточно сильно зависит от исходного уровня возбуждения ЦНС [Stahl SM, 2013; 2017; Muneer A, 2015; Ruiz P, 2017].

Напротив, при купирующем лечении острых маниакальных и смешанных состояний, а также острых психозов можно начинать кветиапин с более высоких начальных доз и наращивать его дозу быстрее, а конечный диапазон его доз должен быть выше, чтобы обеспечить достаточный антиманиакальный и антипсихотический эффект. Инструкция производителя рекомендует назначать при купировании острой биполярной мании в 1-й день 300 мг/сут, со 2-го дня можно при необходимости давать 400–600 мг/сут, с 3-го дня – при необходимости до 800 мг/сут.

Рекомендуемый диапазон доз кветиапина при купирующем лечении острых маниакальных и смешанных состояний, а также острых психозов – 400-600-800 мг/сут [Locklear JC et al, 2013; Stahl SM, 2013; 2017; Ruiz P, 2017].

Опять-таки, если ситуация менее острая (например, если мы имеем дело с гипоманией, а не с полномасштабной, развёрнутой манией), а также у пожилых, соматически ослабленных пациентов или при плохой переносимости кветиапина, дозу его следует наращивать медленнее, начинать с меньшей дозы, и ограничиваться меньшей конечной дозой. Ориентирами здесь должен быть разум и клинический опыт врача, адекватная оценка остроты и тяжести состояния пациента и индивидуальной переносимости им препарата [Stahl SM, 2013; 2017; Ruiz P, 2017].

Для поддерживающего лечения БАР и РБС (т. е. для профилактики рецидивов аффективных эпизодов обоюбого знака) диапазон рекомендованных доз составляет 400–800 мг/сут, как в монотерапии, так и в комбинациях с другими НТ (литием, вальпроатом, ламотриджином) [Muneer A, 2015; Stahl SM, 2013; 2017; Ruiz P, 2017].

Для лечения униполярных депрессий (как в монотерапии, так и в комбинации с АД) и для потенцирования эффекта АД при лечении ТРД применяется приблизительно тот же подход к дозированию кветиапина, что и при лечении биполярных депрессий. Рекомендуемые начальные дозы кветиапина при этом составляют 50 мг/сут в первые 2 дня, с увеличением до 150 мг/сут начиная с 3-4-го дня терапии [Bortnick B et al, 2011; Stahl SM, 2013; 2017; Ruiz P, 2017].

Рекомендованный для лечения униполярных депрессивных состояний диапазон конечных доз кветиапина составляет 150–300 мг/сут, как и в случае биполярных депрессий. При наличии особенных к тому показаний (психотическая форма депрессии, ажитированная депрессия, смешанная депрессия) доза кветиапина может быть увеличена и далее до 400–600 мг/сут (более высокие дозы не исследовались в этом контексте и не рекомендуются). Опять-таки, оговорки про возраст, соматическое состояние и индивидуальную переносимость применимы и здесь [Bortnick B et al, 2011; Stahl SM, 2013; 2017; Ruiz P, 2017].

Для получения анальгетического эффекта при лечении таких, например, нередко коморбидных с депрессией бо-

левых синдромов, как глоссалгия, синдром жжения в полости рта (burning mouth syndrome), хронические головные боли напряжения, мигрень, – также рекомендуется выходить на дозу кветиапина порядка 150–300 мг/сут, при которой начинает играть существенную роль 5-НТ₂ блокада, а также ИОЗН активность норкветиапина [Stahl SM, 2013; 2017; Ruiz P, 2017].

Параметры эффективности и безопасности кветиапина в лечении расстройств биполярного спектра

Как известно, ААП первоначально были введены в клиническую практику прежде всего для лечения психотических расстройств, таких как шизофрения. При этом ААП показали сопоставимую с ТАП эффективность в устранении продуктивной психопатологической симптоматики (бреда, галлюцинаций, грубых нарушений поведения). Однако они оказались более эффективны, чем ТАП, в устранении негативной, когнитивной и аффективной (прежде всего депрессивной), а также тревожной симптоматики в рамках шизофрении [Meltzer HY, 2013; Stahl SM, 2013; 2017; Muneer A, 2015].

Кроме того, было также показано, что применение ААП для лечения шизофрении ассоциируется с меньшей частотой и меньшей тяжестью ЭПС и акатизии, меньшим риском развития ЗНС, меньшим риском возникновения ПД при длительной терапии, меньшим риском развития НИДС, нейролептических депрессий, нейролептик-индуцированных КН [Meltzer HY, 2013; Stahl SM, 2013; 2017; Muneer A, 2015].

Всё вышесказанное в полной мере справедливо и для кветиапина. Так, систематический обзор эффективности кветиапина при шизофрении показал, что кветиапин столь же эффективен, сколь и стандартный ТАП (галоперидол) в отношении устранения продуктивной психопатологической симптоматики шизофрении, но при этом гораздо лучше переносится, вызывает гораздо меньше ЭПС, акатизии, гиперпролактинемии, нарушений сердечного ритма на электрокардиограмме (ЭКГ), реже вызывает прибавку массы тела, намного реже галоперидол вызывает НИДС, нейролептические депрессии, и имеет преимущество в отношении устранения негативной, когнитивной, аффективной и тревожной симптоматики шизофрении [Suttajit S et al, 2013].

Вскоре после внедрения ААП в повседневную практику лечения шизофрении, предварительные клинические данные указали на то, что положительное действие ААП на аффективную и тревожную симптоматику и на когнитивное функционирование пациентов, по-видимому, проявляется вовсе не только при шизофрении и других психотических расстройствах, но также и при различных аффективных и тревожных расстройствах (включая БАР, РБС, униполярные депрессивные состояния, в частности ТРД) [Stahl SM, 2013; Gao K et al, 2014; Ruiz P, 2017].

Последовавшие за этими первыми клиническими наблюдениями многочисленные двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ подтвердили эти предположения в отношении целого ряда ААП [Stahl SM, 2013; Gao K et al, 2014; Ruiz P, 2017].

По мере того, как о нейрхимических механизмах действия и о рецепторном профиле и фармакодинамике разных ААП стало известно больше, стало понятно, что они действительно могут обладать эффективностью в отношении различных аффективных и тревожных расстройств. В частности, было выдвинуто предположение, что высокое сродство всех известных ААП к различным подтипам се-

ротониновых (5-НТ) рецепторов ЦНС, превышающее их же сродство к D₂ подтипу дофаминовых рецепторов, играет решающую роль не только в уменьшении риска возникновения ЭПС, НИДС и акатизии при лечении ими, по сравнению с лечением ТАП, но и в развитии их антидепрессивного, анксиолитического, прокогнитивного и нормотимического (тимостабилизирующего) эффекта [Yatham LN et al, 2005; Stahl SM, 2013].

При этом, однако, обнаружилось, что, в отличие от ситуации с лечением шизофрении и других расстройств шизофренического спектра, где разные ААП (за исключением «стоящего особняком» клозапина, который в этом контексте систематически оказывается эффективнее всех прочих АП, как ААП, так и ТАП) проявляют примерно сопоставимую эффективность и отличаются в основном профилем переносимости и ПЭ, – при лечении БАР и РБС разные ААП проявляют дифференциальную эффективность в отношении купирования разных типов аффективных эпизодов и в отношении поддерживающего профилактического лечения [Singh J et al, 2012; Stahl SM, 2013; Ruiz P, 2017].

Так, например, для луразидона показана эффективность при лечении и профилактике рецидивов биполярной депрессии, но (возможно, пока?) нет данных об его эффективности в купировании и профилактике биполярной мании. Для рисперидона, напротив, показана эффективность в купирующем лечении острых маниакальных эпизодов и в профилактике рецидивов мании. Но, например, в контексте лечения ТРД рисперидон в качестве потенцирующего агента в дополнение к АД оказался эффективным только на коротких промежутках времени, измеряемых несколькими неделями, но не показал способности длительно поддерживать достигнутый эффект – наоборот, при длительном применении рисперидон при ТРД оказался скорее депрессогенным (вероятно, за счёт высокой частоты гиперпролактинемии, ЭПС и акатизии при его применении) [Stahl SM, 2013; Ruiz P, 2017].

А, например, оланзапин эффективен как в монотерапии, так и в комбинациях с НТ (литием, вальпроатом) при купировании острой биполярной мании, а также при профилактике рецидивов аффективных эпизодов обоёго знака (особенно маний). Но он оказался недостаточно эффективным в монотерапии при купирующем лечении острой биполярной депрессии (эффективность строго доказана в этом контексте только для комбинации оланзапин + флуоксетин) [Sanford M, Keating GM, 2012; Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015; Ruiz P, 2017].

И только кветиапин, из всех известных на сегодняшний день ААП, оказался подлинно универсальным препаратом для лечения аффективных расстройств (в частности, БАР и РБС) на всех этапах болезни, как в купирующем лечении острых маниакальных, гипоманиакальных и смешанных состояний, так и в купирующем лечении острых биполярных и даже униполярных депрессий, и в профилактике рецидивов аффективных эпизодов обоёго знака, как в монотерапии, так и в комбинациях с другими НТ, а также в качестве потенцирующего агента в дополнение к АД при ТРД. Именно эта универсальность кветиапина при лечении БАР и РБС, наряду с его хорошей переносимостью, вызвала к нему особый интерес и сделала его одним из самых популярных и часто назначаемых препаратов для лечения расстройств аффективной сферы [Stahl SM, 2013; Ruiz P, 2017].

Здесь стоит отметить, что применение ТАП для лечения острых маниакальных, гипоманиакальных и смешанных состояний, как в монотерапии, так и в комбинациях с

«классическими» НТ (лителием, вальпроатом, карбамазепином) – имеет давнюю историю, и действительно было эффективным. Оно способствует более быстрому началу терапевтического эффекта, лучшему контролю психомоторного возбуждения, агрессивности и психотической симптоматики, по сравнению с монотерапией этих состояний только классическими НТ. Однако ТАП в этом контексте не только хуже переносятся, чем ААП, из-за более высокого уровня ЭПС, НИДС и акатизии, вторичной депрессивной симптоматики («нейролептических депрессий»), но и чаще ААП способствуют истинной инверсии знака эпизода из мании или гипомании в депрессию. Они также, подобно классическим АД (которые, наоборот, склонны инвертировать из депрессии в манию или гипоманию), могут способствовать долгосрочному ухудшению течения БАР («раскачке маятника», учащению и утяжелению фаз, формированию быстрого цикла) [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015; Ruiz P, 2017].

Некоторые ТАП также могут обладать «встроенной» антидепрессивной активностью, связанной с индивидуальными отличиями в их рецепторном профиле или в строении молекулы («правильные для трициклических углы между тремя кольцами в молекуле») от всех прочих ТАП. В первую очередь здесь можно вспомнить, например, левомепромазин или хлорпроксен. Препараты группы ТАП также могут быть полезными в дополнение к АД при ТРД или при психотических формах депрессии. Однако их антидепрессивная активность в любом случае достаточно ограничена и уступает таковой у современных ААП, а их длительное применение ассоциируется с частым возникновением ЭПС, НИДС и акатизии, вторичной депрессивной и негативной симптоматики, вторичных нейролептик-индуцированных КН [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015; Ruiz P, 2017].

По всем вышеописанным причинам применение ТАП в лечении БАР и РБС на Западе сегодня практически полностью уступило дорогу применению ААП, в частности кветиапина [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015; Ruiz P, 2017].

Кветиапин как почти идеальный нормотимик (стабилизатор настроения)

В идеале, успешное фармакологическое лечение БАР и РБС ставит перед собой задачу достижения одновременно всех следующих терапевтических целей [Muneer A, 2015]:

- Успешный контроль или быстрое купирование симптоматики маниакальных, гипоманиакальных и смешанных эпизодов;
- Успешное лечение как развёрнутых, полномасштабных депрессивных эпизодов, так и нередко сохраняющихся в межэпизодном периоде (в интермиссиях) субклинических, подпороговых депрессивных симптомов;
- Нейропротекция, улучшение когнитивного функционирования пациентов как в острых аффективных эпизодах, так и в межэпизодном периоде (в интермиссиях), предотвращение нарастания кумулятивной когнитивной токсичности по ходу течения болезни;
- Предотвращение или снижение вероятности инверсии знака эпизода из депрессии в манию, гипоманию или в смешанное состояние при вынужденном применении АД (например, из-за того, что монотерапия литием, ламотриджином или ААП оказалась неэффективной в данном конкретном эпизоде биполярной депрессии);
- Торможение прогрессирования болезни, нарастания частоты и тяжести аффективных эпизодов, предотвращение формирования быстрого цикла или непрерывного (непрерывного) течения болезни;

- Стабилизация настроения в интермиссиях, предотвращение или хотя бы снижение частоты, продолжительности и тяжести аффективных эпизодов обоёго знака;
- Нормализация фазовой структуры сна и циркадных ритмов, которые нередко оказываются нарушенными у таких пациентов даже в интермиссиях;
- Успешный контроль или устранение нередко сопутствующих или коморбидных симптомов тревожности;
- Предотвращение или снижение вероятности суицида, купирование суицидальных тенденций.

Традиционные НТ (стабилизаторы настроения), такие как литий и некоторые АК (вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин), обычно называют в качестве препаратов первой линии для достижения если не всех, то, во всяком случае, большинства из вышеперечисленных целей. Однако они, к сожалению, имеют целый ряд имманентно присущих им, неустраняемых недостатков [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Так, в частности, классические НТ обладают ограниченной клинической эффективностью при лечении тяжёлых маниакальных и смешанных эпизодов, при быстроциклическом или континуальном течении БАР, при терапии биполярных депрессий (особенно тяжёлых или протекающих с психотической симптоматикой), а также при профилактике аффективных эпизодов обоёго знака [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

При этом важно отметить, что, скажем, литий и особенно карбамазепин и вальпроаты имеют существенный перекос в сторону лучшего подавления маний и гипоманий, чем депрессий, а ламотриджин – наоборот. Это часто вынуждает практикующего врача комбинировать 2 и даже 3 или более НТ для достижения наилучшего терапевтического эффекта. А это не всегда удобно. Это также значительно снижает комплаентность пациентов с БАР и РБС к лечению и повышает риск развития ПЭ и нежелательных межлекарственных взаимодействий [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Из всех классических НТ только вальпроат обладает собственной анксиолитической и снотворно-седативной активностью (хотя литий может косвенно нормализовать сон и циркадные ритмы) [Stahl SM, 2013; Muneer A, 2015].

Ещё одним важным недостатком почти всех классических НТ является их узкий терапевтический диапазон и необходимость частого определения их концентрации в плазме крови, для того, чтобы избежать как неэффективности, так и проявлений ПЭ или признаков токсичности. Особенно это справедливо для лития, в меньшей мере – для карбамазепина и ещё в меньшей – для вальпроатов и ламотриджина, терапевтический диапазон которых шире, чем у лития и карбамазепина [Malhi GS, Tanious M, 2011; Stahl SM, 2013].

Неприятным аспектом лечения рядом классических НТ является также их органная токсичность (нефро- и тиреоидная токсичность у лития, гемато- и гепатотоксичность у карбамазепина, гемато-, гепато-, гастро- и панкреатическая токсичность вальпроатов, дерматотоксичность у ламотриджина). Особенно неприятно то, что в ряде случаев эта органная токсичность носит не идиосинкразический, а неизбежно кумулятивный характер (как в случае с влиянием лития на почки и щитовидную железу) [Malhi GS, Tanious M, 2011; Stahl SM, 2013].

Напротив, кветиапин демонстрирует прогресс в каждой из этих областей, по сравнению с классическими НТ. Он оказался успешным в лечении и профилактике рецидивов как тяжёлых маниакальных и смешанных состояний, так и биполярных депрессий, включая тяжёлые и психотиче-

ские их формы. Он также обладает выраженной собственной анксиолитической и снотворно-седативной активностью, способствует нормализации фазовой структуры сна и циркадных ритмов, улучшению когнитивного функционирования пациентов. Он хорошо переносится и практически не обладает клинически значимой органной токсичностью [Woodward TC et al, 2010; Stahl SM, 2013].

Вся эта совокупность свойств в сочетании делает кветиапин почти идеальным НТ. Это вывело его из второй-третьей в первую линию терапии БАП на всех этапах болезни, и поставило его здесь наравне с классическими НТ (лителием, вальпроатом, ламотриджином) [Woodward TC et al, 2010; Stahl SM, 2013].

Доказательная база по эффективности и безопасности кветиапина при купировании острых маниакальных, гипоманиакальных и смешанных состояний

В 2005-м году были опубликованы данные двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного РКИ, посвящённого сопоставлению эффективности и безопасности монотерапии кветиапином, галоперидолом или плацебо при купировании острых маниакальных и смешанных эпизодов. В этом РКИ приняли участие 302 пациента с острым маниакальным или смешанным эпизодом, возникшим в рамках БАП 1-го типа. Все они были рандомизированы к получению либо кветиапина, либо галоперидола, либо плацебо в качестве монотерапии [McIntyre RS et al, 2005].

Авторы этого РКИ сумели показать, что уже к сроку 3 недели (21 день) кветиапин статистически достоверно отличался от плацебо по снижению общего балла шкалы оценки мании Янга YMRS (-12,29 в группе кветиапина против -8,32 в группе плацебо; $p < 0,01$). Антиманиакальный эффект кветиапина продолжал развёртываться и далее, и к сроку 12 недель (84 дня) разница между кветиапином и плацебо по шкале YMRS стала ещё заметнее (-17,52 балла в группе кветиапина против -9,48 баллов в группе плацебо; $p < 0,001$) [McIntyre RS et al, 2005].

Сходная степень редукции общего балла по шкале YMRS отмечалась и при применении галоперидола. Однако в группе галоперидола был выше общий уровень ПЭ и уровень отказов от продолжения лечения. Кроме того, в группе кветиапина редукции подвергались как баллы по шкале YMRS, так и баллы по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), тогда как в группе галоперидола этого не наблюдалось (напротив, средний балл по шкале HADS в этой подгруппе к концу исследования увеличился). Авторы сделали вывод, что ААП кветиапин и ТАП галоперидол обладают сопоставимой эффективностью в купировании острых маниакальных и смешанных состояний в рамках БАП 1-го типа, но при этом кветиапин, во-первых, лучше переносится, а во-вторых, в отличие от галоперидола способен положительно влиять также и на депрессивную и тревожную симптоматику при смешанных состояниях [McIntyre RS et al, 2005].

Основными ПЭ, наблюдавшимися в группе кветиапина, были чрезмерная дневная сонливость и седация, ОГ, тахикардия, сухость во рту, головокружение, головная боль, в то время как в группе галоперидола наиболее частыми ПЭ были проявления ЭПС и акатизии, вторичная депрессивная симптоматика, а сонливость, ОГ и тахикардия наблюдались реже, чем у кветиапина [McIntyre RS et al, 2005].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ с аналогичным дизайном, также от 2005 года, сопоставляли эффективность и безопасность кветиапина, ли-

тия и плацебо при купирующем лечении острых маниакальных и смешанных состояний, возникающих в рамках БАП 1-го типа. Авторы этого РКИ показали, что кветиапин и литий оба обладают сопоставимой эффективностью в купировании этих состояний, оцененных по шкале YMRS, и оба значительно эффективнее плацебо. Переносимость также оказалась сопоставимой, с некоторым преимуществом в пользу кветиапина. В группе кветиапина наиболее частыми ПЭ были чрезмерная дневная сонливость, седативный эффект, сухость во рту, ОГ, тахикардия, запоры, головокружение и головные боли, а в группе лития – повышенная жажда, полиурия, мышечные подёргивания, мелкий тремор пальцев рук, тошнота и рвота, понос [Bowden CL et al, 2005].

В том же 2005 году был опубликован ретроспективный комбинированный анализ двух крупных международных двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, посвящённых изучению эффективности и безопасности монотерапии кветиапином у пациентов с острыми маниакальными или смешанными состояниями, возникшими в рамках БАП 1-го типа. В обоих вошедших в этот анализ РКИ пациенты рандомизировались к получению либо кветиапина (в дозах до 800 мг/сут), либо плацебо в монотерапии на протяжении 12 недель. Первичной конечной точкой эффективности в обоих РКИ было принято изменение среднего балла по шкале оценки мании Янга (YMRS), по сравнению с исходным уровнем, к сроку 21 день (3 недели) лечения [Vieta E et al, 2005].

Вторичные конечные точки в обоих вошедших в этот анализ РКИ включали в себя такие параметры, как изменение среднего балла по шкале YMRS по сравнению с исходным уровнем к сроку 84 дня (12 недель), частота положительных ответов на лечение (определяемых как редукция общего балла по шкале YMRS на 50% или более от исходного уровня), частота достижения ремиссии маниакального состояния (определяемой как нормализация показателей шкалы YMRS), а также изменения от исходного уровня к срокам 21 и 84 дня показателей по таким шкалам, как шкала депрессии Монтгомери-Асберга, шкала общего клинического впечатления CGI, её вариант для БАП (CGI-BP), шкала позитивных и негативных симптомов психоза (PANSS) и шкала тревоги Гамильтона (HAM-A) [Vieta E et al, 2005].

Авторы этого анализа показали, что статистически достоверное и значительное преимущество лечения кветиапином перед лечением плацебо по всем изучаемым показателям проявлялось уже на 21-й день терапии ($p < 0,001$) и продолжало развёртываться до конца исследования, до 84-го дня терапии ($p < 0,001$). При этом пациенты, получавшие кветиапин, также статистически достоверно значительно чаще, чем пациенты, получавшие плацебо, достигали клинического ответа (редукции общего балла по шкале YMRS более чем на 50% от исходного уровня) или ремиссии маниакального состояния (полной нормализации показателей по шкале YMRS) [Vieta E et al, 2005].

Данные этого комбинированного анализа подтвердили результаты ранее проведённых отдельных исследований и доказали, что монотерапия кветиапином высокоэффективна в отношении широкого круга аффективных (как маниакальных, так и депрессивных), тревожных и психотических симптомов, возникающих в рамках маниакальных и смешанных эпизодов при БАП 1-го типа, и что кветиапин при этих состояниях действует быстро, имеет хорошие показатели безопасности и переносимости [Vieta E et al, 2005].

В ещё одной, более поздней, работе от 2007 года авторы решили изучить эффективность и безопасность примене-

ния кветиапина в монотерапии или в комбинации с литием либо вальпроатом, в сопоставлении с плацебо, для лечения острых маниакальных и смешанных состояний в рамках БАР 1-го типа применительно к одному специфическому субдомену маниакальной симптоматики – а именно агрессивности и психомоторного возбуждения [Buckley PF et al, 2007].

В этом РКИ 407 пациентов с острым маниакальным или смешанным эпизодом, возникшим в рамках БАР 1-го типа, были рандомизированы к получению либо монотерапии кветиапином (в дозах от 200 до 800 мг/сут), либо монотерапии плацебо на протяжении 12 недель. Ещё 402 пациента с такими же состояниями были рандомизированы к получению либо комбинации литий/вальпроат + плацебо, либо комбинации литий/вальпроат + кветиапин (тоже в дозах от 200 до 800 мг/сут) на протяжении 3 или 6 недель [Buckley PF et al, 2007].

Авторы этого исследования показали, что кветиапин в монотерапии начинает численно отличаться от плацебо по подшкалам активации (то есть психомоторного возбуждения) и риска дополнительного проявления агрессивного поведения шкалы PANSS (PANSS Activation и PANSS Supplemental Aggression Risk) уже на 4-й день лечения [Buckley PF et al, 2007].

К сроку 21 день (3 недели) снижение показателей по подшкале активации (психомоторного возбуждения) шкалы PANSS было статистически достоверно значительно больше в группе монотерапии кветиапином, по сравнению с группой монотерапии плацебо. Это улучшение продолжало развёртываться и далее, и стало ещё более значительным к сроку 84 дня (12 недель) [Buckley PF et al, 2007].

Статистически достоверное значительное улучшение показателей по подшкале риска дополнительной агрессии шкалы PANSS при монотерапии кветиапином, по сравнению с монотерапией плацебо, было выявлено ещё раньше – уже на 14-й день (2 недели) терапии, и продолжало развёртываться и далее, в частности к контрольным срокам 21 день (3 недели) и 84 дня (12 недель) [Buckley PF et al, 2007].

С другой же стороны, при комбинированной терапии кветиапином в сочетании с литием или вальпроатом, дополнительная клиническая польза от добавления кветиапина к одному из этих НТ была менее очевидной. Среднее улучшение оценки по подшкале активации (психомоторного возбуждения) шкалы PANSS к сроку 21 день (3 недели) численно, но незначительно отличалось в пользу подгруппы «литий/вальпроат + кветиапин», по сравнению с подгруппой «литий/вальпроат + плацебо». Среднее улучшение оценки по подшкале риска дополнительной агрессии шкалы PANSS было статистически достоверно более значительным в подгруппе «литий/вальпроат + кветиапин», по сравнению с подгруппой «литий/вальпроат + плацебо» к сроку 21 день, но эта разница была менее разительна, чем при сравнении монотерапии кветиапином и монотерапии плацебо [Buckley PF et al, 2007].

В то же время при стратификации и отдельном анализе подгрупп пациентов с разной исходной степенью общей тяжести маниакального или смешанного состояния, с разной исходной выраженностью психотической симптоматики, агрессивности и возбуждения, обнаружилось, что добавление кветиапина к литию или вальпроату приносит особенно большую пользу пациентам с тяжёлым маниакальным состоянием, с выраженным психомоторным возбуждением, выраженной агрессивностью, яркой психотической или кататонической симптоматикой [Buckley PF et al, 2007].

Авторы этого исследования заключили, что кветиапин в монотерапии или в комбинации с литием либо вальпроа-

том, в дозах от 400 до 800 мг/сут, является надёжным, быстродействующим, эффективным и безопасным методом лечения острого психомоторного возбуждения и агрессивности, связанных с маниакальными или смешанными эпизодами в рамках БАР 1-го типа. Они также констатировали, что добавление кветиапина к литию или вальпроату особенно показано пациентам с тяжёлыми маниакальными или смешанными состояниями, с выраженным возбуждением, выраженной агрессивностью, с наличием яркой психотической или кататонической симптоматики в картине эпизода [Buckley PF et al, 2007].

В 2011-м году были опубликованы результаты 3-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого предрегистрационного РКИ фазы III, в котором изучалась эффективность и безопасность применения новой пролонгированной формы кветиапина (Seroquel XR) один раз в сутки при купирующем лечении острых маниакальных и смешанных состояний, возникающих в рамках БАР 1-го типа, в сопоставлении с плацебо, у взрослых от 18 до 65 лет [Cutler AJ et al, 2011].

Все вошедшие в это исследование пациенты были рандомизированы к получению либо плацебо (159 человек), либо кветиапина XR (149 человек). Кветиапин назначался один раз в сутки (начальная доза – 300 мг/сут в первый день, затем 600 мг/сут на 2-й день, затем гибкая индивидуальная подобранная доза от 400 до 800 мг/сут на период с 3-го по 22-й день лечения). Средняя доза кветиапина XR составила 604 мг/сут [Cutler AJ et al, 2011].

Авторы этого РКИ сумели показать, что применение кветиапина XR приводит к значительному численному тренду на улучшение симптомов острой мании по шкале YMRS, по сравнению с применением плацебо, уже начиная с 4-го дня лечения, и что это улучшение продолжает развёртываться и становится статистически достоверным к концу исследования (то есть к сроку 3 недели лечения). Кроме того, к сроку 3 недели в группе кветиапина XR частота клинического ответа (редукции показателей шкалы YMRS на 50% и более от исходного уровня) и частота достижения ремиссии маниакального состояния (нормализации показателей шкалы YMRS) также были статистически достоверно значительно выше, чем в группе плацебо [Cutler AJ et al, 2011].

Применение кветиапина XR также привело к статистически достоверному значительному улучшению показателей шкалы общего клинического впечатления CGI и её биполярного варианта (CGI-BP), в особенности подшкал CGI-BP-S (Severity, тяжесть состояния) и CGI-BP-C (Cognition, выраженность КН), а также шкал депрессии MADRS и тревоги HAM-A, по сравнению с плацебо. При этом кветиапин XR хорошо переносился пациентами с острой манией или острым смешанным состоянием. ПЭ возникали редко и были небольшой или умеренной интенсивности, а наиболее частыми из них были седативный эффект, сухость во рту и сонливость [Cutler AJ et al, 2011].

В 2013-м году были опубликованы данные 3-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового РКИ, посвящённого изучению эффективности и безопасности монотерапии кветиапином при купирующем лечении острых маниакальных и острых смешанных состояний в рамках БАР 1-го типа у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет [Pathak S et al, 2013].

Основными критериями для включения в это исследование были наличие верифицированного диагноза «БАР 1-го типа, текущий острый маниакальный эпизод» или «БАР 1-го типа, текущий острый смешанный эпизод» согласно диагностическим критериям DSM-5, а также ис-

ходный общий балл по шкале оценки мании Янга (YMRS) не менее 20 баллов. Всего были отобраны 277 пациентов из 34 центров США. Все они были рандомизированы к получению либо одной из фиксированных доз кветиапина (400 или 600 мг/сут), либо плацебо на протяжении 3 недель лечения [Pathak S et al, 2013].

Авторы этого РКИ сумели показать, что у детей и подростков в возрастной категории от 10 до 17 лет с БАР 1-го типа и текущим острым маниакальным или острым смешанным эпизодом, так же как и у взрослых, кветиапин в обеих исследованных дозах (как в дозе 400 мг/сут, так и в дозе 600 мг/сут) статистически достоверно эффективнее плацебо в устранении маниакальных симптомов, измеренных по шкале YMRS, к сроку 3 недели. Среднее изменение общего балла по шкале YMRS к этому сроку от исходного уровня составило -14,25, -15,60 и -9,04 баллов в группах кветиапина 400 мг/сут, кветиапина 600 мг/сут и плацебо соответственно. Лечение кветиапином в обеих исследованных дозах в данной возрастной категории в целом было безопасным и хорошо переносилось, а профиль ПЭ кветиапина соответствовал таковому у взрослых с БАР 1-го типа и аналогичным состоянием [Pathak S et al, 2013].

На основании данных этого РКИ кветиапин получил официальное одобрение FDA для купирующего лечения острых маниакальных, гипоманиакальных и смешанных эпизодов в рамках БАР не только у взрослых (от 18 лет), но также у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет. Рекомендованный диапазон доз кветиапина для них тот же, что и для взрослых (400-600-800 мг/сут) [Srinivas S et al, 2020].

Доказательная база по эффективности и безопасности применения кветиапина при купирующем лечении острой биполярной депрессии

В 2010-м году были опубликованы результаты двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого сравнительного РКИ под кодовым названием EMBOLDEN I, в котором сравнивалась эффективность, безопасность и переносимость монотерапии кветиапином, монотерапии литием и монотерапии плацебо при купирующем лечении острой биполярной депрессии, возникающей в рамках БАР 1-го или 2-го типов [Young AH et al, 2010].

В общей сложности в это РКИ вошли 802 пациента с острой биполярной депрессией, возникшей в рамках БАР 1-го или 2-го типов. Все они были рандомизированы к получению либо кветиапина 300 мг/сут (265 человек), либо кветиапина 600 мг/сут (268 человек), либо лития карбоната в гибкой, индивидуально подобранной дозе (от 600 до 1800 мг/сут, диапазон концентраций в плазме крови от 0,33 до 1,12 ммоль/л; 136 человек), либо плацебо (133 человека) на протяжении 8 недель лечения [Young AH et al, 2010].

Авторы этого исследования сумели показать, что монотерапия кветиапином в обеих исследованных дозах, особенно в дозе 600 мг/сут, статистически достоверно эффективнее и плацебо, и монотерапии литием в уменьшении депрессивной симптоматики у пациентов с острой биполярной депрессией к сроку 8 недель лечения ($p < 0,05$). Среднее изменение общего балла по шкале депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) к этому сроку составило -15,4 балла в группе кветиапина 300 мг/сут, -16,1 балла в группе кветиапина 600 мг/сут, -13,6 баллов в группе гибких доз лития и -11,8 баллов в группе плацебо. Монотерапия литием, как и ожидалось из данных более ранних исследований, тоже оказалась статистически достоверно бо-

лее эффективной, чем плацебо, в купирующем лечении острой биполярной депрессии (в редукции среднего балла по шкале MADRS), но явно уступала по эффективности монотерапии кветиапином [Young AH et al, 2010].

Более высокая эффективность монотерапии кветиапином, по сравнению с монотерапией литием, в купирующем лечении острой биполярной депрессии проявилась не только в более выраженной редукции среднего балла по шкале MADRS в обеих дозовых группах кветиапина, по сравнению с группой лития. Пациенты, получавшие кветиапин в обеих исследованных дозах, но не пациенты, получавшие литий, показали к сроку 8 недель лечения статистически достоверное значительное улучшение также по таким параметрам, как частота достижения клинического ответа (редукции общего балла по шкале MADRS на 50% и более от исходного уровня), частота достижения ремиссии депрессивной симптоматики (нормализации показателей шкалы MADRS), уменьшение тяжести состояния по шкале общего клинического впечатления (CGI) и её подшкалам, по шкале Гамильтона для оценки симптомов депрессии (HRSD), и по шкале Гамильтона для оценки симптомов тревоги (HAM-A) [Young AH et al, 2010].

Кроме того, кветиапин в дозе 600 мг/сут также более эффективно, чем кветиапин в дозе 300 мг/сут или литий, устранял сопутствующую маниакальную симптоматику, измеренную по шкале YMRS, и сопутствующую психотическую симптоматику, измеренную по шкале PANSS. Авторы этого РКИ пришли к выводу, что монотерапия кветиапином в обеих исследованных дозах (300 или 600 мг/сут) статистически достоверно эффективнее и плацебо, и монотерапии литием в купирующем лечении острой биполярной депрессии, и что при наличии сопутствующей маниакальной (смешанной) или психотической симптоматики доза кветиапина 600 мг/сут более эффективна и, вероятно, более показана, чем доза кветиапина 300 мг/сут. Они также констатировали, что монотерапия кветиапином в обеих исследованных дозах (как в дозе 300 мг/сут, так и в дозе 600 мг/сут) безопасна и хорошо переносится при купирующем лечении острой биполярной депрессии [Young AH et al, 2010].

В другом двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом сравнительном РКИ под кодовым названием EMBOLDEN II, также опубликованном в 2010 году, изучали эффективность и безопасность монотерапии кветиапином (тоже в двух фиксированных дозах – 300 и 600 мг/сут), в сопоставлении с монотерапией пароксетином (в фиксированной дозе 20 мг/сут) и с плацебо при купирующем лечении острой биполярной депрессии, возникшей в рамках БАР 1-го или 2-го типов [McElroy SL et al, 2010].

В это РКИ вошли в общей сложности 740 пациентов с БАР, из них 478 человек с БАР 1-го типа и 262 человека с БАР 2-го типа и текущим большим депрессивным эпизодом (БДЭ), диагностированным согласно критериям DSM-IV-TR. Все они были рандомизированы к получению либо кветиапина в дозе 300 мг/сут (245 человек), либо кветиапина в дозе 600 мг/сут (247 человек), либо пароксетина в дозе 20 мг/сут (122 человека), либо плацебо (126 человек) на протяжении 8 недель лечения [McElroy SL et al, 2010].

Авторы этого РКИ показали, что обе дозы кветиапина (как 300 мг/сут, так и 600 мг/сут) статистически достоверно эффективнее и плацебо, и пароксетина в устранении депрессивной симптоматики, измеренной по шкалам MADRS и HRSD, у пациентов с острой биполярной депрессией в рамках БАР 1-го или 2-го типов к сроку 8 недель. Среднее изменение общего балла по шкале MADRS

от исходного уровня к этому сроку составило -16,19 баллов в группе кветиапина 300 мг/сут, -16,31 баллов в группе кветиапина 600 мг/сут, -13,76 баллов в группе пароксетина и -12,60 баллов в группе плацебо соответственно [McElroy SL et al, 2010].

Кроме того, пациенты в обеих дозовых группах кветиапина (как в группе 300 мг/сут, так и в группе 600 мг/сут) к сроку 8 недель лечения показали статистически достоверно значительно большее ($p < 0,05$) улучшение почти по всем вторичным критериям оценки, по сравнению как с плацебо, так и с пароксетином [McElroy SL et al, 2010].

Интересно отметить, что в этом РКИ пароксетин вообще не показал статистически достоверного отличия от плацебо по уменьшению депрессивной симптоматики, измеренной по шкалам MADRS или HRSD, но статистически достоверно значительно уменьшал показатели тревожности, измеренной по шкале HAM-A ($p < 0,05$). Кветиапин в обеих изученных дозах тоже, подобно пароксетину, был статистически достоверно эффективнее плацебо в редукции симптомов тревожности. Однако при этом кветиапин также одновременно редуцировал депрессивную симптоматику и сопутствующие смешанные (маниакальные) или психотические симптомы, чего не наблюдалось в группе пароксетина [McElroy SL et al, 2010].

Это, в целом, соответствует ранее уже известным фактам о низкой или нулевой эффективности монотерапии «классическими АД» при лечении биполярных депрессий (в отличие от ситуации с лечением униполярных депрессий), и о том, что «классические АД» в монотерапии (без добавления НТ и/или ААП с доказанными нормотимическими свойствами) у пациентов с биполярной депрессией в рамках БАР, если вообще дают какой-либо эффект, чаще склонны давать инверсию знака эпизода в манию или гипоманию или развитие смешанного состояния, чем истинный антидепрессивный эффект. Авторы этого РКИ сделали вывод, что кветиапин в обоих изученных дозовых режимах (как 300, так и 600 мг/сут), но не пароксетин, эффективен в купирующем лечении острой биполярной депрессии в рамках БАР 1-го и 2-го типов. Лечение кветиапином в обеих изученных дозах имело хорошие показатели безопасности и переносимости, уровень ПЭ и отказов от лечения был низким [McElroy SL et al, 2010].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, также опубликованном в 2010-м году, сравнивали эффективность и безопасность новой пролонгированной формы выпуска кветиапина (Seroquel XR), назначаемой один раз в сутки, и плацебо при купирующем лечении острой биполярной депрессии, возникшей в рамках БАР 1-го или 2-го типа, у взрослых. В этом РКИ приняла участие 270 взрослых пациентов с диагнозом БАР 1-го или 2-го типа и текущим диагнозом БДЭ (то есть с острой биполярной депрессией), согласно диагностическим критериям DSM-IV-TR. Стоит особо отметить, что в этом исследовании, в отличие от ряда других подобных РКИ, наличие диагноза быстроциклического течения БАР (4 и более очерченных эпизода любого знака за год) не было критерием исключения из исследования. Между тем хорошо известно, что многие «классические НТ», особенно соли лития, недостаточно эффективны при быстроциклическом течении БАР [Suppes T et al, 2010].

Все вошедшие в данное исследование пациенты были рандомизированы к получению либо пролонгированной формы кветиапина (Seroquel XR) в дозе 300 мг/сут один раз в сутки (133 человека), либо плацебо (137 человек) на протяжении 8 недель лечения [Suppes T et al, 2010].

Авторам этого РКИ удалось показать, что применение кветиапина в пролонгированной форме в дозе 300 мг/сут приводит к статистически достоверно значительно большей редукции среднего балла по шкале MADRS, по сравнению с применением плацебо, во всех контрольных точках исследования, уже начиная с 1-й по 8-ю неделю лечения. Частота положительных ответов на лечение (частота редукции общего балла по шкале MADRS на 50% и более от исходного уровня) и частота достижения клинической ремиссии депрессивного состояния (достижения уровня по шкале MADRS 12 баллов и менее) к сроку 8 недель лечения также были статистически достоверно значительно выше в группе пролонгированной формы кветиапина, по сравнению с группой плацебо [Suppes T et al, 2010].

Кроме того, применение пролонгированной формы кветиапина в этом РКИ приводило также к статистически достоверному значительному улучшению баллов по шкале общего клинического впечатления (CGI), к снижению показателей тревожности по шкале HAM-A, маниакальных симптомов по шкале YMRS и психотической симптоматики по шкале PANSS. Переносимость кветиапина в пролонгированной форме была очень хорошей (лучшей, чем известные из предыдущих РКИ данные по кветиапину немедленного высвобождения, который сам по себе достаточно хорошо переносится), а уровень ПЭ и отказов от лечения был низким [Suppes T et al, 2010].

Авторы цитируемого нами здесь исследования сделали вывод, что монотерапия кветиапином в пролонгированной форме в дозе 300 мг/сут, назначаемой один раз в сутки, является высокоэффективным, безопасным и хорошо переносимым методом лечения острой биполярной депрессии, развивающейся в рамках БАР 1-го и 2-го типов, включая случаи с быстроциклическим течением БАР. Они также особо отметили, что антидепрессивный эффект кветиапина в этом контексте наступал быстро, и начинал статистически достоверно отличаться от плацебо уже на 7-й день лечения, и что кветиапин попутно проявлял эффективность в отношении широкого круга прочих симптомов БАР – тревожных, маниакальных (смешанных) и психотических [Suppes T et al, 2010].

В 2014-м году были опубликованы данные большого ретроспективного метаанализа, посвящённого изучению эффективности и безопасности применения кветиапина (как в монотерапии, так и в комбинациях с другими психотропными препаратами – АД и/или НТ) в купирующем лечении острой биполярной депрессии, возникающей в рамках БАР 1-го или 2-го типа. В этот метаанализ вошли 11 двойных слепых РКИ. Общее количество пациентов в совокупной выборке из всех этих исследований составило 3488 человек. Авторы включили в свой метаанализ все найденные ими двойные слепые РКИ, в которых кветиапин (как в монотерапии, так и в комбинациях с АД и/или с НТ) сравнивался с какими-либо другими препаратами, включая сравнение кветиапина с плацебо (или сравнение комбинации кветиапина и второго препарата с комбинацией второго препарата и плацебо) при лечении острой биполярной депрессии (БДЭ), возникающей в рамках БАР 1-го или 2-го типов [Suttajit S et al, 2014].

Авторы данного метаанализа показали, что применение кветиапина, как в монотерапии, так и в комбинациях с АД или со стандартными НТ (литием, вальпроатом), приводит к статистически достоверному уменьшению тяжести острой биполярной депрессии по шкале MADRS к сроку 8 недель лечения, по сравнению с применением плацебо, а также к статистически достоверно более частому, по

сравнению с плацебо, достижению удовлетворительного клинического ответа (редукции общего балла по MADRS на 50% и более от исходного уровня) или полной клинической ремиссии депрессии (нормализации показателей шкалы MADRS до 12 баллов и ниже) [Suttajit S et al, 2014].

Кроме того, лечение острой биполярной депрессии кветиапином ассоциировалось со значительно более низким процентом отказов от лечения из-за неэффективности, чем плацебо или монотерапия литием/вальпроатом. Лечение кветиапином (как в монотерапии, так и в комбинациях с АД и/или НТ) ассоциировалось также с более низким уровнем инверсии знака эпизода в манию/гипоманию или в смешанное состояние, с улучшением общего качества жизни по шкале QoL, с улучшением качества сна, со снижением уровня тревожности, измеренной по шкале HAM-A, с сопутным купированием маниакальной (смешанной) симптоматики, измеренной по шкале YMRS, психотической симптоматики, измеренной по шкале PANSS, и с улучшением показателей общего клинического впечатления, социального и когнитивного функционирования пациентов [Suttajit S et al, 2014].

Согласно выводам авторов данного метаанализа, лечение кветиапином (как в монотерапии, так и в комбинациях с АД и/или НТ) при острой биполярной депрессии высокоэффективно в отношении широкого круга её симптомов (не только собственно депрессивных, но и тревожных, маниакальных/смешанных, психотических, когнитивных), и при этом безопасно и хорошо переносится. Уровень ПЭ и отказов от лечения из-за наличия ПЭ был низким во всех 11 изученных авторами РКИ, а сами ПЭ обычно ограничивались лёгкой или умеренной степенью выраженности. Наиболее частыми ПЭ при лечении кветиапином острой биполярной депрессии, согласно данным этого метаанализа, были сонливость и седация, ОГ, тахикардия, чувство усталости или физическая слабость, головокружение, головные боли, запоры, сухость во рту, повышение аппетита и прибавка массы тела, иногда – нерезко выраженные ЭПС (обычно в виде акатизии или тремора, реже – и в основном у пожилых – в виде нетяжёлого ЛП) [Suttajit S et al, 2014].

Доказательная база по эффективности и безопасности кветиапина при профилактике рецидивов аффективных расстройств обоого знака

В 2011-м году были опубликованы данные длительного (104 недели) двойного слепого сравнительного плацебо-контролируемого РКИ, в котором изучалась эффективность поддерживающей монотерапии кветиапином (в гибких, индивидуально подобранных дозах от 300 до 800 мг/сут) у взрослых (18 лет и старше) пациентов с БАР 1-го типа, диагностированным согласно критериям DSM-IV-TR, и с недавним маниакальным, депрессивным или смешанным эпизодом, у которых кветиапин ранее оказался эффективным в «остром», купирующем лечении данного эпизода – в сопоставлении со стандартной профилактической монотерапией литием или с плацебо-профилактикой [Weisler RH et al, 2011].

До начала двойной слепой фазы данного исследования все пациенты получали в открытом режиме кветиапин в гибких, индивидуально подобранных дозах (от 300 до 800 мг/сут) с целью острого, купирующего лечения аффективного эпизода, в течение некоторого срока (от 4 до 24 недель), и должны были достигнуть клинической стабилизации или ремиссии аффективного эпизода. Всего таких пациентов было 2438 человек. Из них 1126 человек (50,3%) дали предварительное согласие на участие в двойной сле-

пой фазе данного РКИ, и 1226 человек (95,6% от давших предварительное согласие и нацеленных на продолжение профилактического лечения) – фактически начали исследование [Weisler RH et al, 2011].

В двойной слепой фазе данного РКИ все эти пациенты были рандомизированы либо к продолжению приёма кветиапина в прежней дозе, либо к переводу на приём лития (с достижением концентрации в плазме крови от 0,6 до 1,2 ммоль/л), либо к переводу на приём плацебо на срок до 104 недель [Weisler RH et al, 2011].

Авторы этого РКИ показали, что как кветиапин, так и литий статистически достоверно значительно увеличивают продолжительность интермиссии при БАР 1-го типа и удлиняют время до наступления рецидива аффективного эпизода любого знака, по сравнению с плацебо (отношение рисков (OR) в случае кветиапина составило 0,29, доверительный интервал 95% от 0,23 до 0,38; $p < 0,0001$, а в случае лития OR составил 0,46; доверительный интервал 95% от 0,36 до 0,59; $p < 0,0001$) [Weisler RH et al, 2011].

Профилактическая эффективность кветиапина как в отношении маниакальных, гипоманиакальных и смешанных эпизодов, так и в отношении депрессивных эпизодов в этой когорте пациентов оказалась сопоставимой с таковой у лития (традиционно считающегося средством 1-й линии для поддерживающей терапии БАР 1-го типа), и в обоих случаях значительно отличалась от плацебо. Авторы данного РКИ пришли к выводу, что, по крайней мере у тех пациентов с БАР 1-го типа, у которых кветиапин был эффективен в остром купирующем лечении аффективного эпизода любого знака, кветиапин является также и эффективным средством длительной профилактики рецидивов, не уступает по эффективности литию и сохраняет свою эффективность, по крайней мере, на протяжении 104 недель (до конца исследования). Профилактическое лечение кветиапином было безопасным и хорошо переносилось, уровень ПЭ был в среднем ниже, чем в группе лития (особенно в сравнении с пациентами, вынужденными поддерживать концентрацию лития 0,9 ммоль/л и выше) [Weisler RH et al, 2011].

В другом, тоже длительном (тоже 104 недели) двойном слепом сравнительном плацебо-контролируемом РКИ, опубликованном в 2012-м году, изучали эффективность и безопасность длительной комбинированной профилактики кветиапином в сочетании со стандартным НТ (литием или вальпроатом), в сопоставлении с профилактикой стандартным НТ (литием или вальпроатом) плюс плацебо, у пациентов с БАР 1-го типа со смешанными симптомами. Здесь стоит отметить, что смешанные эпизоды БАР традиционно представляют особые трудности для лечения, как по сравнению с «чистыми» депрессивными или субдепрессивными, так и по сравнению с «чистыми» маниакальными или гипоманиакальными эпизодами [Vieta E et al, 2012].

В этом РКИ все пациенты сначала получали в открытом режиме стандартный НТ (литий или вальпроат) в сочетании с кветиапином в гибких, индивидуально подобранных дозах (от 400 до 800 мг/сут) на протяжении, по крайней мере, 12 недель. Те из них, которые на фоне этого лечения достигли клинической стабильности или ремиссии, были рандомизированы либо к продолжению приёма той же комбинации, либо к приёму того же стандартного НТ (лития или вальпроата) плюс плацебо, на срок до 104 недель [Vieta E et al, 2012].

Авторы этого РКИ сумели показать, что комбинация кветиапина (400–800 мг/сут) со стандартным НТ (литием или вальпроатом) статистически достоверно значительно

удлиняет время до рецидива аффективного эпизода любого знака или смешанного эпизода, по сравнению с монотерапией стандартным НТ (литием или вальпроатом) плюс плацебо, у пациентов с БАР 1-го типа со смешанными симптомами, у которых такая комбинация ранее оказалась эффективной в остром купирующем лечении, и что профилактическая эффективность этой комбинации сохраняется по крайней мере на протяжении 104 недель лечения (то есть до конца исследования). Комбинация кветиапина с литием или вальпроатом в целом хорошо переносилась пациентами [Vieta E et al, 2012].

Более детальный апостериорный анализ данных этого РКИ показал также, что особую клиническую пользу от комбинированного профилактического лечения (кветиапин + литий или вальпроат), по сравнению с профилактической монотерапией стандартным НТ, получают пациенты с более тяжёлым течением БАР, с тенденцией к формированию быстрого цикла или континуального течения БАР, к усложнению симптоматики аффективных фаз за счёт большего их «смешивания» или присоединения психотической симптоматики [Vieta E et al, 2012].

В 2013-м году были опубликованы данные ретроспективного метаанализа двух крупных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, в которых изучался тот же вопрос, что и в описанном нами выше исследовании, – вопрос об эффективности и безопасности комбинированной профилактики стандартным НТ (литий или вальпроат) в сочетании с кветиапином (400–800 мг/сут), в сопоставлении с монотерапией стандартным НТ (литий или вальпроат) плюс плацебо в отношении предотвращения рецидивов аффективных эпизодов любого знака у пациентов с БАР 1-го типа. Отличие от описанного нами выше исследования 2012 года состоит в том, что в этой выборке от пациентов не требовалось соответствия критериям смешанного эпизода (то есть в это РКИ включались и те пациенты с БАР 1-го типа, у которых имелись только «чистые» депрессивные и/или «чистые» маниакальные эпизоды) [Suppes T et al, 2013].

Как и описанное нами ранее исследование от 2012 года, это РКИ проводилось на протяжении 104 недель. Сначала в открытой фазе исследования пациенты получали комбинацию лития или вальпроата с кветиапином в гибкой, индивидуально подобранной дозе (от 400 до 800 мг/сут) на протяжении 12 недель, с целью купирующего лечения текущего аффективного эпизода любого знака. Те из них, которые на таком лечении достигли к сроку 12 недель клинической стабильности или ремиссии, были затем рандомизированы либо к продолжению приёма этой же комбинации в прежних дозах, либо к получению комбинации «литий или вальпроат в прежней дозе плюс плацебо» на срок до 104 недель [Suppes T et al, 2013].

Авторы этого РКИ сумели показать, что комбинированная терапия кветиапином (400–800 мг/сут) в сочетании со стандартным НТ (литием или вальпроатом) статистически достоверно значительно эффективнее в отношении профилактики рецидивов аффективных эпизодов любого знака, по сравнению с монотерапией только стандартным НТ (литием или вальпроатом) плюс плацебо, у пациентов с БАР 1-го типа, у которых эта комбинация ранее оказалась эффективной в остром купирующем лечении. Комбинированное лечение сохраняло свою эффективность, было безопасным и хорошо переносилось на сроках до 104 недель. Как и в предыдущем РКИ от 2012 года, наибольшую клиническую пользу от комбинированного лечения получали пациенты с более тяжёлым течением БАР, с тенденцией к развитию быстрого цикла или континуального

течения БАР, с тенденцией к развитию смешанных состояний или психотических форм аффективных эпизодов [Suppes T et al, 2013].

Кроме того, авторы этого РКИ также обнаружили, что разные монотерапии имеют дифференциальную эффективность в отношении подавления аффективных эпизодов разных типов: монотерапия вальпроатом оказалась значительно эффективнее монотерапии литием в предотвращении рецидивов мании или смешанного состояния, а также в профилактике и купировании быстрого цикла и в редукции симптомов тревоги и паники, но не в отношении профилактики рецидивов депрессии [Suppes T et al, 2013].

Напротив, монотерапия литием в этом РКИ хорошо предотвращала рецидивы аффективных эпизодов обоёго знака и сильнее, чем монотерапия вальпроатом, влияла на суицидальные тенденции, но была недостаточно эффективна при тенденции к развитию смешанных состояний или быстрой цикличности настроения [Suppes T et al, 2013].

В 2014-м году были опубликованы данные ретроспективного метаанализа, который мы подробно описывали в предыдущем разделе, посвящённом обсуждению эффективности и безопасности применения кветиапина для купирующего лечения острой биполярной депрессии. Среди прочих факторов, которые были установлены в этом метаанализе, авторы показали, что кветиапин в обеих исследованных дозах (300 и 600 мг/сут), но особенно в дозе 600 мг/сут, обладает способностью профилактировать инверсию знака эпизода из депрессии в манию, гипоманию или смешанное состояние, а также развитие быстрого цикла на фоне параллельного применения АД [Suttajit S et al, 2014].

Это имеет важное значение для планирования лечения, поскольку БАР, особенно 1-го типа, ассоциируется с высокой частотой инверсии знака эпизода или развития быстрого цикла на фоне монотерапии разными АД (в частности, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина – СИОЗС, но особенно – мощными селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) и ещё в большей мере – трициклическими антидепрессантами (ТЦА)) [Suttajit S et al, 2014].

В том же 2014 году были опубликованы данные долгосрочного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, посвящённого изучению эффективности и безопасности длительной поддерживающей монотерапии кветиапином (в дозах 300 или 600 мг/сут) в качестве средства профилактики аффективных эпизодов обоёго знака в объединённой выборке пациентов, принимавших участие в «острой» фазе исследований EMBOLDEN I или II, и получавших эффективное для них лечение кветиапином в указанных дозах по поводу острой биполярной депрессии, в сравнении с плацебо-профилактикой [Young AH et al, 2014].

В общей сложности в эту выборку вошли 584 человека с БАР 1-го или 2-го типов, у которых последний зарегистрированный эпизод был депрессивным, и которые в ходе «острой» фазы исследований EMBOLDEN I или II вошли в ремиссию по линии депрессивной симптоматики после 8 недель лечения кветиапином в дозе 300 или 600 мг/сут. Все они были рандомизированы к получению либо кветиапина в прежней дозе, либо плацебо, на протяжении длительного времени (от 26 до 52 недель) [Young AH et al, 2014].

Авторы этого РКИ сумели показать, что длительное поддерживающее лечение кветиапином в обеих исследованных дозах (300 или 600 мг/сут) у пациентов с БАР 1-го или 2-го типов, у которых кветиапин ранее оказался эффективным в купировании острой биполярной депрес-

сии, эффективно и безопасно в отношении профилактики аффективных эпизодов обоюбого знака, особенно – депрессивных и субдепрессивных эпизодов, в меньшей мере – маниакальных, гипоманиакальных и смешанных эпизодов, и что эта эффективность у кветиапина сохраняется как минимум до 52 недель, то есть до конца исследования [Young AH et al, 2014]

Профилактическая эффективность дозы 600 мг/сут в отношении маний, гипоманий и смешанных состояний оказалась выше, чем эффективность дозы 300 мг/сут, тогда как в отношении профилактики депрессий значимых различий между дозами обнаружено не было. Кветиапин в обоих изученных дозовых режимах в целом хорошо переносился даже при длительной терапии, по крайней мере на сроках до 52 недель [Young AH et al, 2014].

Заключение

Как видно из приведённых нами данных литературы, произошедшее в последние десятилетия существенное расширение и смягчение критериев диагностики БАР 2-го типа и циклотимии, в сочетании с введением концепции РБС, включая «мягкие», стёртые и даже субклинические формы РБС, вызвали значительное повышение частоты диагностики БАР 2-го типа, циклотимии и «другого и неуточнённого БАР», а также переклассификацию значительной части пациентов, ранее считавшихся униполярными депрессивными, в категорию страдающих тем или иным РБС (БАР 2-го типа, циклотимией или «другим и неуточнённым БАР»).

Это, в свою очередь, вызвало значительное повышение интереса как фармацевтических компаний, так и широкой медицинской общественности к поиску и разработке новых средств и методов лечения БАР и РБС, а также к исследованию эффективности и безопасности применения в лечении БАР и РБС уже существующих, ранее выведенных на рынок по другим показаниям лекарств – в частности, ряда новых ААП, некоторых новых АК, таких как ламотриджин.

С другой же стороны, объективные трудности в дифференциальной диагностике между шизофренией, ШАР и БАР, растущее понимание того, что эти три клинические сущности представляют собой не три принципиально различные категории, а некий непрерывный шизо-биполярный спектр, а также разногласия между специалистами из разных научных школ по поводу диагностических критериев ШАР и по поводу правомерности отнесения самой категории ШАР к шизофреническому или же к аффективному спектру (здесь существует два противоположных диагностических подхода – согласно одному взгляду на эти вещи, «даже намёк на шизофрению есть шизофрения», согласно другому – «даже намёк на БАР есть БАР», как пишет Стивен М. Шталь) – объективно порождают запрос на расширение применения психотропных препаратов, способных оказать положительное воздействие одновременно и на психотическую, и на аффективную (депрессивную, маниакальную и дисфорическую), и на тревожную и диссомническую симптоматику. К таким универсальным препаратам относятся некоторые из современных ААП.

Исторически первым ААП, убедительно показавшим подобную универсальность действия, был герой нашего сегодняшнего обзора – кветиапин. По сей день он остаётся одним из самых популярных и часто назначаемых препаратов для лечения БАР и РБС. Он может применяться – и широко применяется – во всех фазах лечения БАР и РБС – как для купирующего лечения острых биполярных де-

прессий, для купирования острых маниакальных, гипоманиакальных и смешанных состояний, так и для профилактики рецидивов аффективных эпизодов обоюбого знака, как в монотерапии, так и в комбинациях с другой ПФТ.

Так же, как это было со всеми прочими АП, первоначально кветиапин получил одобрение FDA только для купирующего лечения острой шизофрении и для профилактики рецидивов шизофрении. Однако позже, на основании многочисленных данных двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, было убедительно показано, что кветиапин достоверно эффективен и безопасен как в купирующем лечении острых биполярных депрессий, острых маниакальных, гипоманиакальных и смешанных состояний, так и в поддерживающем лечении БАР (в профилактике рецидивов аффективных эпизодов обоюбого знака), как в монотерапии, так и в комбинациях с другой ПФТ. Это привело к официальному утверждению FDA данного расширения списка показаний.

Подобно ряду других ААП, кветиапин также показал хорошие данные по эффективности и безопасности для потенцирования (аугментации) эффекта АД при униполярных ТРД. Он имеет официальное утверждение FDA и по этому показанию.

Кроме того, кветиапин – один из немногих среди ААП, который показал себя также эффективным и безопасным монотерапевтическим средством как для острого (купирующего), так и для профилактического лечения униполярных депрессивных расстройств (БДР и РДР), в том числе – он показал свою пригодность при униполярных депрессиях в качестве первой линии терапии. Это – большая редкость среди ААП (наскидку можно вспомнить только доказанную эффективность монотерапии малыми дозами сульпирида или амисульприда при дистимиях и униполярных депрессиях лёгкой и средней степени тяжести).

Накоплены многочисленные данные о положительном влиянии кветиапина также на течение тревожных и диссомнических расстройств. Это тоже имеет важное значение в контексте выбора оптимальной стратегии лечения БАР и РБС, так как эти расстройства часто сопровождаются симптомами тревоги, нарушениями сна, или даже оказываются коморбидны с теми или иными полносиндромными тревожными расстройствами и/или с первичными диссомническими расстройствами.

Важным преимуществом применения кветиапина для лечения БАР и РБС перед рядом альтернативных опций является его очень хорошая переносимость и хороший профиль безопасности. Так, в частности, кветиапин, в отличие от лития, не обладает кумулятивной нефро- и тиреоидной токсичностью. В отличие от карбамазепина и вальпроатов, кветиапин не обладает клинически значимой гемато-, гепато- или панкреатической токсичностью, не вызывает раздражения желудка или лекарственных гастропатий, не ухудшает состояния волос, кожи, ногтей.

Также кветиапин в гораздо меньшей мере, чем большинство других ААП (исключая «стоящий особняком» клозапин), склонен вызывать проявления ЭПС и акатизии. Он крайне редко вызывает развитие ЗНС (все описанные в литературе случаи ЗНС на кветиапине являются редкой казуистикой, причём все эти пациенты до кветиапина получали другие АП, в силу чего достоверно установить, что причиной развития ЗНС был именно кветиапин, а не ранее назначенный АП, ни в одном из этих случаев не представляется возможным). Он не вызывает развития феномена гиперчувствительности стриатальных D₂ рецепторов и поэтому имеет очень низкий риск развития ПД при длительной терапии (опять-таки, все описанные

случаи возникновения ПД на кветиапине являются казуистическими, и во всех этих случаях пациенты раньше получали другие АП, так что связь ПД с применением кветиапина неясна).

Это весьма важно с учётом того, что пациенты с БАР и РБС в большей мере, чем пациенты с расстройствами психотического спектра (например, с шизофренией и ШАР), склонны к развитию ЭПС и акатизии при терапии АП, и имеют более высокий, по сравнению с психотическими пациентами, риск развития ЗНС и риск развития ПД при длительной терапии АП.

Тот факт, что кветиапин является сравнительно низкопотентным ААП (его рабочие дозы измеряются сотнями миллиграммов, а не единицами или десятками, как у ряда других ААП), наряду с выраженной дозовой зависимостью его фармакологических эффектов (в малых дозах кветиапин оказывает преимущественно снотворно-седативное действие, в средних – антидепрессивное и анксиолитическое, в более высоких – антипсихотическое и антиманиакальное) – позволяет очень гибко индивидуально подбирать дозу кветиапина для каждого пациента с БАР или РБС и варьировать её сообразно динамике течения болезни, в соответствии с тем, какой эффект от кветиапина нужен именно в данный момент времени.

Кветиапин менее склонен вызывать метаболические ПЭ (ожирение, гиперхолестеринемия, дислипидемию, гипергликемию), чем, например, оланзапин или клозапин. Однако, поскольку этот риск при применении кветиапина существует, необходимо следить за динамикой массы тела пациента, его липидным и гликемическим профилем, и своевременно предпринимать меры по профилактике и коррекции метаболических ПЭ (диета, физическая активность, адьювантное назначение метформина и т. д.).

Резюмируя всё вышесказанное, можно сказать, что кветиапин заслуживает гораздо более широкого, чем сегодня, применения в лечении аффективных расстройств (в первую очередь, конечно, БАР и РБС, но также и униполярных депрессий) на просторах СНГ и России. В этой области стоит позаимствовать опыт наших западных коллег.

Список литературы

1. Демчева НК, Творогова НА. Психиатрическая помощь населению в 2012 году. Аналитический обзор/под ред. профессора ЗИ Кекелидзе и профессора БА Казаковцева-М.: ФГБУ «ГНЦССП им. ВП Сербского» МЗ РФ.-2012.-82 с.
2. Казаковцев БА, Демчева НК, Сидорюк ОВ, Творогова НА, Пронина ЛА. Состояние психиатрических служб и распространённость психических расстройств в Российской Федерации в 2013–2015 годах. Психическое здоровье, 2016;14(7), 3-22.
3. Al Jurdi RK, Dixit LA, Sajatovic M. Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:29-35.
4. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S et al. Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach: a prospective observational study. *Clin Drug Investig.* 2012;32:213-219.
5. Bergsholm P. Is schizophrenia disappearing? The rise and fall of the diagnosis of functional psychoses: an essay. *BMC Psychiatry.* 2016;16:387.
6. Björkholm C, Jardemark K, Marcus MM et al. Role of concomitant inhibition of the norepinephrine transporter for the antipsychotic effect of quetiapine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:709-720.
7. Blow FC, Zeber JE, McCarthy JF et al. Ethnicity and diagnostic patterns in veterans with psychoses. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology.* 2004;39:841-851.
8. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord.* 2011;128:83-94.
9. Bowden CL, Grunze H, Mullen J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:111-121.
10. Buckley PF, Paulsson B, Brecher M. Treatment of agitation and aggression in bipolar mania: efficacy of quetiapine. *J Affect Disord.* 2007;100(Suppl 1):S33-S43.
11. Bui K, Earley W, Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:813-825.
12. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry.* 2015;37(2):155-161.
13. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A et al. Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clin Ther.* 2011;33:1643-1658.
14. Ferrari A, Charlson FJ, Norman RE et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 2013;10(11): e1001547.
15. Gao K, Wu R, Kemp DE, Chen J et al. Efficacy and safety of quetiapine-XR as monotherapy or adjunctive therapy to a mood stabilizer in acute bipolar depression with generalized anxiety disorder and other comorbidities: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:1062-1068.
16. Ghouse AA, Sanches M, Zunta-Soares G et al. Overdiagnosis of Bipolar Disorder: A Critical Analysis of the Literature. *Scientific World Journal.* 2013;2013:297087.
17. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(2):81-109.
18. Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med.* 2013;8:215-220.
19. Iordache I, Low NC. The overdiagnosis of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2010; 35(3): E3-E4.
20. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(10):2303-2312.
21. Kapur S, Zipursky R, Jones C et al. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:553-559.
22. Lasalvia A, Penta E, Sartorius N, Henderson S. Is it time to consign the label schizophrenia to history? An invited commentary. *Schizophr Res.* 2015;162:276-284.
23. Lee YS, Park IH, Park S-C et al. Johyeonbyung (attunement disorder): renaming mind splitting disorder as a way to reduce stigma of patients with schizophrenia in Korea. *Asian J Psychiatry.* 2014;8:118-120.
24. Locklear JC, Alemayehu B, Brody RS et al. Treatment patterns, healthcare resource utilization and costs in patients with bipolar disorder, newly treated with extended release or immediate release quetiapine fumarate using US healthcare administrative claims data. *Clin Ther.* 2013;35:1923-1932.
25. López-Muñoz F, Alamo C. Active metabolites as anti-depressant drugs: the role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. *Front Psychiatry.* 2013;4:102.
26. Malhi GS, Tanious M. Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder: clinical and dosing considerations. *CNS Drugs.* 2011;25:289-298.
27. McElroy SL, Weisler RH, Chang W et al. EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) *J Clin Psychiatry.* 2010;71:163-174.
28. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B et al. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12-week, double-blind, randomised, par-

Сероквель®

СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ВЫБОР У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ



- Оригинальный препарат ¹²
- Влияние на симптоматику шизофрении* сопоставимо с типичными нейролептиками** 1-10
- Благоприятный и хорошо изученный профиль переносимости ²⁻⁶
- Применяется в терапии биполярной депрессии ¹¹
- Субстанция, производимая в Великобритании, Бельгии ¹²

Сокращённая информация по применению лекарственного препарата для медицинского применения СЕРОКВЕЛЬ®

Торговое название: Сероквель® (Seroquel®)
Регистрационный номер: П N013468/01
Международное непатентованное наименование: кветиапин (quetiapine)
Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

ПОКАЗАНИЯ

• Для лечения шизофрении.
• Для лечения маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства.
• Для лечения депрессивных эпизодов от средней до выраженной степени тяжести в структуре биполярного расстройства.
Препарат не показан для профилактики маниакальных и депрессивных эпизодов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, в том числе, лактазная недостаточность, глюкозо-галактозная мальабсорбция и непереносимость лактозы.
Совместное применение с ингибиторами цитохрома P450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, антиаритмичными, кларитромицином и нефазолом, а также ингибиторы протеазы ВИЧ.
Несмотря на то, что эффективность и безопасность препарата Сероквель® у детей и подростков в возрасте 10-17 лет изучались в клинических исследованиях, применение препарата Сероквель® у пациентов в возрасте до 18 лет не показано.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии, пожилой возраст, печеночная недостаточность, судорожные припадки в анамнезе, риск развития инсульта и аспирационной пневмонии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность и эффективность кветиапина у беременных женщин не установлены. Поэтому во время беременности кветиапин можно применять только, если ожидаемая польза для женщины оправдывает потенциальный риск для плода.

При применении антипсихотического препарата, в том числе кветиапина, в третьем триместре беременности у новорожденных появляется риск развития побочных реакций разной степени выраженности и длительности, включая ЭПС и/или синдром «котенки». Сообщалось о возбуждении, гипертонии, гипотонии, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме или нарушениях кормления. В связи с этим следует тщательно наблюдать за состоянием новорожденных.

Опубликованы сообщения об экскреции кветиапина с грудным молоком, однако степень экскреции не установлена. Женщинам необходимо рекомендовать избегать грудного кормления во время приема кветиапина.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Сероквель® может применяться независимо от приема пищи.

** галоперидол, хлорпромазин

* показателями тяжести психических нарушений, продуктивную симптоматику, а также вероятность достижения терапевтического ответа

Взрослые

Лечение шизофрении

Препарат Сероквель® назначается 2 раза в сутки. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1-е сутки – 50 мг, 2-е сутки – 100 мг, 3-и сутки – 200 мг, 4-е сутки – 300 мг.
Начиная с 4-х суток, доза должна подбираться до эффективной, обычно в пределах от 300 до 450 мг/сут. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 150 до 750 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 750 мг.

Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства
Препарат Сероквель® применяется в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами, обладающими нормотимическим действием.

Препарат Сероквель® назначается 2 раза в сутки. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1-е сутки – 100 мг, 2-е сутки – 200 мг, 3-и сутки – 300 мг, 4-е сутки – 400 мг. В дальнейшем к 6-му дню терапии суточная доза препарата может быть увеличена до 800 мг. Увеличение суточной дозы не должно превышать 200 мг в сутки.
В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости, доза может варьировать в пределах от 200 до 800 мг/сут. Обычно эффективная доза составляет от 400 до 800 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 800 мг.

Лечение депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства
Препарат Сероквель® назначается один раз в сутки на ночь. Суточная доза для первых 4-х суток терапии составляет: 1-е сутки – 50 мг, 2-е сутки – 100 мг, 3-и сутки – 200 мг, 4-е сутки – 300 мг. Рекомендуемая доза составляет 300 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Сероквель® составляет 600 мг.

Антидепрессивный эффект препарата Сероквель® был подтвержден при использовании его в дозе 300 и 600 мг/сут. При краткосрочной терапии эффективность препарата Сероквель® в дозах 300 и 600 мг/сут. была сопоставимой.

Особые рекомендации по применению представлены в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения СЕРОКВЕЛЬ®.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частые побочные эффекты кветиапина (≥ 10%) – сонливость, головокружение, сухость во рту, синдром «отмены», повышение концентрации триглицеридов, повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина липопротеидов низкой плотности – ЛПНП), снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), увеличение массы тела, снижение концентрации гемоглобина и ЭПС. Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000), неутонченной частоты. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения СЕРОКВЕЛЬ®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями
Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, и другими состояниями, предрасполагающими к гипотензии. На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время титрования дозы в начале терапии. Ортостатическая гипотензия и связанное с ней головокружение могут повышать риск случайных травм (падения), особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам следует соблюдать осторожность до тех пор, пока они не адаптируются к данным потенциальным побочным эффектам. При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более медленное ее титрование.

СУДОРОЖНЫЕ ПРИПАДКИ

Не выявлено различий в частоте развития судорог у пациентов, принимавших кветиапин или плацебо. Однако, как и при терапии другими антипсихотическими лекарственными средствами, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения СЕРОКВЕЛЬ®.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре ниже 30 °С, в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек По рецепту.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения
АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя: Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасьютикалс, 123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14.

Телефон: +7 (495) 799-56-99
Факс: +7 (495) 799-56-98

Если Вам стало известно о побочном действии при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании.

Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.

1. Corolov D. L., Link C.G., Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204, 636, «Seroquel») and haloperidol in schizophrenia // Psychol. Med. 2000; 30: 95–105.
2. Peuskens J., Link C.G. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia // Acta Psychiatr. Scand. 1997; 96: 265–273.
3. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // Br. Med. J. 2000; 321: 1371–1376.
4. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2003; 361: 1581–1589.
5. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr. Res. 1999; 35: 51–68.
6. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Бремля А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола). Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002; 82–94.
7. King D.J., Link C.G., Kowalczyk B. A comparison of b3 and l4 dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia // Psychopharmacology. 1998; 137: 139–146.
8. Гурови И.Я., Шмульер А.Б., Магомедова М.В., Дороднова А.С., Белокурова Е.А., Мовина Л.П. Помощь больным шизофренией с первыми психотическими эпизодами: применение Кветиапина // Социальная и клиническая психиатрия. 2004; 3: 69–72.
9. Arvanits LA., Miller B.G. and the Seroquel Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of «Seroquel» (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo // Biol. Psychiatry. 1997; 42: 233–245.
10. Emsley R.A., Raniwalla J., Bailey P.J., Jones A.M. A comparison of the effects of quetiapine («Seroquel») and haloperidol in schizophrenia patients with a history of and a demonstrated partial response to conventional antipsychotic treatment // Inter. Clin. Psychopharmacology. 2000; 15: 121–131.
11. Инструкция по применению лекарственного препарата Сероквель® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25, 100, 200 мг). Пер. уд. П N013468/01 от 21.11.2008 (перереформулировано 07.12.2020).
12. Среди лекарственных препаратов с МНН «кветиапин» в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 18.08.2021, доступным по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.

- allel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:573-585.
29. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med.* 2013;64:393-406.
 30. Mitchell PB. Bipolar disorder: the shift to overdiagnosis. *Can J Psychiatry.* 2012;57(11):659-65.
 31. Mundo E, Cattaneo E, Zannoni S, Altamura AC. The use of atypical antipsychotics beyond psychoses: efficacy of quetiapine in bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006;2:139-148.
 32. Muneer A. Pharmacotherapy of bipolar disorder with quetiapine: a recent literature review and an update. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015;13(1):25-35.
 33. Pathak S, Findling RL, Earley WR et al. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:e100-e109.
 34. Plosker GL. Quetiapine: a pharmacoeconomic review of its use in bipolar disorder. *Pharmacoeconomics.* 2012;30:611-631.
 35. Rasmussen H, Ebdrup BH, Aggernaes B et al. Norquetiapine and depressive symptoms in initially antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:266-269.
 36. Riedel M, Müller N, Strassnig M et al. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(2):219-35.
 37. Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry. – 2017. 4997 p. ISBN 978-1-4511-0047-1.
 38. Sanford M, Keating GM. Quetiapine: a review of its use in the management of bipolar depression. *CNS Drugs.* 2012;26:435-460.
 39. Sanford M. Quetiapine extended release: adjunctive treatment in major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2011;25:803-813.
 40. Silverstone PH, Lallies MD, Hudson AL. Quetiapine and Buspirone Both Elevate Cortical Levels of Noradrenaline and Dopamine In vivo, but Do Not have Synergistic Effects. *Front Psychiatry.* 2012;3:82.
 41. Singh J, Chen G, Canuso CM. Antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(212):187-212.
 42. Srinivas S, Parvataneni T, Makani R, Patel RS. Efficacy and Safety of Quetiapine for Pediatric Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Cureus.* 2020;12(6):e8407.
 43. Stahl SM, Lee-Zimmerman C, Cartwright S, Morrissette DA. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets.* 2013;14:578-585.
 44. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Case studies. Volume 2. Cambridge university press, 2015. 504 p. ISBN 978-1-107-60733-0.
 45. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide. Cambridge university press, 2017. 890 p. ISBN 978-1-316-61813-4.
 46. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press. 4rd Ed. 2013. 628 p. ISBN 978-1-107-68646-5.
 47. Steel Z, Marnane C, Iranpour C et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. *Int J Epidemiol.* 2014 Apr;43(2):476-493.
 48. Stock EM, Stamey JD, Zeber JE et al. A Bayesian Approach to Modeling Risk of Hospital Admissions Associated With Schizophrenia Accounting for Underdiagnosis of the Disorder in Administrative Records. *Comput Psychiatr.* 2018;2:1-10.
 49. Sümegi A. Quetiapine in bipolar disorders. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2008;10:281-291.
 50. Suppes T, Datto C, Minkwitz M et al. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord.* 2010;121:106-115.
 51. Suppes T, Vieta E, Gustafsson U, Ekholm B. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depress Anxiety.* 2013;30:1089-1098.
 52. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:827-38.
 53. Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J et al. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD007815.
 54. Swartz CM, Shorter E. Psychotic depression. New York: Cambridge University Press; 2007.
 55. Takahashi H, Ideno T, Okubo S et al. Impact of changing the Japanese term for «schizophrenia» for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth. *Schizophr Res.* 2009;112:149-152.
 56. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «just the facts»: What we know in 2008, part 1: Overview. *Schizophrenia Research.* 2008;100(1-3):4-19.
 57. Vieta E, Mullen J, Brecher M et al. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:923-934.
 58. Vieta E, Suppes T, Ekholm B et al. Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2012;142:36-44.
 59. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A et al. Trial 144 Study Investigators. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study) *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1452-1464.
 60. Woodward TC, Tafesse E, Quon P, Lazarus A. Cost effectiveness of adjunctive quetiapine fumarate extended-release tablets with mood stabilizers in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Pharmacoeconomics.* 2010;28:751-764.
 61. Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E et al. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(Suppl 5):40-48.
 62. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15(1):1-44.
 63. Young AH, McElroy SL, Bauer M et al. EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I) *J Clin Psychiatry.* 2010;71:150-162.
 64. Young AH, McElroy SL, Olausson B, Paulsson B Embolden I (D1447C00001); Embolden II (D1447C00134) Investigators. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2014;15:96-112.
 65. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I et al. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry.* 2008;69:935-940.
 66. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:1341-1352.

Различия переживаний внутренней стигмы при первом психотическом эпизоде и у давно болеющих пациентов с параноидной шизофренией

К.Ф. Васильченко¹, А.А. Усова¹, Ю.А. Жданова², С.И. Гашков²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России;

² БУЗОО «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Солодников».

Резюме

Проблема стигматизации психиатрической службы и ее пациентов остается актуальной. Наличие стигмы приводит к отсроченному достижению ремиссии и восстановлению социального функционирования больных. Негативное влияние стигмы на самого пациента реализуется через интернализацию стереотипов. Для повышения эффективности проводимых реабилитационных мероприятий необходимо внедрение программ по де-стигматизации, учитывающих специфику внутренней стигмы на разных этапах болезни, что обуславливает необходимость более глубокого изучения механизмов формирования стигматизирующих переживаний пациентов с разной длительностью заболевания. Целью настоящего исследования являлась разработка дифференцированных программ реабилитации пациентов с параноидной шизофренией в ремиссии с учетом выявленных особенностей внутренней стигмы при разной длительности заболевания. Было обследовано 130 пациентов с установленным диагнозом параноидной шизофрении, находящихся в лекарственной ремиссии. Для количественной оценки внутренней стигмы был использован «Опросник по самостигматизации», определяющий выраженность девяти ее компонентов. Различия в структуре переживаний самостигматизации были получены только в отношении четырех компонентов: нарушения Я-идентичности, готовность категории «психически больных» в сфере трудовой адаптации, деидентификации от окружающих в социальной сфере, дистанцирования от психически больных в сфере внутренней активности. Результаты исследования показали, что причины формирования внутренней стигмы у разных пациентов могут быть неодинаковыми, что связано с реакцией личности на болезнь и особенностями клинической картины. Полученные данные определяют необходимость учета выраженности переживаний самостигматизации в сочетании с особенностями личности пациента, его анамнезом, семейным климатом и клинической картиной при планировании программ по де-стигматизации.

Ключевые слова: стигма, самостигматизация, шизофрения, осознание болезни, первый психотический эпизод.

Для цитирования: К.Ф. Васильченко, А.А. Усова, Ю.А. Жданова, С.И. Гашков. Различия переживаний внутренней стигмы при первом психотическом эпизоде и у давно болеющих пациентов с параноидной шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 2: 67–71.

Differences between experiences of internalized stigma in patients with the first episode psychosis and long-term paranoid schizophrenia

K.F. Vasilchenko¹, A.A. Usova¹, Y.A. Zhdanova², S.I. Gashkov²

¹ Omsk State Medical University

² Omsk Region Clinical Psychiatric Hospital named after Solodnikov N.N.

Abstract

The issue of stigma in psychiatric service and among its patients remains relevant. The presence of stigma leads to a delayed achievement of remission and recovery of the social functioning of patients. The negative impact of stigma on the patient himself is realized through the internalization of stereotypes. To increase the effectiveness of ongoing rehabilitation process, it is necessary to introduce stigma reducing programs that take into account the specifics of internalized stigma at different stages of the disease, therefore, the mechanisms of the formation of stigmatizing experiences of patients with different duration of the disease should be studied in more depth. The aim of this study was to develop differentiated programs for the rehabilitation of patients with paranoid schizophrenia in remission, taking into account the identified features of internal stigma with different duration of the disease. We examined 130 patients with an established diagnosis of paranoid schizophrenia in drug remission. To quantify internal stigma, the Self-Stigma Questionnaire was used, which determines the severity of nine components. Differences in the structure of experiences of self-stigmatization were obtained only in relation to four components: violations of self-identity, readiness of the category of "mentally ill" in the field of work adjustment, de-identification from others in the social sphere, and distance from mentally ill in the sphere of internal activity. The results of the study showed that the reasons for the formation of internalized stigma in different patients may be different and are due to both the reaction of the individual to the disease, otherwise we mean the peculiarities of the clinical picture. The data obtained determine the need to take into account the severity of self-stigma experiences in combination with the patient's personality traits, his anamnesis, family climate and clinical picture when planning stigma reducing programs.

Keywords: stigma, internalized stigma, schizophrenia, awareness of the disease, first episode psychosis

For citation: K.F. Vasilchenko, A.A. Usova, Y.A. Zhdanova, S.I. Gashkov. Differences between experiences of internalized stigma in patients with the first episode psychosis and long-term paranoid schizophrenia. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 2: 67–71.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на прогресс в биологической психиатрии, проблема стигматизации при оказании психиатрической помощи сохраняет свою актуальность до настоящего времени [11, 13]. В ряде случаев стигматизация может принимать экстремальные формы, достигающие степени «явного обесчеловечивания» [5]. Существование стигмы негативно сказывается на качестве оказания психиатрической помощи, затрудняя достижение ремиссии и препятствуя восстановлению социального функционирования больных [18, 23, 24]. Негативное влияние стигматизации на

эффективность терапии, степень комплаентности и качество жизни пациента может проявляться не только в психиатрическом стационаре, но и в амбулаторных условиях, что обусловлено осознанием новой идентичности, как им самим, так и его родственниками [14].

Первичным источником, поддерживающим существование предрешений по отношению к психически больным, является общество и информационное пространство, в котором оно пребывает [7, 22]. Стигматизирующее отношение к кому-либо даже внутри отдельно взятой группы выражено неодинаково. Известно, что наиболее

стигматизированным, по сравнению с другими психическими расстройствами, является шизофрения [22, 20].

Непосредственно на самого пациента стигма может оказывать негативное влияние, опосредованное через процесс интернализации стереотипов, когда известные ему предубеждения и предрассудки о психически больных начинают обращаться против него самого [9, 15]. Так формируется внутренняя стигма, или самостигматизация. Она способствует снижению самооценки, самоуважения, что приводит к потере надежды на восстановление прежнего качества жизни и ухудшению социального функционирования [8]. Важно отметить, что самостигматизация в большей мере оказывает отрицательное действие на восстановление пациентов после психоза, чем негативная симптоматика [19].

Для повышения эффективности проводимых реабилитационных мероприятий необходимо внедрение программ по дестигматизации [18, 19]. Последние должны учитывать специфику внутренней стигмы на разных этапах болезни, что позволит подойти к дифференцированной превенции стигмы и реабилитации пациентов с шизофренией. В связи с этим представляется необходимым более глубокое изучение формирования стигматизирующих переживаний пациентов с разной длительностью болезни.

Цель исследования

Разработать дифференцированные программы реабилитации пациентов с параноидной шизофренией в ремиссии с учетом выявленных особенностей внутренней стигмы.

Гипотеза исследования

Переживания самостигматизации различны по своей структуре у пациентов с первым психотическим эпизодом и давно болеющих.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе БУЗ Омской области «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Солодниковой» в отделении первого психотического эпизода (ППЭ), а также в мужском медико-реабилитационном отделении и в психиатрическом диспансерном отделении для взрослого населения. Исследовательская выборка включала в себя 130 пациентов с установленным диагнозом параноидной шизофрении, находящихся в лекарственной ремиссии (F20.014 по МКБ-10), которые, в соответствии с задачами исследования, были разделены на две когорты. Первая подгруппа была представлена 60 пациентами, отвечающими критериям ППЭ [1] (46,2%), вторую составили 70 (53,8%) пациентов, болеющих более 5 лет.

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 65 лет; наличие установленного диагноза шизофрении по МКБ-10, длительность ремиссии не менее 1 месяца; наличие переживаний самостигматизации; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Распределение по полу в исследуемой группе было представлено следующим образом: мужчины составили 53,8% выборки (n=70), женщины – 46,2% (n=60). Медиана возраста мужчин составила 33 [24; 39] года, женщин – 36 [27; 41] лет.

Основными методами исследования были клинико-психопатологический, психометрический и статистический. Для количественной оценки переживаний внутренней стигмы нами был использован «Опросник по самостигма-

тизации» [4]. Данный инструмент состоит из 83 вопросов, ответы на которые раскрывают отношение как пациента к своему психическому расстройству, так и его мнение о других психически больных. Согласно опроснику, переживания самостигматизации отражены в сочетании девяти психологических конструкторов – компонентов самостигматизации:

- 1 компонент. Переоценка самореализации.
- 2 компонент. Нарушение Я-идентичности.
- 3 компонент. Готовность категории «психически больных» в сфере трудовой адаптации.
- 4 компонент. Деидентификация от окружающих в социальной сфере.
- 5 компонент. Дистанцирование от психически больных в сфере внутренней активности.
- 6 компонент. Готовность к дистанцированию от психически больных в социальной сфере.
- 7 компонент. Переоценка внутренней активности.
- 8 компонент. Принятие роли психически больного в сфере самореализации.
- 9 компонент. «Зеркальное Я психически больного» в сфере внутренней активности.

Выбор данного инструмента обусловлен наиболее полной, на наш взгляд, возможностью количественной оценки числа конструкторов, составляющих самостигматизацию. В свою очередь, детальное исследование специфики переживаний внутренней стигмы у пациентов с шизофренией может послужить основой для формирования реабилитационных мероприятий, а также алгоритмов психотерапевтических интервенций в работе с данным контингентом лиц.

Статистическая обработка данных проводилась с применением библиотек Pandas и SciPy для языка программирования Python 3.0. Оценка соответствия полученных данных закону нормального распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Ни одна из рассматриваемых нами количественных переменных не соответствовала закону о нормальности распределения, поэтому значимость различий в независимых выборках определялась с помощью критерия Манна-Уитни. Количественные показатели рассматриваемых переменных представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, а Q1 и Q3 первый и третий квартили соответственно. С целью выявления взаимосвязей между количественными переменными был проведен корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости был принят за 0,05. Данная работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения о проведении научных исследований с участием людей.

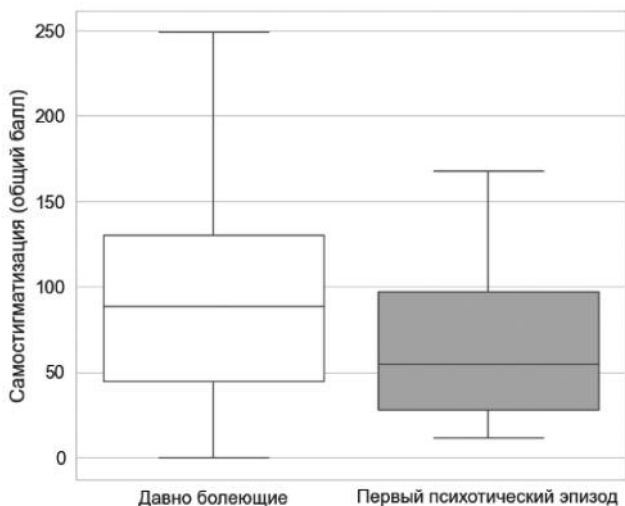
РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования были изучены различия в уровне самостигматизации пациентов с первым психотическим эпизодом и теми, кто болеет давно. Уровень самостигматизации в подгруппе пациентов с первым психотическим эпизодом составил 54,5 [26; 98,5] балла, а среди тех, кто болен давно, 85,5 [43; 127,5] баллов. Визуализация полученного результата приведена на рис. 1.

Анализ графика показывает, что уровень самостигматизации в указанных подгруппах имел статистически значимые различия, что было подтверждено с помощью критерия Манна-Уитни ($p = 0,040$).

Говорить о специфике переживаний внутренней стигмы можно только с учетом выраженности ее отдельных ком-

Рисунок 1. Уровень самостигматизации у пациентов с первым психотическим эпизодом и давно болеющих



понентов. Визуализация уровня каждого из компонентов в изучаемых когортах больных представлена на диаграмме (рис. 2).

На представленной диаграмме видно, что уровни всех компонентов самостигматизации представлены в одинаковой пропорции для двух исследуемых групп. Очевидной является и более высокая выраженность переживаний самостигматизации за счет всех ее компонентов в группе пациентов, болеющих давно. Вместе с тем статистически значимые различия были установлены только по четырем компонентам из девяти: нарушения Я-идентичности, готовность категории «психически больных» в сфере трудовой адаптации, деидентификация от окружающих в социальной сфере, дистанцирование от психически больных в сфере внутренней активности.

У давно болеющих пациентов в большей степени были выражены переживания «нарушения Я-идентичности», уровень которых составил 10,5 [4; 21] баллов, тогда как в

когорте пациентов ППЭ аналогичные значения составили 8 [4; 13] баллов. Обнаруженные различия достигли уровня статистической значимости ($p=0,027$).

Похожий результат был получен в отношении компонента «Готовность категории «психически больных» в сфере трудовой адаптации» ($p=0,014$). Примечательно, что в данном случае выраженность компонента также была невысокой. Так, в когорте пациентов, болеющих давно, его показатель составил 8,5 [4,25; 12] баллов, в то время как во второй подгруппе его величина была ниже – 5 [2; 10] баллов.

Наибольшая выраженность переживаний самостигматизации была установлена в конструкте «Деидентификация от окружающих в социальной сфере» в подгруппе давно болеющих пациентов – 18,5 [6; 27,75] баллов. В когорте ППЭ данный показатель составил 10 [4; 20] баллов. На графике достаточно четко видны различия в уровнях данного компонента в двух подгруппах, достигающие уровня статистической значимости ($p=0,009$).

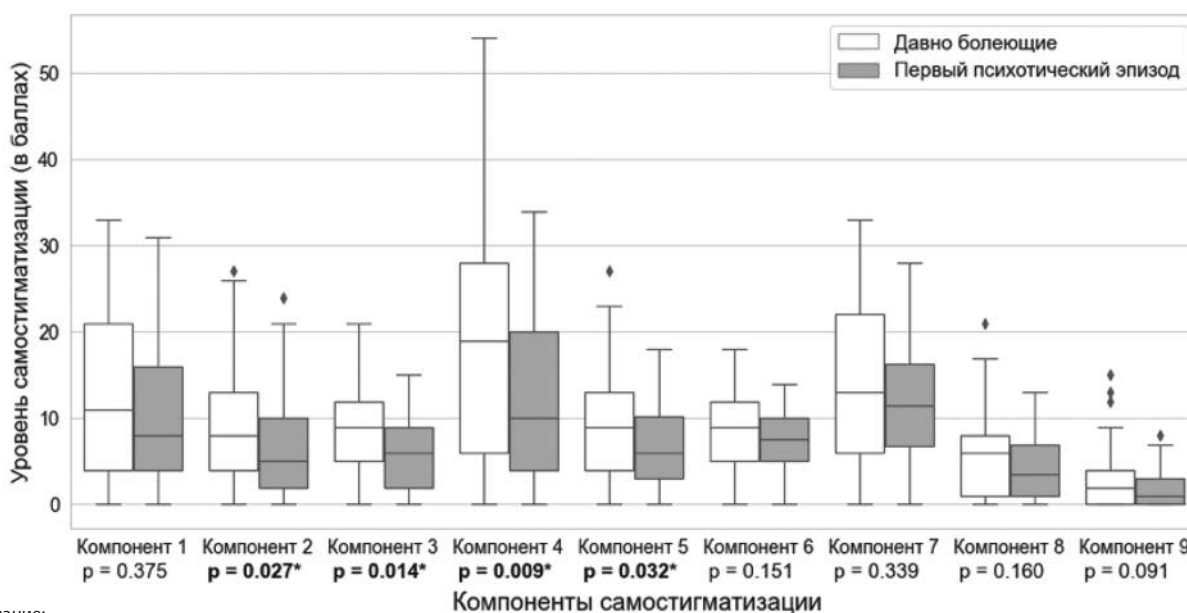
В подгруппе пациентов с ППЭ значение компонента «Дистанцирование от психически больных в сфере внутренней активности» оказалось равным 6 [3; 10,75] баллам, тогда как у пациентов из второй группы оно составило 9 [4; 13] баллов, а различия между ними оказались статистически значимыми ($p=0,032$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что статистически значимые различия были установлены только в отношении четырех компонентов «Опросника по самостигматизации» из девяти, представляется целесообразным вынести в обсуждение данные, полученные только по ним.

Нарушения Я-идентичности. Выявленные различия могут быть связаны с особенностями опыта взаимодействия пациента с психиатрической службой, а также с изменением отношения к ним родных [6]. В таком случае чем более выражены «Нарушения Я-идентичности», тем больше пациент склонен объяснять неудачи в своем социальном функционировании болезнью. В общении с таки-

Рисунок 2. Уровни выраженности компонентов самостигматизации у пациентов с первым психотическим эпизодом и давно болеющих



Примечание:

*статистически значимый уровень различий.

Компонент 1 – Переоценка самореализации, Компонент 2 – Нарушение Я-идентичности, Компонент 3. Готовность категории «психически больных» в сфере трудовой адаптации, Компонент 4 – Деидентификация от окружающих в социальной сфере, Компонент 5 – Дистанцирование от психически больных в сфере внутренней активности, Компонент 6 – Готовность к дистанцированию от психически больных в социальной сфере, Компонент 7 – Переоценка внутренней активности, Компонент 8 – Принятие роли психически больного в сфере самореализации, Компонент 9 – «Зеркальное Я психически больного» в сфере внутренней активности.

ми пациентами заметна негативная проспективная самооценка их собственной жизни. Объяснить более выраженный уровень нарушений Я-идентичности у давно болеющих пациентов можно теряющим свою актуальность образом «Я», сформированным до манифеста заболевания. Невысокие значения этого показателя у пациентов из подгруппы ППЭ могут быть объяснены аналогичным образом. Нередко своеобразным катализатором развития внутренней стигмы является персонал отделения [25]. В таком случае необходимо учесть, что невысокие значения второго компонента стигмы могут быть связаны с непродолжительным опытом взаимодействия с психиатрической службой [10] и персоналом отделений [12], малым опытом госпитализаций, приема лекарственных средств и только начавшимся формированием новой идентичности.

Готовность категории «психически больных» в сфере трудовой адаптации. Различия в уровнях данного компонента самостигматизации так же, как и в предыдущем случае, могут свидетельствовать об отношении пациента к психически больным и в незначительной степени способствуют дезадаптивному поведению. Высокие значения рассматриваемого компонента внутренней стигмы могут быть связаны не столько с негативным опытом по отношению к себе как психически больному, сколько со сложившимися собственными представлениями о психически больных в течение жизни.

Деидентификация от окружающих в социальной сфере. Анализируя полученный результат, следует отметить, что формирование данного компонента у пациентов с шизофренией может быть обусловлено психотической симптоматикой, формирующимся дефектом и недостаточным уровнем самосознания [16]. Учитывая длительность заболевания и пребывания в ремиссии на момент включения в исследование, справедливо предположить, что заметное преобладание переживаний подобного рода в подгруппе давно болеющих пациентов связано с негативной симптоматикой [19]. Кроме этого, наши наблюдения показали, что у таких больных имеют место сохраняющиеся на фоне лечения идеи отношения в адрес родственников. Уровень критических способностей у данной когорты больных был расценен нами как формальный. Однако для более точного объяснения выявленного феномена необходимо дополнительное изучение взаимосвязи критики и внутренней стигмы в обеих группах пациентов.

Применительно к группе пациентов с первым психотическим эпизодом уместно говорить о незавершенном формировании отношения к своей новой идентичности, непонимании семейным окружением факта заболевания родственника и недостаточно высоким уровнем психообразования пациента и членов его семьи [17, 2]. Появление четвертого компонента внутренней стигмы в вышеупомянутой подгруппе пациентов может быть сопряжено и с непосредственной реакцией на свое заболевание, когда ряд известных стереотипов и предубеждений о психически больных начинают оборачиваться против самого пациента. По всей видимости, интернализация стереотипов отражена именно в формировании данного компонента.

Дистанцирование от психически больных в сфере внутренней активности. Наличие у пациентов переживаний такого рода связано с тем, что осознание своего психического расстройства является уже сформированным и они не сопряжены с психотической симптоматикой. Однако такое осознание болезни не приводит к попыткам компенсаторной социализации. Наоборот, пациент стремится избегать общества, ожидая осуждающего отношения окружающих в свой адрес. Самостигматизация в таком

случае становится тесно связанной с негативной симптоматикой [19]. Если в ходе оценки психического статуса не принимать во внимание этот факт, есть вероятность некоторого преувеличения выраженности негативных симптомов, под которые могут маскироваться реакции на заболевание и на новую идентичность психически больного. По всей видимости, именно в силу недостаточного понимания больными сложившихся в их жизни обстоятельств, в подгруппе пациентов с ППЭ значение компонента «Дистанцирование от психически больных в сфере внутренней активности» оказалось статистически значимо ниже – 6 [3; 10,75] баллов, тогда как у пациентов из второй группы оно составило 9 [4; 13] баллов. При большой длительности заболевания, несмотря на более заметную дезадаптацию, последняя может отчасти являться проявлением реакции пациента на свою новую идентичность [18]. В таком случае, при выраженных переживаниях пациента о собственном дистанцировании от психически больных в сфере внутренней активности, закономерно предположить наличие сохранных критических способностей [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многофакторную природу самостигматизации необходимо учитывать при использовании инструментов количественной оценки ее выраженности. К результатам измерения уровня внутренней стигмы следует относиться с определенной осторожностью, а интерпретация полученного результата возможна только с учетом индивидуальных особенностей пациента: актуальной психопатологической симптоматики, личностных характеристик и семейного климата.

О положительном эффекте реабилитационных мероприятий, направленных на уменьшение самостигматизации, может свидетельствовать снижение уровня ее выраженности в целом, а также отдельных компонентов. Задачей подобных мероприятий в группе пациентов ППЭ не обязательно является уменьшение выраженности стигмы; гораздо большую пользу пациенту может принести профилактика ее усугубления по мере увеличения продолжительности болезни.

Полученные в исследовании результаты являются предварительными, и для их уточнения необходимо продолжить исследование на выборке большего объема.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Автор, ответственный за переписку: Васильченко Кирилл Федорович, kirill.f.vasilchenko@gmail.com; 644099, Омск, Омская область, Российская Федерация, ул. Ленина, д. 12. +7-(3812)-56-65-07

Литература

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь): монография. М.: Медпрактика – М., 2010. 544 с.
2. Лутова Н.Б., Макаревич О.В., Сорокин М.Ю. Бремя семьи и семейная стигма у родственников пациентов с шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия. 2020; 30(4): 22-27.
3. Лутова Н.Б., Макаревич О.В., Сорокин М.Ю. [и др.]. Психиатрическая стигма: клиничко-демографические или культуральные факторы. Социальная и клиническая психиатрия. 2019; 29(4): 50-56.

4. Ястребов В.С., Михайлова И.И.. Самостигматизация больных при основных психических заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005; 105 (11): 50-54.
5. Boysen GA, Isaacs RA, Tretter L, Markowski S. Evidence for blatant dehumanization of mental illness and its relation to stigma. *J Soc Psychol.* 2020; 160(3): 346-356.
6. Caqueo-Úrizar A, Rus-Calafell M, Craig TK, et al. Schizophrenia: Impact on Family Dynamics. *Curr Psychiatry Rep.* 2017; 19(1): 2.
7. Chandran S, Mathur S, Rao KM. Media and the role of digital psychiatry in mental health. *Digital Psychiatry* 2019; 2:1, 34-44.
8. Corrigan PW, Bink AB, Schmidt A, Jones N, Rüschi N. What is the impact of self-stigma? Loss of self-respect and the "why try" effect. *J Ment Health.* 2016; 25(1): 10-15.
9. Corrigan PW, Larson JE, Rüschi N. Self-stigma and the "why try" effect: impact on life goals and evidence-based practices. *World Psychiatry.* 2009; 8(2): 75-81.
10. Corrigan PW, Mittal D, Reaves CM, et al. Mental health stigma and primary health care decisions. *Psychiatry Res.* 2014; 218(1-2): 35-38.
11. Friedman SR, Williams LD, Guarino H, et al. The stigma system: How sociopolitical domination, scapegoating, and stigma shape public health [published online ahead of print, 2021 Jun 11]. *J Community Psychol.* 2021;10.1002/jcop.22581.
12. Gonzales L, Davidoff KC, Nadal KL, Yanos PT. Microaggressions experienced by persons with mental illnesses: An exploratory study. *Psychiatr Rehabil J.* 2015; 38(3):234-241.
13. Gronholm PC, Thornicroft G, Laurens KR, Evans-Lacko S. Mental health-related stigma and pathways to care for people at risk of psychotic disorders or experiencing first-episode psychosis: a systematic review. *Psychol Med.* 2017;47(11):1867-1879.
14. Hubbeling AA, Smith JG. At home or in hospital: Home treatment and mental health stigma [published online ahead of print, 2021 Apr 16]. *Int J Soc Psychiatry* 2021; 207640211009558.
15. Link BG, Yang LH, Phelan JC, Collins PY. Measuring mental illness stigma. *Schizophr Bull.* 2004; 30(3): 511-541.
16. Morgades-Bamba CI, Fuster-Ruizdeapodaca MJ, Molero F. Internalized stigma and its impact on schizophrenia quality of life. *Psychol Health Med.* 2019; 24(8): 992-1004.
17. Morgan AJ, Reavley NJ, Ross A, Too LS, Jorm AF. Interventions to reduce stigma towards people with severe mental illness: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2018; 103: 120-133.
18. Oexle N, Müller M, Kawohl W, et al. Self-stigma as a barrier to recovery: a longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 268(2): 209-212.
19. Ordóñez-Cambor N, Paino M, Fonseca-Pedrero E, Pizarro-Ruiz JP. Mediation of the stigma in the influence of negative symptomatology over recovery in psychosis. *Int J Clin Health Psychol.* 2021; 21(2): 100220.
20. Rayan A, Aldaieflih M. Public stigma toward mental illness and its correlates among patients diagnosed with schizophrenia. *Contemp Nurse.* 2019; 55(6): 522-532.
21. Ritscher JB, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: psychometric properties of a new measure. *Psychiatry Res.* 2003; 121(1): 31-49.
22. Robinson P, Turk D, Jilka S, Cella M. Measuring attitudes towards mental health using social media: investigating stigma and trivialisation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54(1):51-58.
23. Singla N, Avasthi A, Grover S. Recovery and its correlates in patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2020; 52: 102162.
24. Wang M, Wang Y, Xu J, et al. Individual-level socioeconomic status and contact or familiarity with people with mental illness: a cross-sectional study in Wuhou District, Chengdu, Southwest China. *BMC Fam Pract.* 2021;22(1):71.
25. Zuaboni G, Elmer T, Rabenschlag F, et al. Psychometric evaluation of the German version of the Opening Minds Stigma Scale for Health Care Providers (OMS-HC). *BMC Psychol.* 2021; 9(1): 86.

Стенограмма выступления Н.В. Треушниковой, президента Союза охраны психического здоровья, в рамках конференции «Психиатрические поколения в поисках консенсуса», г. Казань, 01.12. 2021 г.

Transcript of N.V. Treushnikova, President of the Union for the Protection of Mental Health, within the framework of the conference "Psychiatric Generations in Search of Consensus", Kazan, 1.12. 2021

Ссылка на выступление: <https://youtu.be/zD1xV6qXYUw>

«Уважаемые коллеги, еще раз всех вас с удовольствием приветствую. Так случилось, что я сегодня выступаю первой и я, честно говоря, не знаю, хорошо это или плохо. Все дело в том, что мне бы очень хотелось, чтобы вы меня сегодня услышали и, может быть, именно поэтому у меня и не будет презентации. Мне не хотелось бы отвлекать вас на какие-то цифры, схемы или картинки и уводить от контекста, о котором я буду говорить, потому что он, на мой взгляд, является самым важным.

Мне хочется напомнить, что множество конференций, которые мы проводим, а их правда много, все-таки научно-практические. И на мой взгляд, в первую очередь они адресованы практическому здравоохранению, практикующим врачам. Деятельность практикующих врачей адресована все-таки, в первую очередь, нашим пациентам, улучшению качества их жизни и лечению. Так вот я, как представитель как раз не академического круга, а практического здравоохранения, сегодня остановлюсь на проблемах, в которых, на мой взгляд, консенсус уже давно был достигнут, но странно, почему мы снова и снова вынуждены обращаться к этой теме.

К сожалению, я должна предупредить о том, что мое сообщение будет содержать сцены насилия и дискриминации, и я заранее прошу всех, кого это может оскорбить, задеть или травмировать, воздержаться от прослушивания дальнейшего контента. Также я обращаю ваше внимание на то, что любые совпадения с конкретными лицами, учреждениями или регионами являются чисто случайными и не дают возможности и права слушателям использовать эту информацию в качестве обвинений, или шейминга, или преследования и так далее.

Сегодня будет очень много сообщений на тему перехода на новую классификацию, использовать или нет нам в своих подходах к лечению наших пациентов принципы доказательной медицины или не делать этого, но, на мой взгляд, есть точка, в которой «вечный спор западников и славянофилов» уже давно закончен. И мы, как будто бы, об этом все договорились, и это не стоит обсуждать, и на эту тему не стоит дискутировать. Итак, мы ожидаем, что новое поколение, то самое поколение NEXT, если, конечно, мы взрослые люди, мы ожидаем, что оно будет лучше нас, что оно будет по-хорошему дерзким, оно будет задавать сложные вопросы, оно будет искать решения новых задач, которые ставит перед ними профессия, жизнь или пациенты, что они будут по-хорошему амбициозны.

Для того, чтобы они выросли такими, кто-то должен создать условия, и условия эти создаем мы с вами – взрослые люди. И только мы отвечаем за то, каким же станет поколение NEXT. Какими они будут, новые психиатры?

Так вот, впервые оказываясь на кафедре психиатрии, все наши студенты, и я уверена, что нет кафедры, на которой бы этого не было, в первой лекции они слышат о том, что Пинель снял цепи с душевнобольных и освободил их, и это дало возможность развиваться психиатрии в гуманитарном, гуманистическом направлении. Но это не только западная традиция, конечно, студенты слышат о том, что Сергей Сергеевич Корсаков в начале XX века констатировал: «Меры физического стеснения должны быть упразднены. Отношение к пациентам должно быть исключительно гуманным, и целью психиатрической помощи является облегчение страданий наших пациентов, лечение и улучшение качества жизни».

А дальше происходит грустное. Потому что наши студенты, прослушав эту лекцию, приходят в отделение психиатрическое и наблюдают, что пациенты часто фиксированы, что пациенты часто перегружены препаратами, что не очень понятно, как себя с ними вести. И не очень понятно, как совместить информацию о том, что «цепи сняты», с тем, что они видят своими глазами.

Однажды один очень уважаемый человек – профессор, доктор медицинских наук, психиатр – присутствовал при заседании Комиссии медико-социальной экспертизы. Вопрос рассматривался сложный: впервые нужно было определить группу инвалидности для очень тяжелой, хронической пациентки, у которой без ремиссии, без улучшений протекал шизофренический процесс. Она почти непрерывно галлюцинировала, но сложность была в том, что пациентка не желала оформлять группу инвалидности. Члены комиссии были крайне благожелательны, осторожны, доброжелательны и очень терпеливы. И вот в какой-то момент беседы уважаемый профессор вдруг говорит членам комиссии: «Да что вы с ней разговариваете? Она же дура!» В мгновение ока пациентка, которая не может контролировать свои эмоциональные и поведенческие реакции, бросается на профессора, и нивелировать, и как-то обезопасить, и разрешить эту ситуацию стоило достаточно больших усилий.

Казалось бы, это маленький эпизод и это локальный случай. Но что усвоили из этого случая молодые врачи, будущие психиатры, ординаторы? Они услышали несколько базовых вещей и зафиксировали их в своем сознании и дальше стали нести в свою работу.

Первый посыл, что лица с психическими расстройствами – дураки. С дураками не о чем разговаривать. Дураки агрессивны и опасны, и их нужно контролировать, и каким-то образом от них постоянно ограждать большой социум.

Вы можете сказать, что я утрирую, наверное, возможно, есть такая точка зрения. Однако после этого эпизода, че-

рез несколько лет, когда я столкнулась с тем, что в одной из психиатрических больниц, в связи с тем, что там не было кроватей и больные спали на полу на матрасах, кровати старые пришли в негодность и не подлежали восстановлению, а на новые не было средств. Так вот, на спонсорские деньги были куплены кровати в отделение, и когда их привезли, то младший и средний медперсонал был очень возмущен и говорил буквально следующее: «Вы зачем кровати дуракам-то купили? Вы лучше б деньги эти распределили среди нас и дали премию». Я не удивлена. Я не удивлена, потому что посыл о том, что лица с психическими расстройствами – дураки, и с ними не о чем разговаривать, идет от очень уважаемых людей. И этот посыл очень быстро, мгновенно усваивается.

Профессия психиатра – профессия сложная. Проблемы, которые возникают каждый день в нашем непосредственном труде, – они есть и в России, и за рубежом. Буквально на днях я читала такое отчаянное письмо канадского психиатра, как бы обращение к следующему поколению, к выпускникам медицинских вузов, которым он пишет о том, что профессия психиатрии – тяжелая, неуважаемая, малооплачиваемая, и если вы не ощущаете в себе внутреннего, непреодолимого желания этим заниматься, то лучше даже и не начинайте, ничего из этого не выйдет, и психиатры в сегодняшних реалиях выглядят как первые святые, которые шли на свою миссию, зная о том, что все их будут порицать.

Я не согласна с этой точкой зрения, это не так. Мне кажется, что с позиции героизма и святости неправильно приходиться в нашу профессию. Но я бы хотела, чтобы сегодняшние наши слушатели задумались о том, что вот эта точка гуманного, равного, человеческого отношения к пациентам, она является ключевой. Потому что если в этой точке мы смотрим на пациентов как на дураков, с которыми не о чем разговаривать, то дальше не имеет значения, какой классификации мы придерживаемся: МКБ-10 или МКБ-11. Я хорошо помню период перехода с МКБ-9 на МКБ-10 и возмущения практикующих врачей по этому поводу. Но все быстро улеглось. Все привыкли.

А теперь давайте, положив руку на сердце, скажем себе: вот если мы приедем в любую рядовую региональную больницу психиатрическую и посмотрим, какой процент обложек историй болезни содержит шифр F20.00? Очень большой, я вам сразу скажу. И это, конечно, с одной стороны, способность приспособиться к изменяющимся условиям и сделать свою работу чуть проще и легче, а с другой стороны, это говорит о том, что да все равно, что там за шифр будет написан. Если мы смотрим на пациентов не с точки зрения гуманности и гуманитарности нашей профессии, то все равно.

Если моей задачей является не облегчение страданий пациента, а сдерживание его, модифицирование его поведения из нежелательного в желательное или хотя бы применение мер химического стеснения для того, чтобы пациенты не пугали большой социум, то неважно, придерживаюсь я принципов доказательной медицины или нет. Хотя галоперидол с аминазином, собственно, не противоречат ни тому, ни другому, и мне их вполне хватит, чтобы решить ту задачу, которую я перед собой ставлю.

Я хочу, чтобы уважаемые коллеги меня услышали и поняли, что вовсе я не обвиняю врачей в злом умысле или жестокости, или каких-то садистических намерениях, вовсе нет, это неправда, это не так. Но важен взгляд, точка зрения и контекст. И если моя позиция, что лица с психическими расстройствами – дураки, я не могу не транслировать это коллегам, я не смогу никак не транслировать это родственникам пациентов.

А знаете ли вы, читаете ли вы когда-нибудь паблики, группы в социальных сетях родственников пациентов или самих пациентов? Знаете, какой самый главный, самый первый у них запрос к психиатрам и самый неудовлетворенный? Человеческое отношение. Разговор на человеческом понятном языке между врачом и пациентом, и его родственниками. Это запрос, на который мы почему-то, к сожалению, до сих пор не можем ответить. Хотя теоретически мы давно договорились о том, что это так и не может быть по-другому. Как следствие, то, что мы транслируем следующему поколению, можно наблюдать и в поведении совсем молодых врачей, только что закончивших ординатуру, и только начинающих свой путь в психиатрии.

Молодая доктор маме пациента с тяжелым хроническим заболеванием на вопрос о том, «не могли бы вы посоветовать, каков должен быть у нас реабилитационный маршрут и какие, возможно реабилитационные мероприятия нужно посещать моему сыну?», так вот, в ответ на этот вопрос молодая доктор, пожав плечами, отвечает: «Ну какие реабилитационные мероприятия? Он же конченный. Вы оформляйте его постепенно в интернат для людей с психическими расстройствами. Он не подлежит никакой реабилитации».

Когда заведующий реабилитационным отделением стационара рассказывает о том, что, по мнению сотрудников учреждения, душевнобольным показан скучный, монотонный, успокаивающий труд. Когда молодая доктор занимается лечением пациента после суицидальной попытки, говорит ему: «Ну что ж, наделал дел? Теперь в наказание будешь пролонги. Ишь ты какой? Никто за тебя отвечать не хочет».

Это только частные примеры и, если честно, я еще не касаюсь вопросов тех жутких бытовых условий, в которых находятся наши пациенты. Я знаю, что не все учреждения таковы. Я знаю, что есть учреждения с гуманным, человеческим отношением к пациентам, и даже есть учреждения, в которых отремонтированы помещения. И да, я знаю, что если в палате расположено не 20 человек, а 9, то это уже хорошо. И да, я знаю, что если пациенты спят не на двухъярусных кроватях, и если кровати не стоят штабелями друг к другу без прохода между ними, а просто приставлены нога к голове, то это хорошо.

Но знаете, есть такие вещи, я, честно говоря, думаю: а правда, как молодые люди, которые живут в XXI веке, могут в этом работать? Как они вообще могут прийти работать в такое отделение? Я думаю, что многие из вас сейчас узнают то, о чем я говорю. Ни с чем никогда невозможно спутать запах мужского психиатрического отделения. Это такая смесь длительно немывтого мужского тела, пота, нейрореплетиков, дезрастворов и сигарет. Это ощущение совершенной такой бесполезности того, что мы делаем, безысходности.

Это сложные условия, в которых приходится работать врачам, но в которых вообще-то находятся наши пациенты, ради которых и для которых мы работаем.

Что бы мне хотелось сказать? Вы знаете, я сейчас это сама говорю – и мне очень хочется зажмуриться и не смотреть на это, не знать то, о чем я говорю. Мне хочется сказать: «Это не про меня. Это не я. Я так никогда не поступаю». Но, на мой взгляд, свойство взрослого человека – это очень важная характеристика взрослого человека – это способность выдерживать, это способность открыть глаза и с открытыми глазами увидеть весь ужас, который есть. Осознать его и сформулировать проблему. И начать двигаться в сторону решения этой проблемы.

Я являюсь частью этой системы несмотря на то, что я несколько лет уже не работаю в государственных учреждениях психиатрических. Я все равно продолжаю, я остаюсь частью этой системы и всегда буду ею. Я часть этого мира. И я знаю, что я несу персональную ответственность за то, что происходит сейчас в нашей психиатрической службе, и за то, что мы транслируем будущему поколению NEXT. Каким оно будет и с какой точки зрения оно будет учиться, осваивать профессию, оно будет читать или не читать, оно будет использовать отечественную классификацию или зарубежную, МКБ-11 или МКБ-10, но важен взгляд. И я отвечаю, вместе со всеми вами, за то, каким будет этот взгляд.

Мне бы очень хотелось обратиться к уважаемым коллегам, научным сотрудникам и сотрудникам, которые преподают. Может быть, нам необходимо постоянно, снова и снова напоминать друг другу о том, что мы договорились, что это не требует споров, это не вызывает сомнений. Может быть, каждый раз, когда вы читаете лекцию, независимо от аудитории и темы лекции, начинать свое выступление с констатации, что все люди равны независимо от пола, возраста, социального положения, национальной или религиозной принадлежности, независимо от болезни или здоровья. Все люди равны, и мы категорически возражаем против избыточного применения мер физического стеснения, избыточного применения мер химического стеснения. И, может быть, каждый раз напоминать, что Пинель снял цепи с душевнобольных? Может быть, тогда мы будем встречать пациентов с глубокими, незаживающими

бороздами на запястьях и лодыжках от вязок, на которых они лежали длительное время.

Я знаю, коллеги, что то, что я говорю, это больно и это то, что не хочется слышать, и не хочется в этом жить, и не хочется это осознать. Но я боюсь, что если мы не будем говорить об этом вслух, то мы никогда не изменим эту ситуацию. И поколение NEXT, по-хорошему дерзкое, по-хорошему амбициозное, задающее сложные вопросы и находящее ответы на эти вопросы, оно никогда не придет. Потому что мы ответственны за то, каким оно будет.

Я знаю, что все мы приходим в эту профессию не с посылом контроля и наблюдения за больными. Мы все-таки приходим с гуманитарной, гуманистической целью. Я очень прошу вас не забывать об этом несмотря на то, что работа у вас тяжелая, и несмотря на то, что пациенты бывают сложные. Помнить об этом очень важно.

Я прошу прощения у вас за то, что сегодня начала конференцию с такой печальной ноты, но мне кажется, это важно. Я желаю вам сегодня плодотворной, успешной работы, я надеюсь, что все выступающие после меня будут более оптимистичны, и что вы сегодня на самом деле почерпнете много нового и полезного для себя и будете использовать это в своей работе.

Спасибо вам большое за внимание».

Сведения об авторе: Н.В. Треушникова, президент Союза охраны психического здоровья, член Исполкома РОП, врач-психиатр. E-mail: info@mental-health-russia.ru.

ТИТАНЫ ПСИХИАТРИИ XX СТОЛЕТИЯ

Морозов П. В., Беккер Р. А., Быков Ю. В.



Книга «Титаны психиатрии XX столетия» посвящена четырем великим ученым XX века, внесшим в свое время наиболее значительный вклад в формирование современной научной психиатрии в том виде, в каком мы ее знаем сегодня, – Эмилю Крепелину, Ойгену Блэйлеру, Зигмунду Фрейдю и Карлу Ясперсу.

О каждом из этих замечательных ученых написано столько разнообразной литературы, что, казалось бы, о них невозможно сказать что-то новое. Но авторам книги это удалось: они постарались придать ей человеческое измерение, показать каждого героя не только как ученого, но и как обычного человека: его чувства и эмоции, достоинства и недостатки, сильные и слабые стороны характера, вредные привычки, религиозные, моральные, политические и философские убеждения, а нередко ошибки и заблуждения.

Создатели книги постарались поместить развитие идей, высказанных этими учеными, в исторический контекст, показать влияние идей их предшественников, учителей и наставников, на них самих, на их научное мировоззрение. Авторы книги также подтверждают историческими примерами правомерность существования психиатрии как отдельной научной дисциплины и ее неразрывную связь с неврологией, нейробиологией, соматической медициной и психологией.

Важным достоинством этой книги является то, что авторы приводят в ней множество малоизвестных и редко упоминаемых фактов.

Авторы:
Морозов Пётр Викторович,
Быков Юрий Витальевич,
Беккер Роман Александрович
ISBN 978-5-907085-64-0
Переплет – твёрдый
Количество страниц – 488
Издательство ИД «Городец»
Год издания – 2020

Титаны психиатрии XX столетия

Книга, которая должна быть у каждого психиатра!



Интернет-проект



Психея

Дневник Психиатра

online

на портале

con-med.ru

