



журнал имени

П.Б.ГАННУШКИНА

№6 | том 20 | 2018

психиатрия и психофармакотерапия

**НАМ  
20  
ЛЕТ!**



# ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

журнал для психиатров и врачей общей практики

**№ 1**

**1999 г.**



***В НОМЕРЕ:***

**История шизофрении**

**Атипичные нейролептики:  
правда и вымысел**

**Новые возможности лечения  
психически больных**



MEDIAMEDICA



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Главный редактор журнала Editor-in-Chief

П.В.Морозов, д.м.н., проф. P.V.Morozov, prof. Dr. Sci.

Редакционный совет Editorial council

А.С.Аведисова, д.м.н., проф. Ю.А.Александровский, чл.-кор. РАН А.В.Андрющенко, д.м.н. И.П.Анохина, акад. РАН Н.А.Бохан, чл.-кор. РАН Э.Б.Дубницкая, д.м.н., проф. Н.Н.Иванец, чл.-кор. РАН М.В.Иванов, д.м.н., проф. С.В.Иванов, д.м.н., проф. Б.А.Казаровцев, д.м.н., проф. В.В.Калинин, д.м.н., проф. В.Н.Краснов, д.м.н., проф. Е.Г.Костюкова, к.м.н. В.И.Крылов, д.м.н., проф. Н.А.Мазаева, д.м.н., проф. М.А.Морозова, д.м.н., проф. С.Н.Мосолов, д.м.н., проф. Г.Г.Незнамов, д.м.н., проф. Н.Г.Незнамов, д.м.н., проф. С.А.Овсянников, д.м.н., проф. Ю.В.Попов, д.м.н., проф. А.Б.Смулевич, акад. РАН А.Б.Шмуклер, д.м.н., проф.	A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci. Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assos. Member RAS A.V.Andryushchenko, Dr. Sci. I.P.Anokhina, prof. Member of RAS N.A.Bohan, prof. Assos. Member RAS E.B.Dubnitskaya, prof. Dr. Sci. N.N.Ivanets, prof. Assos. Member RAS M.V.Ivanov, prof. Dr. Sci. S.V.Ivanov, prof. Dr. Sci. B.A.Kazakovtsev, prof. Dr. Sci. V.V.Kalinin, prof. Dr. Sci. V.N.Krasnov, prof. Dr. Sci. E.G.Kostukova, Ph. D. V.I.Krylov, prof. Dr. Sci. N.A.Mazaeva, prof. Dr. Sci. M.A.Morozova, prof. Dr. Sci. S.N.Mosolov, prof. Dr. Sci. G.G.Neznamov, prof. Dr. Sci. N.G.Neznamov, prof. Dr. Sci. S.A.Ovsyannikov, prof. Dr. Sci. Y.V.Popov, prof. Dr. Sci. A.B.Smulevich, prof. Member RAS A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.
--	--

Международный совет International council

Председатель – А.Яablensky (Перт) С.А.Алтынбеков (Алматы) Т.И.Агалак (Бишкек) Н.В.Измайлов (Баку) Н.А.Марута (Харьков)	А.Э.Мелик-Пашаян (Ереван) О.А.Скугаревский (Минск) Н.И.Ходжаева (Ташкент) C.Soldatos (Афины) D.Moussaoui (Касабланка)
--	---

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

ММА «МедиаМедика»/ММА «MediaMedica»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Советник по управлению и развитию

Т.Л.Скоробогат

Директор по рекламе

Н.М.Сурова

Менеджер по рекламе

Н.А.Зуева (nelly@con-med.ru)

Работа с подписчиками

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

E-mail: subscribe@con-med.ru

Объединённая редакция/Ob'edinyonnaya redaktsia

Телефон/факс: +7 (495) 098-03-59

Сайт: www.hpmp.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор

Б.А.Филимонов

Исполнительный директор

Э.А.Батова

Дизайнер

Д.А.Антонова

Издатель: ИП Морозов П.В.

Адрес издателя: 117071, Москва, Ленинский пр-т, 16, 15

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

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

Рег. номер: ПИ №ФС77-73902.

Общий тираж 30 тыс. экз.

Учредитель: ИП Морозов П.В.

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 29575.

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

Информация на сайте www.hpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2018 г.

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

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

Двадцать лет спустя

П.В.Морозов

4

EDITOR COLUMN

Twenty years later

P.V.Morozov

4

В ФОКУСЕ

Интервью с Ю.А.Александровским

«В интегрированном виде

Феназепам® является наиболее

универсальным препаратом...»

П.В.Морозов

5

IN FOCUS

Interview with Yu.A.Aleksandrovski

"In integrated form, Phenazepam®

is the most versatile drug..."

P.V.Morozov

5

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Сравнительная эффективность

современных антидепрессантов:

данные сетевых метаанализов

В.И.Фролова

9

RESEARCHER – TO THE PRACTICE

The comparative efficacy

of contemporary antidepressants:

data of network meta-analyses

V.I.Frolova

9

Сенсибилизирующая (аверсивная)

терапия в наркологии:

есть ли перспективы?

А.Г.Софронов, А.Ю.Егоров

14

Sensibilizing (aversive) therapy

in addiction medicine: is there

perspective?

A.G.Sofronov, A.Yu.Egorov

14

Комплексная специализированная

помощь пациентам с первым

психотическим эпизодом

А.Д.Шеллер, А.И.Чеперин,

О.А.Паненко

23

Comprehensive specialized care

for patients with the first psychotic

episode

A.D.Scheller, A.I.Cheperin,

O.A.Panenko

23

Клинико-психопатологические

и судебно-медицинские аспекты

инфантицида

С.В.Гречаный, Е.В.Кожарей

35

Clinical, psychopathological

and forensic aspects of infanticide

S.V.Grechanyi, E.V.Kozhadey

35

Гемодинамические реакции

и психопатологическая

симптоматика у пациентов,

получающих электросудорожную

терапию: роль длительности

электрического импульса

С.В.Сизов

42

Hemodynamic reactions

and psychopathological symptoms

in patients receiving

electroconvulsive therapy:

the role of electric pulse width

S.V.Sizov

42

Употребление алкоголя

пациентами с расстройствами

шизофренического спектра:

клинические проявления

и социальные последствия

Н.В.Хмара, О.А.Скугаревский

47

The use of alcohol by patients

with disorders of the schizophrenic

spectrum: clinical and social

consequences

N.V.Hmara, O.A.Skugarevsky

47

ИСТОРИЯ ПСИХИАТРИИ

История кафедры психиатрии

в Рязани (к 130-летию юбилею

Рязанской областной клинической

психиатрической больницы

им. Н.Н.Баженова

и 75-летию юбилею

Рязанского государственного

медицинского университета

им. акад. И.П.Павлова)

И.А.Федотов, Д.И.Шустов,

А.В.Меринов, Е.А.Шитов,

М.А.Ландышев, Г.А.Соловьева,

Е.К.Еремина

52

HISTORY OF PSYCHIATRY

The history of Psychiatry Department

in Ryazan (to the 130<sup>th</sup> anniversary

of the Ryazan regional clinical

psychiatric hospital named after

N.N.Bazhenov and to the

75<sup>th</sup> anniversary of Ryazan State

Medical University)

I.A.Fedotov, D.I.Shustov, A.V.Merinov,

E.A.Shitov, M.A.Landyshhev,

G.A.Solovieva, E.K.Eremina

52

## Двадцать лет спустя

Двадцать лет назад, в самый разгар навалившегося на страну кризиса, четыре инициативных человека, объединенные одной дерзкой идеей, решили начать новое дело – издавать медицинские журналы. В небольшой комнате на Старокалужском шоссе, где мы временно ютились на птичьих правах, размещались редакции сразу пяти изданий и среди них был журнал «Психиатрия и психофармакотерапия», получивший высокое имя Петра Борисовича Ганнушкина.

Мог ли я тогда предположить, что эта история растянется, по крайней мере, на долгих двадцать лет? Вряд ли. Тогда мы были охвачены желанием создать что-то новое, доселе невиданное в нашей стране. В своей «Колонке редактора» на первой полосе первого номера я тогда написал: «...здесь мы используем все лучшее, что было опробовано в изданиях, над которыми я работал совместно с коллегами, и которые имел честь возглавлять ранее: “Биологические подходы к психическому здоровью”, “Синапс” и “Современная психиатрия”. Вместе с тем жизнь неизбежно вносит свои коррективы в любые проекты. И поэтому это совершенно новый журнал».

Было решено, что все издания будут распространяться среди врачей бесплатно – тогда это было особенно важно. Во-вторых, был провозглашен принцип равноудаленности как от рекламодателей, так и от определенных научных школ, направлений или институтов. Подобный объективный подход сослужил нам хорошую службу на последующих этапах нашего развития.

С приходом в нашу жизнь Интернета мы перенесли данный принцип доступности, открытости, максимальной демократичности и на наши онлайн версии изданий. И «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б.Ганнушкина почти всегда была первой, с которой мы производили различные эксперименты маркетингового характера, и они почти всегда имели успех. Но не это оказалось главным.

Важно, что в журнал сразу поверили: в первом же номере свое «благословление» на новое дело дала нам тогдашний министр здравоохранения России Татьяна Борисовна Дмитриева, и мы это будем с благодарностью помнить всегда. На самом начальном этапе становления журнала нас активно поддержали наши ведущие специалисты – академики и профессора, директора институтов и заведующие кафедр – они первыми оценили острую необходимость широкого распространения доступного и бесплатного специализированного психиатрического издания высокого профессионального уровня, содержащего материалы с опережающей научной информацией высокого качества. И здесь в первую очередь мы хотим поблагодарить академика Анатолия Болеславовича Смулевича и всех сотрудников, возглавляемых им коллективов, – и отдела НЦПЗ, и кафедры психиатрии и психосоматики Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Всегда откликались на наши предложения и ученые из других славных коллективов – НИИ им В.М.Бехтерева, Центра им. В.П.Сербского, Московского НИИ психиатрии. Мы же старались быстро и квалифицированно сокращать путь от автора к читателю, и это у нас неплохо получалось. Журнал много лет входит в список ВАК, в лист Web of Science, Google Scholar и РИНЦ.

Значительное место на страницах журнала всегда отдавалось молодым психиатрам – к ним редакция журнала относилась бережно и терпеливо, максимально стремясь помочь при возникновении естественных трудностей (ведь опыта у молодежи еще не так много). В течение ряда лет мы публиковали интереснейшие обзоры участников Восточно-европейской образовательной Академии ВПА–Сервье из 7 стран СНГ по наиболее актуальным проблемам современной пси-

хиатрии, доставляя читателям самую последнюю научную информацию. Вообще, заказанные редакцией наисовременные обзоры – это одна из наиболее сильных сторон деятельности редакции журнала. И этому в немалой степени способствует возможность практически неограниченного доступа ко всем необходимым источникам научной информации, столь нужным для написания качественного обзора.

Нет смысла напоминать лишний раз о различных рубриках журнала, но здесь мы всегда охотно печатали материалы дискуссионного характера, затрагивающие самые острые и злободневные темы современной психиатрии, нашей сегодняшней жизни. Никто не опасался высказывать на страницах журнала свою, особую точку зрения. С большим трепетом редакция относилась и ко всем материалам, затрагивающим проблемы истории психиатрии, вопросам нашего наследия, иногда вступая при этом в спор, а подчас и жестко разоблачая любителей полуправды или нечистоплотных фальсификаторов прошлого.

Адресуя свой журнал коллегам-психиатрам, мы понимали, что наша дисциплина не изолирована, что ею всегда интересовались врачи других специальностей, и поэтому часть материалов неизменно вызывала отклик у более широкого круга медиков и психологов. Это нашло свое отражение и в Интернете: на сайте [con-med.ru](http://con-med.ru), где размещен наш журнал, зарегистрированы более 100 тыс. врачей; материалы, связанные с нашим профилем, по степени проходимости к ним интереса находятся у читателей на втором месте (после круга проблем, связанных с экстренной помощью больному).

Со временем у нашего журнала появились «родственники» – «дети, братья и сестры», некоторые из них проживают за рубежом. Помимо журнала «Психические расстройства в общей медицине», где я выступал в качестве издателя, у нас возникла газета «Дневник психиатра», а также ее дайджест (карманное приложение) – «Гранка». Стремясь к более оперативному доведению актуальной информации до читателя (или точнее пользователя), мы решили перевести «Дневник психиатра» в режим онлайн в Интернет, сделать его еще более удобным, живым и близким.

Будучи избранным на высокий пост вице-президента Российского общества психиатров по международной деятельности, я посчитал своим долгом ознакомить наших читателей с самым читаемым профессиональным изданием в мире не только среди психиатров, но и среди представителей всех естественных наук (импакт-фактор – 30.000) – журналом «Всемирная психиатрия». Его русскую версию вы всегда найдете на нашем сайте как приложение к журналу им.П.Б.Ганнушкина.

Мы никогда искусственно не возгоняли собственный рейтинг, не просили авторов цитировать нас. В январе 2019 г. нашему изданию, которое мы основали так, казалось, давно, исполняется 20 лет. К юбилею журнал получил прекрасный подарок по данным опроса, проведенного среди психиатров в 21 городе нашей страны агентством Ipsos Healthcare, «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б.Ганнушкина заняла ВСЕ первые места по ВСЕМ номинациям:

- Рейтинг чтения профессиональных и специализированных изданий.
- Частота чтения профессиональных и специализированных изданий.
- Подробность чтения профессиональных и специализированных изданий.
- Восприятие врачами профессиональных и специализированных изданий.

Как главный редактор могу этим гордиться.

**П.В.Морозов**

## Интервью с Ю.А.Александровским «В интегрированном виде Феназепам® является наиболее универсальным препаратом...»

**Для цитирования:** Интервью с Ю.А.Александровским. «В интегрированном виде Феназепам® является наиболее универсальным препаратом...» Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (6): 5–8.

### Interview with Yu.A.Aleksandrovski "In integrated form, Phenazepam® is the most versatile drug..."

**For citation:** Interview with Yu.A.Aleksandrovski. "In integrated form, Phenazepam® is the most versatile drug..." Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (6): 5–8.

**М**ы беседуем с профессором Юрием Анатольевичем Александровским – членом-корреспондентом РАН, заслуженным деятелем науки, лауреатом Государственной премии, руководителем отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского». Наша беседа посвящена истории и судьбе создания отечественного препарата Феназепам®.

**П.В.Морозов:** Добрый день.

**Ю.А.Александровский:** Добрый день, Петр Викторович. Действительно, может быть, Феназепам® как один из распространенных в настоящее время транквилизаторов в нашей стране заслуживает того, чтобы и ваша аудитория, и все мы, врачи, знали, как он создавался и почему. В памяти возникает несколько этапов всей истории создания Феназепама, поскольку я имел к этому прямое отношение. В 1964 г., достаточно давно, после защиты кандидатской диссертации, которая была посвящена лечению шизофренией галоперидолом, передо мной встал вопрос о дальнейшей научной работе. В тот период я работал в только что созданном под руководством моего старшего друга и учителя Г.Я.Авруцкого отделе психофармакологии Московского института психиатрии. И по его предложению мне поручили посмотреть, что делается с появившимся тогда за рубежом новым классом психофармакологических препаратов-транквилизаторов. В то время появились такие препараты, как Андаксин, Триоксазин. Я работал тогда, будучи научным сотрудником, в больнице им. П.Б.Ганнушкина, на ее базе в 8-м отделении. Как мне тогда казалось, у нас получились очень интересные данные: мы в комплексе с другими препаратами, психотерапией начали широко использовать Триоксазин, Андаксин, целый ряд других препаратов, которые только появлялись. Например, Фенибут тогда начал появляться для лечения пограничных состояний или для так называемой тогда довольно широкой группы непсихотических психических расстройств. В результате у меня постепенно начали складываться какие-то научные разработки, которые удалось через 9 лет после защиты кандидатской диссертации представить в виде докторской – «Клиническая фармакология транквилизаторов».

**П.М.:** Классика, да, мы знаем ее.

**Ю.А.:** Тогда о Феназепаме и отечественных разработках я еще ничего не знал, но по предложению Г.Я.Авруцкого показал еще не защищенную диссертацию академику В.В.Закусову. Я, относительно молодой, начинающий ученый, посещал заседания фармакологического комитета, где встречался с В.В.Закусовым, М.Д.Машковским – мэтрами нашей фармакологии. В.В.Закусов, посмотрев мой автореферат, сказал, что очень интересуется клинической фармакологией транквилизаторов, и предложил (вернее,

я его попросил об этом) быть оппонентом моей докторской диссертации. После защиты диссертации В.В.Закусов мне предложил организовать у него в академическом институте первую в нашей стране лабораторию клинической психофармакологии, чтобы в основном заниматься изучением бензодиазепиновых производных, в будущем – транквилизаторов. Вот тогда я впервые вообще узнал, что такое Институт фармакологии, отечественные транквилизаторы, кто работает в этом направлении, какая цель этой работы. Я, естественно, согласился – для меня это была большая честь. В Институте фармакологии организовали лабораторию. Выяснилось, что после того как за рубежом появились транквилизаторы – группа анксиолитических препаратов с широким спектром действия (сомнолепным, нормализующим и т.д.), – встал вопрос о создании отечественных препаратов. К этой работе был привлечен Институт фармакологии. Для изучения фармакологически нужны субстанция, исходные препараты, поэтому к работе был привлечен Одесский химико-фармакологический институт (он сейчас по-другому называется) во главе с профессором А.В.Богатским, а потом сменившим его С.А.Андронати. Ученые детально, химически стали смотреть классы соединений, которые потенциально (была под этим определенная теоретическая подоплека) могут оказывать анксиолитическое, транквилизирующее действие. Естественно, этим заинтересовались не только психиатры, психологи, но и специалисты, которые оказывают экстренную помощь, в частности при чрезвычайных ситуациях. Эта работа получила определенное дополнительное финансирование (у химиков).

**П.М.:** Можно прочесть в Интернете, что данной работой пристально интересовалось Министерство обороны.

**Ю.А.:** Ну ведь это совершенно естественно. Скажем, в США, когда появились так называемые посттравматические стрессовые расстройства еще после Вьетнама, Корейской войны, психиатры и врачи общей практики начали изучать эти состояния, поэтому потребовались анксиолитические препараты. Они, естественно, нужны были и раненым во время локальных войн. Конечно, препараты такой направленности и действия интересовали наших военных коллег и организаторов здравоохранения в широком плане.

В тот период вопросы финансирования изучения отечественных препаратов такого действия, конечно, решались с помощью наших военных коллег и организаторов здравоохранения. Химически были изучены препараты с анксиолитическим действием, которые имеются в мире, и оказалось, что группа бензодиазепиновых производных является наиболее перспективной. Было создано около двух десятков производных бензодиазепина, которые в Москве, в Институте фармакологии, экспериментально начали изучаться в сравнении с уже известными препаратами. В результате было отобрано соединение, которое в

последующем стало называться Феназепамом. Его исследование было поручено вновь созданной лаборатории клинической фармакологии, где я работал. Я предложил, чтобы впервые этот препарат был изучен на клинической базе больницы им. П.Б.Ганнушкина и родного мне института. Была соответствующая договоренность с директором института, профессором Д.Д.Федотовым, и в отделе Г.Я.Авруцкого мы начали исследование в 8-м отделении больницы им. П.Б.Ганнушкина. Это было отделение для спокойных больных. Изучали Феназепам® в сравнении с лоразепамом и другими производными бензодиазепамина, которые были в тот период известны.

**П.М.:** Насколько я знаю, это примерно 1970-е годы?

**Ю.А.:** В 1976 г. впервые было проведено исследование с диазепамом, лоразепамом и оксазепамом – это первые наши публикации по этой теме. И мы увидели универсальность действия Феназепама при различных невротических, невротоподобных расстройствах и в общесоматической практике. И уже тогда наряду с большой эффективностью при тревожных, тревожно-депрессивных нарушениях вне зависимости от нозологии высказывались сомнения в отношении привыкания.

**П.М.:** Ну да, это главная проблема бензодиазепинов.

**Ю.А.:** Данная проблема через 10 лет стала очень значимой, в тот период главным было лечить тревогу, субдепрессию и т.д. Уже тогда была разработана такая методика прерывистого назначения, чтобы не было привыкания, много было методических рекомендаций. Поскольку мы получили очень хорошие результаты, Феназепам® начал широко распространяться, врачи многих специальностей (не только психиатры) поверили в его эффективность. И вот уже больше 30 лет данный препарат широко исследуется в нашей клинике.

**П.М.:** Скажите, пожалуйста, о первых результатах, контингенте больных, сколько примерно было исследовано. Хотбы понять порядок, необязательны точные цифры...

**Ю.А.:** Вы знаете, что в первую группу входили примерно 200 или 300 больных, поскольку были и амбулаторные, и стационарные.

**П.М.:** Да, конечно.

**Ю.А.:** Поэтому довольно быстро набирался материал и были разработаны соответствующие анкеты, методические рекомендации, а потом препарат разошелся – больных были уже сотни тысяч. Я не сказал, что первая партия препарата производилась в химической лаборатории Института фармакологии, на Балтийской улице, в Москве (небольшое количество).

**П.М.:** Первая разработка была в Одессе, а продукция – в Москве?

**Ю.А.:** Да, потом одесский институт тоже начал производство Феназепама и делал это длительное время. Производили препарат в Москве, Петербурге и т.д. Должен сказать, что уже тогда зарубежные специалисты обращали внимание на этот препарат, первые публикации и др. В Советском Союзе в тот период существовало такое учреждение, как Медэкспорт.

**П.М.:** Было такое.

**Ю.А.:** Медэкспорт предложил зарубежным странам Феназепам®, и в начале 1990-х годов были заключены контракты на поставку данного препарата в разные страны. У меня в руках – рекламная брошюра о Феназепаме, его сравнительном действии с другими бензодиазепиновыми производными. И на основании этой рекламной брошюры некоторые российские ученые (и я в том числе) выезжали в социалистические страны, даже во Францию. И были почти заключены контракты на поставку Феназепама за рубеж. К сожалению, жизнь пошла таким образом, что не стало Медэкспорта и Советского Союза, поэтому данные контракты порвали.

**П.М.:** Юрий Анатольевич, мне интересна очень важная вещь. Вы упомянули, что изучали другие препараты бензодиазепинового ряда. На Ваш взгляд, все-таки чем же выгодно отличался Феназепам® от аналогичных препаратов этого ряда для контингента, принимавшего участие в исследовании, и для более широкого. Чем Вас так привлек Феназепам®?

**Ю.А.:** Могу сказать. Во-первых, мы изучали клинико-фармакологически, системно этот препарат, т.е. его действие не только на эмоциональную аффективную сферу, но и вегетатику, сердечно-сосудистую систему в комплексе, смотрели разные виды клинико-фармакологических эффектов Феназепама.

**П.М.:** И соматических?

**Ю.А.:** И соматических. Оказалось, по скорости наступления антитревожного действия в большинстве случаев Феназепам® превосходил остальные препараты, к нему приближался в какой-то мере лоразепам, а вот другие, так сказать, слабее были. Во-вторых, конечно, Вы знаете, что все бензодиазепины обладают миорелаксирующим действием, которое мешает, особенно у больных пожилого возраста и с астеническим компонентом (мышечная слабость является очень нежелательным действием). Феназепам® в меньшей степени обладал таким действием. Ну и естественно – вегетонормализующий эффект. Были получены основные компоненты клинико-фармакологического действия, по которым сравнивались разные препараты. И оказалось, что в интегрированном виде Феназепам® является наиболее универсальным препаратом, который, с одной стороны, обладает меньшим побочным миорелаксирующим действием, а с другой – превосходящим, я не хочу сказать значительно, антитревожным действием. И с учетом того, что в нашей стране впервые появился отечественный препарат, он, естественно, достаточно быстро завоевал авторитет среди и пациентов, и наших врачей.

**П.М.:** Юрий Анатольевич, еще один вопрос, связанный с этим. Ведь, как я понимаю, Феназепам® – одно из достижений, которым мы можем гордиться в области современной психофармакологии. Чем Вы объясните, что с такой школой, возможностями нигде не было создано подобного прорыва, например в других областях? И что остальные препараты? На Ваш взгляд, виной всему смена строя, которая у нас произошла, или какие-то другие причины?

**Ю.А.:** Расскажу Вам историю, которую мало кто знает или помнит. Я говорил, что мне было доверено создать лабораторию клинической психофармакологии в Институте фармакологии. Встал вопрос о том, что данная лаборатория, хотя это и экспериментальный институт, должна базироваться в каких-то клинических отделениях, чтобы наблюдать больных, принимающих препараты, не только Феназепам®. В Институте фармакологии – блестящие экспериментаторы, фармакологи: Юрий Иванович Вихляев, его такой творческий помощник Татьяна Александровна Воронина (тогда ее фамилия была другая – Клыгуль), в тот период там также работал будущий профессор Борис Иванович Любимов. Все они начали говорить, что нам нужна своя клиника во главе с Василием Васильевичем Закусовым. Тогда он, будучи очень авторитетным человеком, обратился к руководству московской медицины, и договорились, что в Москве открывается новая психиатрическая больница №15. И в этой больнице целый этаж в основном корпусе отдается для размещения лаборатории клинической фармакологии Института фармакологии. Ну, естественно, я как руководитель данной лаборатории познакомился с главным врачом, доктором Хавиным. В тот период он очень хорошо отнесся к этой идее. И в течение примерно полугода там была организована клинико-экспериментальная лаборатория. Был подобран достаточно хороший коллектив врачей, которые начали исследовать

не только бензодиазепиновые, но и нейролептические препараты – трифтазин, стелазин, целый ряд оригинальных препаратов (например, Этаперазин). И частично потом эти препараты пошли в практику, но, поскольку они уступали по эффективности другим, долго не продержались на нашем клиническом рынке.

Лаборатория на базе 15-й больницы разрасталась, но руководство и московского здравоохранения, и врачи самой больницы начали говорить, что это все-таки клиническая больница, а не база Института фармакологии. (Кстати В.В.Закусов приезжал туда буквально 2 раза в неделю.) В общем, пришлось лабораторию на той базе закрыть, но во всяком случае она продолжала жить, и сейчас существует лаборатория клинической фармакологии, но работает уже на других базах.

Вы мне задали вопрос о других препаратах... Понимаете, при создании бензодиазепиновых фармакологических препаратов была достаточно большая теоретическая подоплека – действие препарата на разные структуры головного мозга было экспериментально морфологически изучено. Вот такого глубокого изучения других оригинальных препаратов не проводилось.

**П.М.:** Ну не будем о грустном, лучше о чем-то хорошем. Скажите мне, пожалуйста, ведь такой выдающийся результат, который получен в области нашей науки, должен был быть как-то отмечен. Вас наградили?

**Ю.А.:** Действительно, нас наградили – тех людей, которые принимали самое активное участие в создании Феназепам. Нам была присвоена Государственная премия Советского Союза, мы считали, что это большая честь для нашей творческой группы. И гордимся этим. К сожалению, многих из нашей группы уже нет: Г.Я.Авруцкого, академика В.В.Закусова, Ю.И.Вихляева, А.В.Богатского, профессора Л.И.Спивака. Но во всяком случае память об этих ушедших людях – препарат Феназепам®, который с большой эффективностью используется в нашей стране, и не только.

**П.М.:** Я вспоминаю Ваш рассказ о том, что во время землетрясения в Калифорнии, если я не ошибаюсь, Вы летели в Америку с экстренной помощью и везли чуть ли не огромный контейнер с лекарствами, среди которых был Феназепам®. А Ваше появление в самолете было встречено аплодисментами. Можете подробнее об этом рассказать? Случай для теперешней ситуации такой необычный...

**Ю.А.:** В октябре 1989 г. в Америке планировалось проведение довольно крупной психофармакологической конференции, на которой должны были обсуждаться проблемы больных с посттравматическим стрессовым расстройством. Планировалась поездка туда российской делегации. Вообще эти годы были насыщены контактами с нашими американскими коллегами (и они у нас бывали в стране, и наши делегации посещали Соединенные Штаты Америки), но, к сожалению, в последующем все прекратилось. И так, планировалась поездка. И в октябре же 1989 г., накануне (почти совпало в числах), в Сан-Франциско произошло довольно крупное землетрясение, во время которого погибло не так много людей, но были разрушения.

А еще раньше, в 1988 г., у нас произошло известное Спитакское землетрясение. И многие зарубежные специалисты, страны оказывали помощь и при проведении спасательных работ, и потом при восстановлении Ленинакана и Спитака. Нам, московским и томским коллегам в Армении приходилось работать вместе с американскими специалистами, которые приезжали и привозили целый ряд непсихотропных препаратов – в них очень нуждались спасательные бригады. Мы, естественно, познакомились. Когда произошло землетрясение в Калифорнии, мы решили, что тоже должны помогать своими препаратами, в том числе и Феназепамом. Надо было как-то передать их и рассказать пострадавшим, в частности, как эффективен Фена-

зепам® как анксиолитик. Сроки были очень короткие для выезда делегации. Поразительно, но буквально за 2 дня удалось раздобыть достаточно большое количество Феназепам и договориться с таможенными службами о провозе этих ящиков с препаратами в Америку. Передо мной – соответствующие документы, у меня сохранились копии. И вот нам, группе специалистов, летящих на конгресс, было поручено связаться со спасательными службами Америки и передать эти препараты, рассказать о них. Что и было сделано.

**П.М.:** Надо было и с таможенной американской договориться...

**Ю.А.:** Все в течение 2 дней. Мы впервые обратились к заместителю министра здравоохранения (им был В.К.Лепашин, а министром – Е.И.Чазов), который очень поддержал эту идею. И благодаря таким авторитетным покровителям мы передали препараты, привезли и Феназепам® в ампулах и таблетках – он использовался спасательными бригадами. У меня сохранилось письмо от имени губернатора Сан-Франциско Е.И.Чазову – губернатор благодарил за помощь. После конгресса меня пригласили выступить с соответствующими лекциями. Так препарат Феназепам® стал известен и в тот период использовался в Соединенных Штатах.

**П.М.:** Необыкновенная история! Ее мало кто знает, поэтому, думаю, она вызовет большой интерес у наших читателей. Еще один вопрос, может быть, не совсем относящийся к делу, но вызывающий мое любопытство. Помню Вас со значком лауреата Государственной премии. Я был тогда молодым психиатром, мы все боялись Вас о чем-либо спрашивать. Нам сказали, что это секретные разработки и все равно никто ничего не скажет (видимо, потому что там Министерство обороны было заинтересовано). Интересно, а у Вас были какие-то ограничения? Возможно, были работы, носящие секретный характер в плане поездок, контактов в советские времена? Ведь Вы свободно общались и разъезжали...

**Ю.А.:** Я могу Вам сказать (Вы ведь лично обо мне спрашиваете): у меня были определенные, я не хочу сказать ограничения, но трудности с оформлением, связанные с тем, что мне посчастливилось работать практически с первыми космонавтами.

**П.М.:** Как интересно! А там давали Феназепам®? Или это секрет? Или им ненужно было?

**Ю.А.:** Феназепам® – нет. Была аптечка космонавтов, она и сейчас есть. Я до сегодняшнего дня являюсь членом Главной медицинской комиссии по отбору космонавтов – это не секретные вещи. Но в тот период все, что было связано с космосом, не очень было известно за границей. Мне приходилось тогда рекомендовать целый ряд препаратов, в том числе и Феназепам®, потому что формировалась аптечка космонавтов. Прием любого препарата на орбите во время полета – это целая проблема, могли бы мешать побочные эффекты, скажем, миорелаксация. Дело в том, что на Земле у кандидатов, которые должны были лететь, индивидуальная чувствительность проверялась к каждому препарату, не только психотропному. Этим мы немножко занимались в Институте медико-биологических проблем под руководством академика Олега Георгиевича Газенко. Кстати, 12 декабря ему исполнилось бы 100 лет... О.Г.Газенко был уникальный человек, он уделял большое внимание фармакологии. Под его руководством создавалась аптечка космонавтов, она видоизменялась (и видоизменяется сейчас), но тем не менее каждый препарат, который туда входил, персонально для каждого кандидата проходил наземные исследования.

**П.М.:** И завершающий вопрос. Сейчас, на Ваш взгляд, какова роль Феназепам в арсенале современного психиатра, работающего в пограничной психиатрии за стенами

психиатрической больницы? Какое место данный препарат занимает, насколько он актуален и эффективен?

**Ю.А.:** Вы знаете, мне кажется, у нас сейчас немного перебарщивают с тем, что психотропные и сильнодействующие, как говорят, препараты должны выписываться только на специальных рецептах и только врачами-психиатрами. Мне кажется, в нашей большой стране этого не требуется – здесь психиатров не так уж и много, а пациентов достаточно. Поэтому выписывать такие препараты, наверное, могут и наши коллеги. Феназепам® – бензодиазепиновый транквилизатор, не попавший в список сильнодействующих препаратов, который законодательно на сегодняшний день в нашей стране существует. Поэтому Феназепам® на сегодняшний день могут выписывать врачи разных специальностей на обычном рецепте. Не знаю, как будет дальше...

**П.М.:** Это очень актуально в связи с дискуссией, которая разыгралась в последнее время, – могут ли врачи общей

практики лечить, диагностировать депрессии, тревожные состояния?

**Ю.А.:** Это особый разговор.

**П.М.:** Понимаю. Это отдельная тема, вызывающая серьезные контраверсии. Тем не менее, Юрий Анатольевич, я должен Вам сказать, что врачам, не только молодым психиатрам, чрезвычайно интересно и поучительно услышать Ваш рассказ. Он говорит о том, что наша наука и в этой области всегда звучала на достаточно высокой ноте. Мы надеемся, данный пример послужит современным первопроходцам в создании новых эффективных психотропных и пограничных средств для лечения патологии. Огромное спасибо за то время, которое Вы нам уделите. И надеюсь, что Вы еще порадуете нас новыми рассказами, секретами о нашей психиатрии. Спасибо Вам!

**Ю.А.:** Спасибо.

### Наши дни

**П**еред нашей командой стояла непростая, но очень интересная задача, вдохновляющая своей инновационностью и значимостью – разработка новой лекарственной формы ODT (orally disintegrating tablet) для легендарной молекулы с уникальными фармакологическими свойствами. В результате большой семилетней командной работы на базе инновационной технологической платформы нам удалось получить препарат улучшенных свойств – Феназепам®, таблетки диспергируемые в полости рта. Нам приятно отметить, что впервые в России разработан и станет доступен для пациентов лекарственный препарат в диспергируемой форме для быстрой помощи при психоневрологических расстройствах.

*Наталья Голубева, Директор по НИОКР АО «Валента Фарм».*





# Сравнительная эффективность современных антидепрессантов: данные сетевых метаанализов

В.И.Фролова<sup>✉</sup>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
✉hifrol@mail.ru

В статье сравниваются результаты двух метаанализов эффективности современных антидепрессантов. В обоих метааналитических работах получены сходные результаты высокой степени доказательности. В обоих метаанализах одним из наиболее эффективных и хорошо переносимых препаратов оказался агомелатин.

**Ключевые слова:** мета-анализ, антидепрессанты, агомелатин.

**Для цитирования:** Фролова В.И. Сравнительная эффективность современных антидепрессантов: данные сетевых метаанализов. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (6): 9–13.

## The comparative efficacy of contemporary antidepressants: data of network meta-analyses

V.I.Frolova<sup>✉</sup>

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6  
✉hifrol@mail.ru

In this article results of two meta-analyses of contemporary antidepressants' efficacy are compared. Both meta-analyses represent results of high degree of evidence. According to both meta-analyses agomelatin is one of the most effective and well-tolerated modern antidepressant.

**Key words:** meta-analyses, antidepressants, agomelatin.

**For citation:** Frolova V.I. The comparative efficacy of contemporary antidepressants: data of network meta-analyse. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (6): 9–13.

Сетевой метаанализ данных о сравнительной эффективности антидепрессантов делает возможным суммирование и интерпретацию доказательной базы, а также понимание относительных преимуществ того или иного препарата. Актуальность этого определяется тем, что идентификация новых молекулярных мишеней затруднена в основном из-за недостаточности знаний о механизмах развития депрессии и действия антидепрессантов. В рутинной практике врачам нужна доказательность для того, чтобы сделать наилучший выбор для каждого пациента.

В последние годы проводятся сетевые метаанализы, включающие данные о все большем числе современных антидепрессантов.

Один из последних и самых крупных метаанализов опубликован A.Cirigliani и соавт. в 2018 г. [1] и посвящен оценке эффективности терапии 21 антидепрессантом, используемым для купирования большого депрессивного эпизода. Целью этого систематического обзора и сетевого метаанализа являлось сравнение различных антидепрессантов, применяемых для лечения острой униполярной депрессии у взрослых.

Авторы изучали Центральный регистр контролируемых исследований Кохрана, а также базы CINAHL, Embase, LILACS database, MEDLINE, MEDLINE In-Process, PsycINFO, AMED, UK National Research Register PSYINDEX. Выявлялись опубликованные, неопубликованные и продолжающиеся рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) из международных регистров исследований, сайтов по одобрению лекарственных препаратов и основных научных журналов по психиатрии. На сайте ClinicalTrials.gov осуществлялся поиск с использованием термина «большой депрессивный эпизод» в сочетании с названиями всех включенных антидепрессантов. A.Cirigliani и соавт. запрашивали у фармацевтических компаний – производителей препаратов неопубликованную информацию о пре- и постмаркетинговых исследованиях антидепрессантов II поколения, а также контактировали с авторами исследований, чтобы дополнить данные из статей или найти неопубликованные результаты исследований.

Были проанализированы только двойные слепые РКИ, так как такой дизайн исследования повышает методологическую точность путем минимизации систематических ошибок, связанных с ходом исследования и качеством обследования пациентов. Исключались квазирандомизированные, незаконченные исследования, а также те, в которых участвовали более 20% пациентов с биполярным аффективным расстройством, психотической депрессией, резистентной депрессией, больные с серьезными сопутствующими заболеваниями.

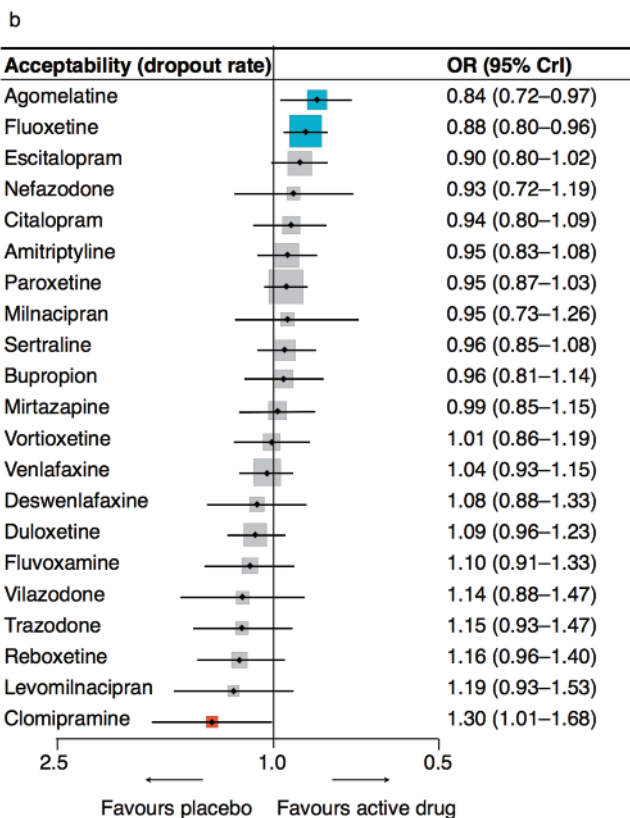
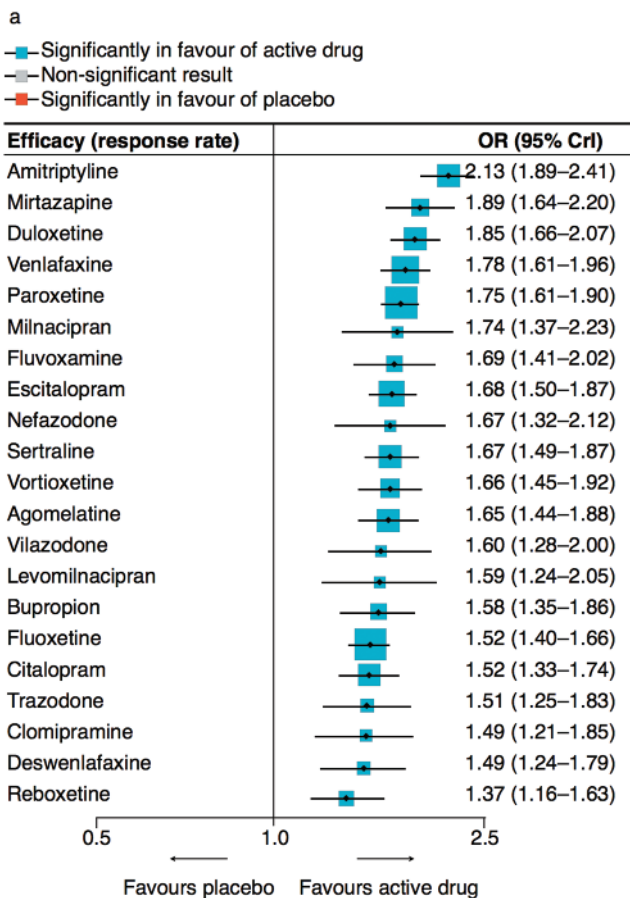
Оценивались работы, сравнивавшие антидепрессанты между собой либо с плацебо в качестве пероральной монотерапии для лечения взрослых обоих полов старше 18 лет с первичным диагнозом «большой депрессивный эпизод» (major depressive disorder) согласно стандартным операционализированным диагностическим критериям (критерии Feighner, исследовательские диагностические критерии Research Diagnostic Criteria, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-V, Международная классификация болезней 10-го пересмотра).

Изучались все антидепрессанты II поколения, одобренные регуляторными органами в США, Европе и Японии: агомелатин, бупропион, циталопрам, дезвенлафаксин, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, левомилнаципран, милнаципран, мirtазапин, пароксетин, ребоксетин, сертралин, венлафаксин, вилазодон и вортиоксетин, а также тразодон, нефазодон и два трициклических антидепрессанта, включенных в Лист необходимых препаратов Всемирной организации здравоохранения, – амитриптилин и кломипрамин. Все препараты использовались в диапазоне рекомендованных терапевтических дозировок.

Основной конечной точкой считались эффективность (доля ответивших на терапию, определяемая общим числом пациентов, у которых было выявлено более чем 50% снижение балла по стандартизованным шкалам для оценки депрессии) и переносимость (прекращение лечения, измеряющееся числом пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании по любым причинам).

Вторичными конечными точками считались общий балл по шкалам в конце исследования, доля ремиттеров и

Диаграмма сетевого метаанализа эффективности (a) и переносимости (b) во всех исследованиях.



Примечание. Антидепрессанты сравнивались с плацебо, которое являлось компаратором; OR – отношение рисков, CrI – доверительный интервал.

пропорция пациентов, преждевременно выбывших из исследования из-за побочных эффектов. Когда депрессивные симптомы измерялись более чем одной стандартизованной шкалой, использовалась определенная заранее иерархия, основанная на психометрических свойствах шкалы и частоте ее применения во включенных исследованиях. При отсутствии информации доля ответивших на лечение высчитывалась в соответствии с валидизированным условным (imputation) методом. Результаты регистрировались насколько возможно близко к 8 нед. Если информация о результатах к 8-й неделе терапии была недоступна, использовались данные, ранжированные от 4 до 12 нед.

При поиске было выявлено 28 552 цитирования. Включены данные 421 исследования из баз данных, 86 неопубликованных из регистров исследований и веб-сайтов фармацевтических компаний и 15 полученных при личном общении с авторами.

В соответствии с ограничениями GRADE качество многих исследований было оценено как низкое или очень низкое для amitriptyline, bupropion и venlafaxine, в то время как оно оценивалось как среднее для agomelatine, escitalopram и mirtazapine. Во многих исследованиях отсутствовала информация о рандомизации и способе распределения препарата, что ограничивало интерпретацию результатов.

В итоге всего в анализ было включено 522 двойных слепых параллельных РКИ (116 477 пациентов), проведенных в период между 1979 и 2016 гг. В целом 9% исследований были признаны имеющими высокий риск систематических ошибок, 73% – средний риск ошибок, 18% – низкий риск ошибок.

Средний размер выборки в исследовании составлял 224 человека (SD 186). Всего 86 052 пациента были случайным образом распределены для получения активного препарата и 29 425 – плацебо. Средний возраст пациентов составлял 44 года (SD 9) и для мужчин, и для женщин. Средняя длительность лечения – 8 нед (IQR 6–8). В 47% работ больные были случайным образом разделены на 3 или более групп, 58% исследований были плацебо-контролируемыми, 83% – мультицентровыми, 77% включали только амбулаторных больных; 48% – пациентов из Северной Америки, 7% – из Азии и 27% – из Европы.

Большинство участников отвечали критериям среднего и тяжелого депрессивного эпизода: средний балл по шкале Гамильтона на baseline составлял 25,7 (SD 3,97) в 89% исследований. Доля ответа на терапию была оценена в 17,7% исследований.

Средства экстренной терапии (бензодиазепины или другие седативные гипнотики) разрешены в 36% исследований.

На рисунке представлены итоги сетевого метаанализа основных результатов исследований. С точки зрения эффективности все антидепрессанты были более эффективны, чем плацебо. Что касается переносимости, только пациенты, принимавшие агомелатин и флуоксетин, реже, чем в группе плацебо, досрочно прекращали участие в исследовании.

Что касается досрочного прекращения участия в исследовании из-за нежелательных явлений (НЯ), у всех активных препаратов доля выбывших оказалась больше, чем у плацебо.

Авторы отдельно проводили сравнения между препаратами, чтобы определить разницу между ними. В таблице представлены эти данные для первичных (основных) конечных точек. Агомелатин, amitriptyline, escitalopram, mirtazapine, paroxetine, venlafaxine и vortioxetine оказались более эффективными, чем остальные препараты, в то время как флуоксетин, fluvoxamine, reboxetine и trazodone – наименее эффективными. Что касается переноси-

мости, агомелатин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин и вортиоксетин переносились лучше, чем другие препараты, в то время как амитриптилин, кломипрамин, дулоксетин, флувоксамин, ребоксетин, тразодон и венлафаксин оказались ассоциированными с наивысшим риском досрочного прерывания участия в исследовании.

Интересно, что в сравнительных исследованиях, в которых участвовал новый или экспериментальный препарат, он оказывался более эффективным, чем когда этот же препарат уже использовался некоторое время либо являлся контрольным. При учете такого «эффекта новизны» уменьшалась разница между антидепрессантами.

Точность оценки относительных эффектов лечения для эффективности и переносимости различались; они были умеренными для большинства сравнений с участием агомелатина, эсциталопрама, циталопрама и миртазапина и низкими или очень низкими для большинства сравнительных исследований с участием вортиоксетина, нефазодона, кломипрамина, бупропиона, амитриптилина.

Таким образом, A.Cirigliani и соавт. обнаружили, что некоторые антидепрессанты, такие как эсциталопрам, миртазапин, пароксетин, агомелатин, демонстрируют более значимый ответ на терапию и более низкий уровень досрочного прекращения участия в исследовании, чем остальные антидепрессанты. И, наоборот, ребоксетин, тразодон и флувоксамин показали меньшую эффективность и худшую переносимость по сравнению с другими антидепрессантами, что делает их менее предпочтительными препаратами.

Установленная разница между препаратами была меньше в плацебо-контролируемых исследованиях, чем в прямых сравнениях. Этому есть несколько объяснений, так как много факторов связано с более высоким ответом на плацебо, например рандомизационные соотношения, ожидание получения активного препарата, частота визитов в исследование. Согласно полученным данным ответ на терапию одним и тем же антидепрессантом в среднем меньше, а уровень досрочного прекращения относительно больше в плацебо-контролируемых исследованиях, чем в прямых сравнениях. Более того, для одного и того же препарата и одной и той же возможности получения плацебо более высокая доля досрочно прекративших участие в исследовании по любым причинам связана с возможным более низким ответом на терапию. Помимо этого, пациенты, случайным образом распределенные в группу активного препарата в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, способны заканчивать участие в исследовании раньше, чем в прямых сравнительных анализах, потому что они могут ожидать, что попали в группу плацебо. Другим возможным объяснением могут быть ошибки в проведении, анализе и репортировании результатов прямых сравнительных исследований в коммерческих целях. В результате истинная эффективность активного препарата может быть недооценена.

Оценки эффекта терапии в исследовании A.Cirigliani и соавт. согласуются с предыдущими обзорами на эту же тему, но они значительно более точные, так как большой объем данных обеспечивает статистическую значимость.

Например, A.Khoо и соавт. (2015 г.) [2] провели сетевой метаанализ эффективности монотерапии 10 широко используемыми для купирования большого депрессивного расстройства (БДР) антидепрессантами: агомелатин, дулоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, миртазапин, пароксетин, сертралин, тразодон, венлафаксин. Осуществлялся систематический поиск в PubMed, Embase, the Cochrane Library прямых сравнительных РКИ длительностью как минимум 6 нед. В исследованиях участвовали пациенты старше 18 лет с БДР умеренной или тяжелой

## Полнота счастья и в этом поцелуе



Реклама

Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых



# Вальдоксан®

Агомелатин

## Быстрое возвращение к активной жизни

Регистрационный номер: ЛСР-000540/08. Состав\*: Вальдоксан 25 мг: одна таблетка содержит агомелатина 25 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. Показание к применению\*: Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых. Способ применения и дозы\*: Внутрь. Рекомензуемая суточная доза – 25 мг однократно вечером. При отсутствии клинической динамики после двунедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг однократно вечером. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов. Терапия не может быть начата у пациентов с уровнем трансаминаз более чем в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы (см. «Противопоказания» и «Способы указания»). На протяжении лечения функция печени должна контролироваться периодически, приблизительно через 3 недели, приблизительно через 6 недель (окончание купированного периода терапии), приблизительно через 12 недель и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией (см. «Способы указания»). Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, прием препарата следует прекратить (см. «Противопоказания» и «Способы указания»). При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата. Терапия должна проводиться, по крайней мере, в течение 6 месяцев. Противопоказания\*: Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата. Печеночная недостаточность (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (см. «Способы применения и дозы» и «Способы указания»). Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таким как флувоксамин, ципрофлоксацин) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»), детский возраст до 18 лет. «Способы указания»: Сообщалось о случаях поражения печени (включая печеночную недостаточность, повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы, гепатит и желтуху) у пациентов, принимавших Вальдоксан®. Сообщалось только о нескольких случаях с летальным исходом или трансплантацией печени у пациентов с ранее имеющимися факторами риска поражения печени. Контроль функции печени: До начала терапии. Лечение препаратом Вальдоксан® должно быть назначено только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску у пациентов с факторами риска развития нарушенной функции печени, таким как ожирение/избыточная масса тела/неалкогольный жировой гепатоз, диабет, употребление алкоголя в значительных количествах и прием препаратов, способных вызвать нарушение функции печени. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан® пациентам с исходно повышенной активностью трансаминаз (выше верхней границы нормы, но не более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы). Периодичность проведения функциональных печеночных проб: Функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов (см. «Способы применения и дозы»). При повышенной активности трансаминаз в сыворотке крови, следует провести повторное исследование в течение 48 часов. В процессе лечения. Лечение препаратом Вальдоксан® следует немедленно прекратить в случае появления симптомов и признаков возможного нарушения функции печени (таких как темная моча, обесцвеченный стул, желтизна кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость), повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза, по сравнению с верхней границей нормы. После отмены терапии препаратом Вальдоксан® следует регулярно проводить функциональные печеночные пробы до нормализации уровня трансаминаз. Пациенты пожилого возраста: при назначении препарата пациентам пожилого возраста следует соблюдать осторожность. Пациенты с почечной недостаточностью: следует соблюдать осторожность. Биполярные расстройства/мания/гипомания: Следует соблюдать осторожность. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата. Суицидальное поведение: В период лечения пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением. Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2: Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия\*: Противопоказано: одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2. Не рекомендовано: алкоголь. Беременность\*: назначение не рекомендовано. Период кормления грудью\*: если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить. Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций\*: Следует помнить о том, что головокружение и сонливость – частые побочные эффекты агомелатина. Побочное действие\*: Часто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень, тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота, повышение активности АЛТ и/или АСТ, потливость, боль в спине, утомляемость, тревога. Нечасто: парестезия, синдром «обеспокойных ног», шум в ушах, экзема, кожный зуд, крапивница, нечеткое зрение, ажитация и связанные с ним симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, ночные кошмары, необычные сновидения. Редко: гепатит, повышение активности у-глутамилтрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночная недостаточность, желтуха, эритематозная сыпь, отек лица и отек Квинке, мания/гипомания, галлюцинации, увеличение массы тела, снижение массы тела. Неуточненной частоты: суицидальные мысли или суицидальное поведение. Передозировка\*: Свойства\*: Агомелатин – агонист мелатонинергических рецепторов 1MT1 и 1MT2 и антагонист серотониновых 5-HT2C-рецепторов. Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на модели с десинхронизацией циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, в способности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию вневклеточного серотонина. Форма выпуска\*: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Полный текст инструкции по медицинскому применению см. в упаковке.

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Мартинотти Г. и соавторы. Журнал «Клиническая психофармакология», 2012.

АО «Сервье», 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.servier.ru



ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ / RESEARCHER – TO THE PRACTICE

Результаты прямых сравнительных исследований эффективности и переносимости 21 антидепрессанта																	
Efficacy (response rate)		Comparison		Acceptability (dropout rate)													
<b>Agom</b>	<b>0.72*</b> (0.55–0.92)	0.80* (0.54–1.15)	0.89* (0.66–1.19)	<b>0.57*</b> (0.42–0.77)	<b>0.62†</b> (0.47–0.82)	0.97* (0.74–1.27)	0.85† (0.68–1.05)	<b>0.69†</b> (0.51–0.97)	0.79* (0.58–1.09)	0.81* (0.61–1.05)	0.70* (0.44–1.14)	0.81* (0.65–1.00)	<b>0.53*</b> (0.36–0.80)	0.86* (0.66–1.13)	<b>0.69*</b> (0.48–0.98)	<b>0.74†</b> (0.58–0.92)	1.24† (0.71–2.19)
0.96* (0.76–1.24)	<b>Amit</b>	1.10‡ (0.78–1.58)	1.23* (0.94–1.64)	0.79† (0.60–1.05)	0.87† (0.66–1.15)	<b>1.35*</b> (1.05–1.74)	1.18† (0.99–1.42)	0.97† (0.74–1.24)	1.10† (0.84–1.45)	1.12* (0.89–1.42)	0.98‡ (0.62–1.55)	1.12† (0.95–1.34)	0.74† (0.51–1.10)	1.20* (0.97–1.47)	0.96‡ (0.70–1.31)	1.02† (0.83–1.26)	<b>1.72†</b> (1.00–3.05)
0.87† (0.59–1.30)	0.91† (0.62–1.31)	<b>Bupr</b>	1.11† (0.76–1.67)	0.71† (0.49–1.07)	0.78† (0.53–1.18)	1.23* (0.84–1.80)	1.07‡ (0.76–1.50)	0.87† (0.59–1.30)	1.00‡ (0.66–1.49)	1.01† (0.70–1.47)	0.89‡ (0.51–1.56)	1.02‡ (0.73–1.43)	0.67† (0.42–1.08)	1.08‡ (0.75–1.56)	0.87‡ (0.57–1.30)	0.92‡ (0.66–1.30)	1.55‡ (0.85–2.94)
1.13* (0.88–1.47)	1.18* (0.93–1.49)	1.30† (0.88–1.93)	<b>Cita</b>	0.64† (0.47–0.87)	0.70* (0.51–0.95)	1.09* (0.85–1.42)	0.96* (0.76–1.21)	0.78* (0.57–1.06)	0.89* (0.64–1.23)	0.91† (0.68–1.21)	0.79† (0.49–1.32)	0.91* (0.71–1.17)	<b>0.60†</b> (0.41–0.87)	0.97‡ (0.74–1.25)	0.77* (0.53–1.13)	0.83† (0.64–1.07)	1.40† (0.78–2.48)
1.20* (0.91–1.59)	1.24† (0.98–1.58)	1.37† (0.93–2.04)	1.06* (0.82–1.38)	<b>Clom</b>	1.10† (0.80–1.51)	<b>1.71*</b> (1.27–2.29)	<b>1.49†</b> (1.16–1.90)	1.22† (0.88–1.67)	<b>1.40†</b> (1.00–1.92)	<b>1.41*</b> (1.05–1.91)	1.24† (0.76–2.00)	<b>1.42†</b> (1.12–1.79)	0.94‡ (0.62–1.41)	<b>1.51†</b> (1.15–1.96)	1.21† (0.83–1.73)	1.29† (0.99–1.67)	<b>2.20†</b> (1.22–3.90)
1.06* (0.82–1.37)	1.10† (0.84–1.42)	1.21† (0.81–1.81)	0.93* (0.71–1.22)	0.88† (0.66–1.18)	<b>Dulo</b>	<b>1.56*</b> (1.19–2.01)	<b>1.37*</b> (1.06–1.73)	1.12* (0.80–1.53)	1.28† (0.91–1.75)	1.30* (0.96–1.72)	1.13‡ (0.69–1.83)	<b>1.30*</b> (1.02–1.63)	0.86‡ (0.57–1.29)	<b>1.38†</b> (1.04–1.80)	1.10† (0.76–1.59)	1.18† (0.92–1.49)	<b>1.99†</b> (1.13–3.52)
0.90* (0.71–1.14)	0.93* (0.74–1.17)	1.03† (0.70–1.51)	<b>0.79*</b> (0.65–0.97)	<b>0.75*</b> (0.58–0.97)	0.85* (0.67–1.08)	<b>Esci</b>	0.87* (0.70–1.09)	0.71* (0.53–0.96)	0.81* (0.60–1.11)	0.83* (0.63–1.08)	0.72† (0.45–1.18)	0.83* (0.67–1.03)	<b>0.55*</b> (0.37–0.81)	0.88* (0.69–1.12)	0.70* (0.49–1.00)	0.75* (0.60–0.94)	1.27† (0.73–2.25)
1.20* (0.99–1.48)	<b>1.25*</b> (1.06–1.48)	1.38† (0.97–1.97)	1.06* (0.87–1.29)	1.00† (0.81–1.24)	1.14* (0.91–1.44)	<b>1.34*</b> (1.11–1.61)	<b>Fluo</b>	0.82* (0.64–1.04)	0.94* (0.72–1.20)	0.95* (0.77–1.16)	0.83† (0.54–1.30)	0.95* (0.83–1.09)	<b>0.63†</b> (0.44–0.90)	1.01† (0.84–1.21)	0.81* (0.60–1.09)	0.87† (0.74–1.01)	1.46† (0.85–2.53)
1.20* (0.91–1.61)	1.25† (0.99–1.59)	1.38† (0.93–2.07)	1.06* (0.82–1.39)	1.01† (0.76–1.32)	1.14† (0.85–1.54)	<b>1.34*</b> (1.03–1.75)	1.00† (0.80–1.25)	<b>Fluv</b>	1.14† (0.84–1.56)	1.16* (0.89–1.52)	1.01† (0.62–1.71)	1.16* (0.90–1.49)	0.77† (0.51–1.17)	1.23* (0.94–1.63)	0.99† (0.69–1.42)	1.06* (0.80–1.38)	<b>1.78†</b> (1.00–3.24)
1.07* (0.80–1.44)	1.11† (0.86–1.43)	1.23† (0.81–1.85)	0.94† (0.71–1.26)	0.89† (0.67–1.19)	1.01† (0.74–1.38)	1.19* (0.90–1.58)	0.89† (0.70–1.13)	0.89† (0.67–1.17)	<b>Miln</b>	1.02† (0.75–1.37)	0.88† (0.54–1.44)	1.02† (0.80–1.31)	0.67† (0.45–1.03)	1.08† (0.82–1.44)	0.86* (0.60–1.25)	0.93* (0.71–1.22)	1.56† (0.89–2.84)
0.93* (0.72–1.21)	0.97* (0.77–1.21)	1.07† (0.73–1.57)	0.82* (0.62–1.05)	0.78* (0.60–1.01)	0.88* (0.67–1.16)	1.04* (0.82–1.32)	<b>0.78*</b> (0.64–0.94)	<b>0.78*</b> (0.60–0.99)	0.87* (0.66–1.15)	<b>Mirt</b>	0.87† (0.55–1.41)	1.00* (0.82–1.23)	<b>0.66*</b> (0.45–0.99)	1.06* (0.84–1.35)	0.85* (0.62–1.18)	0.91* (0.73–1.13)	1.53† (0.89–2.72)
1.15† (0.76–1.76)	1.19† (0.80–1.78)	1.32† (0.80–2.20)	1.01† (0.67–1.54)	0.96† (0.63–1.45)	1.09† (0.71–1.68)	1.28* (0.86–1.94)	0.96† (0.66–1.40)	0.95† (0.63–1.46)	1.07† (0.70–1.67)	1.23* (0.82–1.86)	<b>Nefa</b>	1.15† (0.74–1.78)	0.75† (0.43–1.32)	1.23† (0.77–1.90)	0.98† (0.57–1.64)	1.04† (0.66–1.65)	1.76† (0.90–3.56)
1.01* (0.82–1.24)	1.05† (0.89–1.23)	1.16† (0.81–1.64)	0.89† (0.72–1.09)	0.84† (0.68–1.03)	0.95† (0.76–1.19)	1.12* (0.93–1.35)	<b>0.84*</b> (0.73–0.95)	0.84* (0.67–1.04)	0.94† (0.75–1.18)	1.08* (0.89–1.30)	0.88† (0.60–1.27)	<b>Paro</b>	<b>0.66†</b> (0.46–0.94)	1.06* (0.88–1.28)	0.85† (0.63–1.15)	0.91* (0.77–1.07)	1.53† (0.90–2.66)
<b>1.44*</b> (1.02–2.04)	<b>1.50*</b> (1.07–2.07)	<b>1.65†</b> (1.05–2.60)	1.27† (0.92–1.75)	1.20† (0.84–1.70)	1.36† (0.95–1.95)	<b>1.60*</b> (1.14–2.23)	1.20† (0.88–1.62)	1.20† (0.83–1.71)	1.35† (0.92–1.95)	<b>1.54*</b> (1.09–2.17)	1.25† (0.77–2.01)	<b>1.43†</b> (1.05–1.94)	<b>Rebo</b>	<b>1.61†</b> (1.09–2.34)	1.29† (0.81–2.01)	1.38† (0.94–1.99)	<b>2.32†</b> (1.24–4.41)
1.07* (0.85–1.37)	1.11† (0.92–1.35)	1.23† (0.85–1.79)	0.95† (0.76–1.18)	0.90† (0.71–1.13)	1.02† (0.79–1.32)	1.20† (0.97–1.48)	0.89† (0.76–1.05)	0.89† (0.70–1.13)	1.00† (0.77–1.30)	1.15* (0.93–1.43)	0.93† (0.63–1.37)	1.07* (0.90–1.26)	0.75† (0.54–1.04)	<b>Sert</b>	0.80* (0.58–1.11)	0.86* (0.70–1.05)	1.45† (0.84–2.54)
1.36* (0.99–1.87)	<b>1.41†</b> (1.06–1.86)	<b>1.56†</b> (1.04–2.31)	1.20* (0.83–1.63)	1.13† (0.83–1.54)	1.28† (0.92–1.79)	<b>1.51*</b> (1.12–2.04)	1.13† (0.87–1.46)	1.13† (0.82–1.55)	1.27* (0.91–1.76)	<b>1.45*</b> (1.09–1.94)	1.18† (0.75–1.84)	<b>1.35*</b> (1.04–1.75)	0.94† (0.64–1.39)	1.26† (0.95–1.67)	<b>Traz</b>	1.07† (0.77–1.47)	1.80† (0.98–3.38)
1.01* (0.82–1.26)	1.05† (0.87–1.27)	1.16† (0.82–1.65)	0.90† (0.72–1.10)	0.85† (0.67–1.06)	0.96† (0.77–1.21)	1.13* (0.93–1.37)	<b>0.84†</b> (0.73–0.97)	0.84* (0.66–1.07)	0.95* (0.73–1.23)	1.09* (0.89–1.33)	0.88† (0.59–1.30)	1.01† (0.86–1.17)	<b>0.70*</b> (0.51–0.97)	0.94* (0.78–1.13)	0.75* (0.57–0.98)	<b>Venl</b>	1.69† (1.01–2.86)
0.73† (0.42–1.26)	0.76† (0.44–1.29)	0.83† (0.45–1.54)	0.64† (0.37–1.11)	0.61† (0.35–1.05)	0.69† (0.40–1.20)	0.81† (0.47–1.39)	0.60† (0.36–1.02)	0.60† (0.34–1.05)	0.68† (0.39–1.20)	0.78† (0.45–1.34)	0.63† (0.33–1.19)	0.72† (0.43–1.22)	<b>0.51†</b> (0.28–0.92)	0.68† (0.39–1.16)	<b>0.54†</b> (0.30–0.95)	0.72† (0.43–1.19)	<b>Vort</b>

Примечание. Результаты представлены в виде соотношений рисков (95% ДИ). Для эффективности: соотношение рисков больше 1 – в пользу препарата, первого в алфавитном порядке. Для переносимости: соотношение рисков менее 1 – в пользу препарата, первого в алфавитном порядке. Значимые результаты выделены шрифтом. Agom – агомелатин, Amit – амитриптилин, Bupr – бупропион, Cita – циталопрам, Clom – кломипрамин, Dulo – дулоксетин, Esci – эсциталопрам, Fluo – флуоксетин, Fluv – флувоксамин, Miln – милнаципран, Mirt – миртазапин, Nefa – нефазодон, Paro – пароксетин, Rebo – ребоксетин, Sert – сертралин, Traz – тразодон, Venl – венлафаксин, Vort – вортиоксетин; \*умеренное качество доказательств; †низкое качество доказательств; ‡очень низкое качество доказательств.

степени тяжести по критериям DSM (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR). В качестве критериев эффективности среди прочих оценивалась доля больных, ответивших на терапию и достигших ремиссии (по шкалам HDRS или MADRS). Ответ на терапию определялся как снижение общего балла по шкале HDRS или MADRS на 50% и более от исходного. Достижение ремиссии оценивалось как 7 баллов и ниже по шкале HDRS (версия, состоящая из 17 пунктов), или 8 баллов и ниже (более длинная версия шкалы HDRS), или 12 и менее баллов по шкале MADRS. Переноси-

мость изучалась по показателю доли досрочно прекративших участие в исследовании из-за НЯ.

В конечном итоге для анализа были выбраны 76 исследований, проведенных с 1989 по 2014 г. Общее число пациентов – 16 389. Средний возраст больных составил от 36 до 75 лет; 67% женщины. В большинство исследований включали пациентов с умеренным и тяжелым БДР.

В 63 исследованиях были представлены данные о доле ответивших на терапию. Агомелатин, эсциталопрам, миртазапин и венлафаксин оказались значительно более эффектив-

ными, чем флуоксетин, в достижении 50% редукции общего балла по шкалам HDRS и MADRS по сравнению с исходным. В сравнении с флуоксетином у мirtазапина и агомелатина был самый большой эффект лечения на долю ответивших на терапию (отношение шансов – ОШ 1,56; 95% доверительный интервал – ДИ 1,24–1,97 и ОШ 1,46; 95% ДИ 1,18–1,81); далее в порядке убывания эффекта оказались венлафаксин, эсциталопрам, пароксетин, сертралин.

В 50 исследованиях доля достигших ремиссии указывалась как конечная точка. Доли достигших ремиссии для агомелатина и венлафаксина значительно превышали таковые для флуоксетина и сертралина. У агомелатина в сравнении с флуоксетином оказался максимальный эффект лечения на долю достигших ремиссии; затем в порядке убывания величины эффекта лечения были венлафаксин, мirtазапин, эсциталопрам. Результаты двух последних препаратов оказались незначимыми.

Что касается переносимости, агомелатин обладал статистически значимо меньшим риском досрочного прекращения участия в исследовании из-за НЯ в сравнении со всеми остальными препаратами, кроме сертралина. В последнем случае отличие не было статистически значимым (ОШ 1,58; 95% ДИ 0,96–2,59). На фоне терапии эсциталопрамом и сертралином риск досрочного прекращения участия в исследовании был значительно ниже, чем у пароксетина и венлафаксина. Несмотря на то, что терапия эсциталопрамом и сертралином также переносилась лучше, чем флуоксетином, разница не достигала статистически значимых величин. В сравнении с флуоксетином леченные дулоксетином сопровождалось максимальным риском досрочного прекращения участия из-за НЯ (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,52–3,28); на втором месте оказался венлафаксин (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,10–1,81). Дулоксетин обладал худшей переносимостью, чем остальные препараты, особенно эсциталопрам, мirtазапин, пароксетин, сертралин и венлафаксин (статистически значимая разница).

С целью оценки влияния характеристик больных на результаты терапии отдельно были проанализированы пожилые пациенты, а также с тяжелым БДР (определяемым как 25 и более баллов по шкале HDRS или 30 и более баллов по шкале MADRS на исходном визите). Не было выявлено значимой разницы в предполагаемой эффективности терапии по сравнению с основным анализом. Схожим образом анализ чувствительности характеристик исследования (например, риск систематической ошибки) также не привел к значимым изменениям результата.

Очевидно, что в обоих метааналитических работах получены сходные результаты высокой степени доказательности. В то же время следует обратить внимание на некоторые ограничения работ, обуславливающие дальнейшие исследования. Например, A.Cipriani и соавт. не оценивали потенциально важные клинические и демографические показатели, которые могут повлиять на ответ на терапию с учетом индивидуального уровня каждого пациента (возраст, пол, тяжесть симптомов, длительность болезни); не включали больных с психозом и резистентными депрессиями, что может ограничивать применение препаратов у данных категорий лиц; не изучали комбинацию с нефармакологическими методами лечения.

Также необходимо отметить – некоторые НЯ антидепрессантов возникают через продолжительный период

лечения, это означает, что положительные результаты необходимо учитывать с большой осторожностью, а исследования, включенные в оба метаанализа, были краткосрочными.

Кроме того, оба исследования включали данные о различиях впервые назначаемых антидепрессантов и не содержали указания о препаратах второго выбора в случае неэффективности предшествовавшей терапии. Для этого необходимо проведение хорошо спланированных дополнительных исследований.

Таким образом, несмотря на перечисленные ограничения, данные приведенных сетевых метаанализов представляют собой наиболее полную доказательную базу для выбора первого препарата для лечения большого депрессивного эпизода у взрослых.

В обоих метаанализах агомелатин оказался одним из наиболее эффективных и хорошо переносимых препаратов. Такие данные согласуются с многочисленными результатами применения препарата в реальной клинической практике [3–6].

### Литература/References

1. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391 (10128): 1357–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
2. Kboo AL, Zhou HJ, Teng M et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Generation Antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29 (8): 695–712. DOI: 10.1007/s40263-015-0267-6. DOI: 10.1007/s40263-015-0267-6
3. Medvedev V.E., Retyunskii K.Yu., Ovchinnikov A.A. et al. Differences in Assessment of the Severity of Depression by Doctors and Patients during Combined Therapy with Agomelatine (the EMOTION multicenter trial). *Neurosci Behavioral Physiol* 2018; 48 (3): 367–76. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0572-x>
4. Медведев В.Э., Ретюнский К.Ю., Овчинников А.А. и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 11: 26–34. DOI: 10.17116/jneuro201611611126-34 / Medvedev V.E., Retyunskii K.Yu., Ovchinnikov A.A. i dr. Razlichiya v ocenke tyazhesti depressii vrachami i pacientami v processe kombinirovannoj terapii agomelatynom (multicentrovoe issledovanie "EMOCIYA"). *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 11: 26–34. DOI: 10.17116/jneuro201611611126-34 [in Russian]
5. Медведев В.Э. Монотерапия дисфорической депрессии Вальдоксаном. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016; 18 (1): 20–3. / Medvedev V.E. Dysphoric Depression Monotherapy with Valdoxan. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016; 18 (1): 20–3. [in Russian]
6. Медведев В.Э., Тер-Исраелян А.Ю., Фролова В.И. и др. Опыт применения вальдоксана при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2018; 2: 77–80. DOI: 10.17116/jneuro20181182177-80 / Medvedev V.E., Ter-Israelyan A.Yu., Frolova V.I. i dr. Opyt primeneniya valdoksana pri depressiyah, protekayushib s kognitivnymi narusheniyami. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018; 2: 77–80. DOI: 10.17116/jneuro20181182177-80 [in Russian]

### Сведения об авторе

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

## Сенсибилизирующая (аверсивная) терапия в наркологии: есть ли перспективы?

А.Г.Софронов<sup>1,2</sup>, А.Ю.Егоров<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

<sup>2</sup>СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №3 им. И.И.Скворцова-Степанова». 197341, Россия, Санкт-Петербург, Фермское ш., д. 36А;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова» РАН. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

✉draegorov@mail.ru

В обзоре рассматривается современное состояние аверсивной терапии в наркологии. Анализируются эффективные дозы дисульфирама и цианамида при терапии алкоголизма, возможные побочные эффекты. Приводятся результаты сравнительных исследований эффективности и безопасности дисульфирама и цианамида в терапии алкоголизма, в том числе у подростков и женщин. Отдельно анализируются новые возможности применения аверсивных препаратов. Рассматриваются возможности использования цианамида для поддержания контролируемого потребления алкоголя в рамках современной концепции «снижения вреда» (harm reduction). Показаны перспективы применения аверсивных средств в сочетании с налтрексоном при алкоголизме и коморбидной патологии. Анализируется опыт использования дисульфирама при лечении кокаиновой зависимости, в том числе и у коморбидных пациентов. Делается вывод, что, хотя аверсивная терапия и остается одним из старейших фармакологических методов лечения алкоголизма, ее потенциал видится далеко не исчерпанным.

**Ключевые слова:** аверсивная терапия, алкоголизм, дисульфирам, цианамид, коморбидная патология, кокаиновая зависимость.

**Для цитирования:** Софронов А.Г., Егоров А.Ю. Сенсибилизирующая (аверсивная) терапия в наркологии: есть ли перспективы? Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (6): 14–22.

### Sensibilizing (aversive) therapy in addiction medicine: is there perspective?

A.G.Sofronov<sup>1,2</sup>, A.Yu.Egorov<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

<sup>2</sup>I.I.Skvortsov-Stepanov City Psychiatric Hospital. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Fermskoe sh., d. 36A;

<sup>3</sup>I.M.Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences. 194223, Russian Federation, Saint Petersburg, pr. Toreza, d. 44;

<sup>4</sup>Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., d. 7/9

✉draegorov@mail.ru

The review considers the current state of aversive therapy in addiction patients. Effective doses of disulfiram and cyanamide are analyzed in the treatment of alcoholism as well as possible side effects. The results of comparative studies of the effectiveness and safety of disulfiram and cyanamide in the treatment of alcoholism, including in adolescents and women, are presented. Separately, new possibilities of using aversive drugs are analyzed. The possibility of using cyanamide to maintain controlled consumption of alcohol within the framework of the modern concept of "harm reduction" is considered. The perspective of using aversive drugs in combination with naltrexone in alcoholism and comorbid pathology are shown. The experience of using disulfiram in the treatment of cocaine dependence, including in comorbid patients, is analyzed. It is concluded that, although aversive therapy remains one of the oldest pharmacological methods of treatment of alcoholism, its potential is seen far from exhausted.

**Key words:** aversive therapy, alcoholism, disulfiram, cyanamide, comorbid pathology, cocaine dependence.

**For citation:** Sofronov A.G., Egorov A.Yu. Sensibilizing (aversive) therapy in addiction medicine: is there perspective? Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (6): 14–22.

Сенсибилизирующая (аверсивная) терапия алкоголизма была внедрена в медицинскую практику в середине XX в. Аверсивная терапия в какой-то момент утратила свои позиции в странах Запада, во-первых, из-за отрицательных последствий действия основного сенсибилизирующего препарата дисульфирама (нарушение обмена тиамина, протеинов, негативное влияние на иммунитет, токсические гепатиты, тромбофлебит, интоксикационные психозы и др.) и, во-вторых, из-за появления современных противоалкогольных средств другого механизма действия (налтрексон, налмефен, акампросат и др.). Вместе с тем, по данным J.Burst [31], только в США от 150 до 200 тыс. человек ежегодно принимают препараты, содержащие дисульфирам.

Аверсивная терапия традиционно остается одним из основных методов лечения алкоголизма в России и входит в Стандарты оказания наркологической помощи, регламентированные Приказом Минздрава России от 04.09.2012 №134н. Известно, что эффективность аверсивной терапии существенно повышается у мотивированных больных, а также при проведении психотерапевтического вмешательства [42].

Суть аверсивной терапии основана на применении средств, резко повышающих чувствительность организма к спиртным напиткам. Для повышения чувствительности организма чаще всего используются препараты группы дисульфирама (Тетурам, Эспераль, Радотер), действие которых сводится к блокированию фермента ацетальдегид-

# Капли трезвости помогают выбраться!



## **МИДЗО обладает рядом преимуществ:**

- Капли Без Вкуса, Без Цвета, Без Запаха
- Быстрая реакция на алкоголь (в течение 15 минут)
- Совместимость с психоактивными препаратами
- Безопасность при длительном применении

[www.meedzo.ru](http://www.meedzo.ru)

[www.lasalaboratorios.ru](http://www.lasalaboratorios.ru)



дегидрогеназы, который превращает уксусный альдегид (биологически активный продукт метаболизма этанола) в неактивный уксусный эфир. В результате в организме накапливается уксусный альдегид, который вызывает целый ряд крайне неприятных симптомов и делает невозможным дальнейшее употребление спиртного – так называемая дисульфирам-алкогольная реакция (или ацетальдегидный синдром). Реакция развивается спустя 5–10 мин после употребления спиртного и проявляется подъемом артериального давления, тахикардией, тошнотой и рвотой, гиперемией кожных покровов и чувством жара, болями в области сердца, пульсирующей головной болью, шумом в ушах, головокружением, нечеткостью зрения, тревогой и страхом смерти. При тяжелом течении дисульфирам-алкогольной реакции гипертонзия может смениться падением артериального давления с развитием сердечно-сосудистой катастрофы [1]. В России получил определенное распространение комбинированный препарат, содержащий дисульфирам и витамины группы В – никотинамид (0,0003) и аденин (0,0005). Этот препарат, обеспечивая клинически выраженную негативную психофизиологическую реакцию на прием даже небольших доз алкоголя, обладает минимальными побочными эффектами [13].

Использовался как пероральный прием препаратов, так и имплантация препарата дисульфирам (Эспераль) внутримышечно для пролонгированного эффекта (до 8–12 мес). Как отмечали А.Л.Гамбург и соавт. еще в 1983 г., «нейтральная» плацеботерапия и прием плацебо с суттегивной надбавкой у лиц с алкоголизмом давали ремиссию чаще, чем дисульфирам при внутреннем приеме, и столь же часто, как имплантированный внутримышечно Эспераль [цит. по 17]. Эспераль – это психотерапия на 99,9%, отмечал Н.Н.Иванец [14]. Следует отметить, что дисульфирам для имплантации в XXI в. в странах Запада уже не производится.

Несмотря на длительную историю применения дисульфирама, до сих пор нет единого мнения ни по поводу оптимальных доз, ни по поводу эффективности самого препарата. Так, в отечественном «Руководстве по наркологии» [16] рекомендуется использовать 500 мг дисульфирама в сутки (по 250 мг утром и вечером) в первые 2 нед, а потом снизить до 250 мг/сут. В американских источниках имеется указание, что из-за дозозависимого возрастающего риска побочных эффектов и токсического действия доза дисульфирама не должна превышать 250–500 мг/сут [41]. Вместе с тем показано, что дисульфирам в дозе 250 мг/сутки и менее вызывает лишь легкие проявления аверсивной реакции (R.Malcolm и соавт., 2008). С помощью титрации дозы дисульфирама по отношению к вводимому этанолу C.Brewer [29] обнаружил, что значительному числу пациентов требуется доза дисульфирама 1 г/сут, чтобы вызвать аверсивную реакцию. В отношении эффективности имплантации дисульфирама западные исследователи еще более категоричны: имплантация дисульфирама не приводит к необходимой концентрации препарата в крови, чтобы вызвать аверсивную реакцию [28, 73]. В связи с этим возникает законный вопрос: не связаны ли сомнения в эффективности препарата с недостаточностью применяемых в практике доз?

В отношении эффективности дисульфирама и аверсивной терапии в целом высказываются следующие противоречивые мнения. Дисульфирам не повышает время воздержания от алкоголя и не снижает риск рецидива по сравнению с плацебо и поэтому не рекомендуется Американской психиатрической ассоциацией для рутинного использования как препарат первого выбора для лечения алкоголизма. Методологические ограничения и неоднозначные

результаты не позволяют ясно сказать, какому числу пациентов дисульфирам реально помогает [72]. Вместе с тем в 3-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у подростков дисульфирам оказался эффективнее плацебо по количеству трезвых дней и сохранению воздержания от алкоголя [53]. В другом исследовании 600 мужчин-алкоголиков рандомизировали в группы, которые получали дисульфирам 1 мг/сут, 250 мг/сут и плацебо. Через год терапии ее эффективность главным образом зависела от мотивированности пациентов. Достоверных различий между группами по длительности абстиненции, времени первого срыва, социальной стабильности, уровню безработицы не было. Вместе с тем у пациентов, получавших 250 мг/сут, было достоверно меньше дней тяжелого пьянства [34]. Показано, что дисульфирам безопасен при длительной терапии и при сопутствующей супервизии эффективен у больных с алкогольной зависимостью [50]. Результаты метаанализа работ, включивших 1527 пациентов с алкогольной зависимостью или злоупотреблением алкоголем при лечении дисульфирамом, показали, что он оказывает некоторое влияние на кратковременное воздержание, увеличивая количество дней до рецидива, снижая число дней пьянства, по сравнению с плацебо. Долгосрочный эффект препарата на воздержание от алкоголя не оценивался [39].

Практикующим врачам известно, что психотерапевтическое вмешательство повышает эффективность проводимой аверсивной терапии. Многолетний опыт показал, что применение дисульфирама целесообразно только в тех случаях, когда пациент имеет высокую мотивацию к лечению, прочные семейные (родственные) связи и поддержку [64]. Есть также данные, свидетельствующие о том, что прием дисульфирама под непосредственным наблюдением врача повышает его эффективность [32]. N.Azrin и соавт. [26] показали, что терапевтическая программа, включающая тренинги контроля за стимулами, ролевой игры, коммуникативных навыков, а также регулярное консультирование достоверно улучшают исход терапии дисульфирамом по сравнению с плацебо. Эффективность аверсивной терапии существенно повышается у мотивированных больных, а также при проведении психотерапевтического вмешательства [42]. Поведенческая терапия, направленная на усиление аверсивной терапии, помогает усилить комплаенс. Она включает поведенческий тренинг для укрепления мотивации, «договор» с пациентом и значимым родственником, социальную поддержку [24]. В случаях обеспечения контроля комплаенса и использования специального вознаграждения больных за регулярный прием дисульфирама эффективность лечения пациентов с алкоголизмом, как было установлено в отечественном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом с двойной маскировкой исследовании, существенно повышалась [4].

Кроме того, сенсибилизацию организма к спиртному вызывают такие лекарственные средства, как метронидазол (Трихопол), левамизол (Декарис), фуразолидон, кальция карбамид и др., но их эффект менее выражен, чем у дисульфирама. Все препараты аверсивной терапии в той или иной мере создают физическую непереносимость принятого внутрь алкоголя, связанную с нарушением его метаболизма и образованием токсичных продуктов неполного распада, что вызывает у больного вместо ожидаемого эйфорического эффекта тягостное состояние и тем препятствует дальнейшему потреблению спиртного. Иными словами, терапевтическое действие аверсивных средств является не только фармакологическим, но и психологическим.

В плане альтернативы дисульфираму особый интерес представляет новый препарат на основе цианамида (Мидзо<sup>1</sup>),

<sup>1</sup>Препарат цианамид в широкой практике появился в Российской Федерации в начале 2000-х годов под названием Колме (компания S.A. Lasa Laboratorios, Испания).



который существенно менее токсичен, чем дисульфирам. Взаимодействие цианамидов с этанолом вызывает меньше опасных побочных эффектов, чем дисульфирам-алкогольная реакция [33, 61]. Это связано с его более низкой собственной токсичностью и большей специфичностью действия: в отличие от дисульфирама, он тормозит только альдегиддегидрогеназу и не влияет на другие ферменты, в частности на дофамин-β-гидроксилазу. Кроме того, если дисульфирам достигает пика своей концентрации в крови через 12 ч после приема и сохраняется в течение нескольких дней, то цианамид дает пик концентрации уже через 1 ч и остается в крови 1 сут [20, 54].

Лечение цианамидом предлагалось осуществлять в двух вариантах [8]. Первый предполагает прием препарата в терапевтических дозировках (50–75 мг/сут) в течение нескольких дней и далее проведение 2–3 раза в неделю так называемых цианамид-алкогольных проб. Для этого больным в присутствии врача дается 20–40 мл алкоголя (40% водки). Многократное возникновение реакции условно-рефлекторно вызывает отвращение к вкусу и запаху алкоголя, снижение или подавление влечения к алкоголю. Эта методика в настоящее время не применяется, так как ее эффективность не превышает таковую при использовании другого варианта, не предусматривающего проведения многократных цианамид-алкогольных проб.

Вторая методика состоит в длительном (ежедневном) приеме цианамидов в терапевтических дозах, позволяющем добиться «метаболической блокады» – невозможности употребления спиртных напитков. При продолжительном воздержании от алкоголя влечение к опьянению угасает или полностью исчезает. В некоторых случаях проводят одну цианамид-алкогольную пробу. Для этого через несколько дней после ежедневного приема 50–100 мг цианамидов больному наотсух предлагают выпить 20–40 мл 40% водки. Через 2–7 мин после употребления алкоголя возникают резкая гиперемия кожных покровов, тахикардия (до 120–140 уд/мин), тахипноэ, ощущение затруднения дыхания, небольшое повышение, а затем снижение артериального давления (и систолического, и диастолического) на 20–30 мм рт. ст. Больные жалуются на чувство прилива к голове, пульсирующую головную боль, неприятные ощущения в голове и в области сердца. Гиперемия отмечается в области лица (за исключением носа), ушей, шеи, верхней половины туловища, спины, на отдельных участках кожи рук и ног. При максимальном проявлении реакции, которое достигается через 15–20 мин, возникает синюшность. Реакция заканчивается самостоятельно через 1 ч. Иногда по истечении этого периода наблюдаются выраженная слабость, лабильность пульса, головная боль, одышка, неустойчивость артериального давления.

Побочные эффекты от длительной терапии цианамидом встречаются достаточно редко и описаны как единичные клинические случаи. M.Bruguera и соавт. [30], Y.Suzuki и соавт. [66], H.Tamai и соавт. [67] и A.Yokoyma и соавт. [76] сообщали о возможном появлении осадочных тел в гепатоцитах. Цианамид по сравнению с дисульфирамом чаще ассоциировался с повышением уровня аланинаминотрансферазы, которое сохранялось после достижения ремиссии [67].

M.Ajima и соавт. [23] описали случай вызванной цианамидом гранулоцитопении, а C.Yerro и соавт. [75] сообщили о развитии ятрогенной панцитопении. C.Verge и соавт. [71] сообщают о развитии аверсивных печеночных реакций (гепатитов) под влиянием цианамидов у 4 пациентов. E.Rios-Herranz и соавт. [63] сообщали о случаях апластичной анемии. Кожные побочные проявления также описывались: имеются сообщения о вызываемых цианамидом эритродермии [22], разных формах дерматитов, в том числе и аллергических [40, 53, 69].

Препарат назначают внутрь. Рекомендуемая суточная доза составляет 0,036–0,075 г (3 мг в 1 капле, 12–25 капель 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч). Препарат имеет жидкую форму, лишен вкусовых качеств, бесцветен, удобен в использовании. Выпускается в виде 6% раствора (60 мг в 1 мл) для приема внутрь в ампулах по 15 мл в упаковке по 4 ампулы. Для развития терапевтического эффекта требуется сравнительно небольшая доза препарата (12–25 капель 2 раза в день).

Имеются единичные плацебо-контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения цианамидов. Первое было проведено J.Peaschey и соавт. [55, 56] и показало безопасность применения препарата при краткосрочных курсах у больных алкоголизмом без нарушенной функции щитовидной железы и иной выраженной соматической патологии. Не было обнаружено и гепатотоксического действия препарата. Вместе с тем исследователи не выявили статистически значимых отличий в клиническом эффекте цианамидов и плацебо. H.Niederhofer и соавт. [54] в Зальцбургской клинике Кристиана Дуплера (Австрия) провели плацебо-контролируемое исследование эффективности цианамидов с участием группы 26 подростков в возрасте от 16 до 19 лет. Исследование продолжалось 3 мес. Оценивались длительность воздержания, частота рецидивов, отказ от лечения, время до рецидива или выхода из терапии. Средняя продолжительность воздержания от алкоголя оказалась достоверно выше среди лиц, принимавших цианамид, причем его побочные эффекты не отличались от таковых в плацебо-группе. Авторы делают вывод, что цианамид является эффективным и хорошо переносимым фармакологическим средством, которое также может быть включено в психосоциальные и поведенческие психотерапевтические программы лечения подростков, страдающих алкоголизмом. О целесообразности сочетания фармакотерапии дисульфирамом или цианамидом с поведенческой и психосоциальной терапией пишут и норвежские авторы [38]. H.Annis и J.Peaschey [25] в сравнительном контролируемом исследовании показали, что результаты 18-месячных катамнезов пациентов, получавших цианамид, лучше в группе лиц, дополнительно проходивших поведенческое психосоциальное консультирование, чем в группе, проходившей традиционное лечение.

Изучение терапевтической эффективности и безопасности применения препарата цианамид в комплексном лечении алкогольной зависимости в сравнении с традиционным лечением у мужчин в возрасте от 25 до 60 лет проводилось в Национальном научном центре наркологии в Москве [12]. Исследование показало хорошую эффективность цианамидов в комплексном лечении больных с алкогольной зависимостью на этапе формирования ремиссии. Применение препарата позволило значительно снизить количество ранних рецидивов и, соответственно, улучшить качество ремиссии. Цианамид хорошо сочетался с психофармакологическими и другими препаратами, не усиливая и не ослабляя их действия, не оказывая угнетающего влияния на общее (психофизическое) состояние пациентов. Прием препарата при рекомендуемом режиме дозирования не вызывал ухудшения функции печени или каких-либо других значительных побочных эффектов. Цианамид существенно не влиял на динамику психопатологических, соматовегетативных и неврологических нарушений в структуре постабстинентного состояния и на этапе формирования ремиссии, однако способствовал стабилизации состояния пациентов благодаря улучшению качества ремиссий.

В другом открытом исследовании цианамидов, выполненном В.Б.Альшуллером и соавт. [2] с участием 111 больных алкоголизмом, было показано, что он существенно ча-

ще, чем в группе сравнения, способствует формированию ремиссии (более чем у 1/2 пациентов) как у стационарных, так и амбулаторных пациентов, обеспечивая у большинства больных достаточно сильную эмоционально-отрицательную реакцию на принятый внутрь алкоголь, что препятствует влечению к алкоголю. Отсутствие эффекта лечения цианамидом связано с сохраняющимся и доминирующим патологическим влечением к алкоголю, что указывает на необходимость дополнительно использовать средства подавления влечения. При соблюдении больным предписанного режима лечения препарат хорошо переносится и не является токсичным.

В натуралистическом исследовании были проанализированы 84 случая мужчин, больных алкоголизмом, проходивших лечение цианамидом в частных украинских медицинских центрах. В 88% случаев цианамид назначался как собственно противорецидивное средство; еще в 12% случаев цианамид назначался для контроля количества употребляемого алкоголя. Период лечения продолжался от 4 до 7 мес. Препарат назначался внутрь. Рекомендуемая суточная доза составляла 0,036–0,075 г. Существенных побочных эффектов не наблюдалось, в отдельных случаях пациенты предъявляли жалобы на умеренную сонливость, а также легкую астению. Применение препарата позволило значительно снизить количество ранних рецидивов и, соответственно, улучшить качество ремиссии. Цианамид позволял предотвратить чрезмерное потребление алкоголя и регулировал толерантность пациента к алкоголю путем соответствующей дозировки без существенного влияния на получение им удовольствия от употребления алкоголя [19].

Сравнительное исследование эффективности дисульфирама в дозе 12,5 мг/сут и цианамид в дозе от 45 до 75 мг/сут проводилось на базе кафедры наркологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и наркологического диспансера №6 г. Москвы [6, 7]. Анализируя данные по сенсibiliзирующему действию к алкоголю, авторы пришли к выводу, что, в отличие от дисульфирама, цианамид в процессе терапии больных алкоголизмом выявил ряд преимуществ. Эти преимущества заключаются в форме препарата (жидкая форма); скорости сенсibiliзирующего эффекта; достаточной выраженности самой реакции; мягкости течения реакции; отсутствии грубых побочных расстройств; гибкой регуляции назначения препарата; относительно позитивном восприятии больными самого препарата.

В другом сравнительном исследовании цианамид и дисульфирама, проведенном украинскими коллегами [3], были сделаны следующие выводы. Редукция патологического влечения к алкоголю при лечении цианамидом происходит быстрее, чем при лечении дисульфирамом, за счет ускоренного восстановления аппетита, что учитывается при оценке вегетативного компонента указанного влечения. По сравнению с дисульфирамом цианамид оказывает более шадящее сенсibiliзирующее действие. Равный с дисульфирамом аверсивный эффект наступает при употреблении больших (в 1,35–1,73 раза) доз алкоголя, что обеспечивает большую терапевтическую широту препарата и позволяет избежать характерных нежелательных явлений (в частности, коллаптоидных состояний). Шадящий характер действия цианамидом обеспечивается его лучшим комплаенсом, чем у дисульфирама: из исследования выбыли в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) меньше пациентов. У пациентов, получавших цианамид, показатели самооценки были достоверно выше, чем у пациентов, получавших дисульфирам.

Нами [21] было проведено 6-месячное исследование, посвященное оценке эффективности цианамид по сравнению с дисульфирамом на становление ремиссии у 45 женщин, страдающих алкоголизмом. Эффективность препаратов оценивалась по числу срывов, рецидивов и больных,

выбывших из программы, включая случаи отказа от лечения с любой мотивировкой. Была показана высокая эффективность терапии в обеих группах: у 40% женщин, получавших цианамид, и 45% получавших дисульфирам. Вместе с тем число лиц, выбывших из исследования по причине возобновления алкоголизации, оказалось более чем в 3 раза ниже в группе цианамид. Большинство срывов и рецидивов в обеих группах приходится на первые недели проведения аверсивной сенсibiliзирующей терапии (69%). Иными словами, первый месяц является своего рода критическим, по истечении него число рецидивов падает. Вероятно, это связано с мотивацией больных на проводимое лечение. У лиц с низкой мотивацией слабая эффективность лечения проявляется уже на этапе становления ремиссии, что соответствует литературным данным [10, 11]. Значимых побочных эффектов лечения на протяжении 6-месячного курса выявлено не было. Таким образом, преимущество цианамид над дисульфирамом заключалось в том, что пациентки лучше удерживались в лечебной программе, несмотря на единичные срывы, по сравнению с пациентами, получавшими дисульфирам, где срыв чаще сопровождался прекращением приема препарата и переходил в длительный рецидив с исключением из программы исследования.

На сегодня имеется одно двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое с двойной маскировкой исследование эффективности дисульфирама и цианамид в лечении больных алкогольной зависимостью, проведенное в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М.Бехтерева [4]. Авторы делают вывод, что на основании анализа выживаемости методом Каплана–Мейера по событию «рецидив» лечение алкогольной зависимости дисульфирамом и цианамидом практически равно эффективно при наличии контроля комплаенса со стороны родственников и/или достаточной установке на лечение со стороны больного.

Итак, несмотря на существующий скепсис в отношении эффективности аверсивной терапии, в лечении алкоголизма в последние годы появилось немало публикаций, раскрывающих новые перспективы ее использования в наркологии.

В первую очередь следует упомянуть возможность использования дисульфирама и других препаратов, вызывающих аверсивную реакцию, в комбинированной терапии лиц с алкоголизмом и коморбидными психическими расстройствами. Так, имеются данные, что дисульфирам стал использоваться в комбинированной терапии с другими фармакологическими препаратами, в частности антагонистами опиатов, для снижения влечения к алкоголю – антикрейвинговый эффект [65]. Сочетание дисульфирама и налтрексона оказалось эффективным и безопасным при терапии пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством и коморбидным алкоголизмом [58]. Также сочетание дисульфирама и налтрексона оказалось эффективным и безопасным при терапии пациентов с двойным диагнозом депрессии и алкоголизма [60]. Имеются серии клинических наблюдений об эффективности дисульфирама при сохранении абстиненции у больных с пограничным расстройством личности, страдающих алкоголизмом [51]. В ряде исследований сообщается, что сочетание назначения налтрексона и дисульфирама ведет к снижению потребления психоактивных веществ у коморбидных больных шизофренией [59]. Результаты доклинического изучения токсичности и специфической активности комбинированного препарата Налтетлонг, включающего в себя налтрексон и дисульфирам, в лекарственной форме раствора для инъекций свидетельствуют о выраженной фармакологической активности и умеренной токсичности препарата и позволяют рекомендовать проведение

клинических испытаний Налтетлонга в качестве средства противорецидивной терапии у больных опиоидной наркоманией и хроническим алкоголизмом [18].

На сегодня в доступной литературе мы нашли лишь одно открытое клиническое исследование, посвященное использованию цианамида в комплексной терапии больных с коморбидной патологией [5]. В исследование были включены 30 человек (22 мужчины и 8 женщин), имевшие диагнозы алкоголизма в сочетании с невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами (F40–F48 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность комплексной терапии с использованием препарата цианамид и психотропных препаратов (бензодиазепиновых транквилизаторов, антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) у больных алкоголизмом с сопутствующими (коморбидными) пограничными (невротическими) психическими расстройствами. Не менее высокой оценки заслуживала и переносимость проведенного лечения, характеризовавшегося относительно небольшим общим количеством возникавших нежелательных явлений, преимущественно легкой или умеренной степенью их выраженности, а также достаточно быстрым обратным развитием практически во всех случаях. Важно было и то, что симптомокомплекс отрицательных в субъективном плане ощущений, связанных с основным механизмом действия цианамида и приводящих к прекращению злоупотребления алкоголем, в большинстве случаев не ухудшал приверженности больных назначенной терапии.

Следующим перспективным направлением представляется использование аверсивной терапии в лечении иных видов зависимости от психоактивных веществ, в первую очередь при кокаинизме [9, 15, 27, 65]. Считается также, что дисульфирам может быть эффективным фармакологическим средством также и при злоупотреблении кокаином у лиц с опиоидной зависимостью, в том числе получающих поддерживающее лечение метадонном [36, 57], а также при фармакотерапии злоупотребления кокаином у больных опиоидной наркоманией, получающих заместительную терапию метадонном, в том числе и у тех, которые злоупотребляют алкоголем [59]. Эффект дисульфирама связывают с его способностью подавлять  $\beta$ -гидроксилазу дофамина, что приводит к появлению избыточного количества дофамина и сокращению синтеза норэдреналина [35]. Поскольку кокаин является мощным ингибитором обратного захвата катехоламинов, дисульфирам может притуплять влечение к кокаину или модифицировать состояние наркотического опьянения, уменьшая влечение к этому психостимулятору. Дисульфирам продемонстрировал свою эффективность в 6 рандомизированных исследованиях при терапии кокаиновой зависимости [65]. У дисульфирама приемлемый профиль побочных эффектов при лечении кокаиновой зависимости с коморбидным алкоголизмом [43]. Недавние исследования открыли как потенциальный антикрейвинговый эффект, так и прямое действие дисульфирама на злоупотребление кокаином [27]. Несмотря на все позитивные моменты использования дисульфирама при кокаиновой зависимости, появилось описание клинического случая, где описывается развитие паранойи у кокаинового наркомана, получавшего дисульфирам. Авторы полагают, что это может быть результатом дисульфирам-кокаинового взаимодействия [49].

И, наконец, еще одним направлением применения аверсивной терапии является ее использование для контролируемого употребления алкоголя. Это становится тем более актуальным, что в последнее десятилетие в мире отмечается смена парадигмы в лечении болезней зависимости, в частности алкоголизма. Если единственной целью проти-

воалкогольного лечения длительное время, начиная с середины XX в., считалась полная трезвость, то сейчас начинает доминировать принятая Всемирной организацией здравоохранения концепция снижения вреда (harm reduction). Суть этой концепции сводится к тому, что лечение должно быть направлено на максимально возможное смягчение алкогольной зависимости (не исключающее достижения полной трезвости в тех случаях, когда это возможно) с целью снижения вредных последствий неумеренного употребления алкоголя. Сегодня в большинстве европейских стран и США метод сокращения количества алкоголя при терапии алкогольной зависимости вошел в ряд клинических руководств и рекомендаций (британский NICE, американский NIAAA) и используется в клинической практике наряду с достижением полной трезвости [62]. Первым и пока единственным фармакологическим препаратом, специально предназначенным для снижения уровня потребления алкоголя, является блокатор опиоидных рецепторов налмефен. Три многоцентровых регистрационных исследования продемонстрировали высокую эффективность налмефена в отношении уменьшения количества выпитого алкоголя и числа дней с массивным злоупотреблением, а также благоприятный профиль нежелательных явлений [37, 44, 70]. Цианамид в плане снижения потребления алкоголя также представляет интерес.

Согласно японским натуралистическим исследованиям, проводившимся еще в 1950–60-е гг., цианамид создает предпосылки для «контролируемой алкоголизации» у зависимых от этанола лиц [45–47]. Открытое ретроспективное исследование цианамида (250 случаев его использования) показало, что такая терапия имела благоприятный социальный показатель выздоровления 76%. Успешное использование этой терапии помимо прочего предполагает хорошее отношение со стороны алкоголика, хорошее понимание и сотрудничество в лечении со стороны его семьи и тесный контакт между врачом и пациентом, включающий соответствующие беседы и супервизию [48].

В.А.Сова [19] на основании собственных клинических наблюдений утверждает, что при хорошем контакте с пациентом и его конструктивном отношении к терапии воздержания, а также соответствующем понимании и сотрудничестве с его микроокружением использование цианамида для контроля за потреблением алкоголя является очень эффективным. Индивидуальные дозировки препарата составили 10–40 мг/сут, средняя длительность терапии – 1,2 года. Начинался подбор дозы с 10 мг/сут и даже, в отдельных случаях, с 5 мг. Начальная доза препарата давалась пациенту однократно в день – утром или вечером. Пациенту давались рекомендации принимать спиртное медленно и избегать недомогания, происходящего как результат излишней алкоголизации. Если антиалкогольная реакция не осуществлялась полностью, доза препарата постепенно наращивалась. Цианамид позволял предотвратить чрезмерное потребление алкоголя и регулировал толерантность пациента к алкоголю путем соответствующей дозировки без существенного влияния на получение им удовольствия от употребления алкоголя. Для большинства пациентов была достаточна одноразовая ежедневная доза (принимаемая утром или вечером), но в отдельных случаях для поддержания действия препарата в течение 24 ч препарат назначался утром и вечером. По мнению автора, пациент должен как можно скорее изучить, какое количество алкоголя он может выпивать при регулярном приеме цианамида, и должен сделать это привычкой.

Наши данные [21] о более высоких результатах удержания в программе терапии (более чем 3-кратных) при приеме цианамида даже в случае срыва ремиссии, по сравнению с дисульфирамом, также косвенно свидетельствуют в пользу возможности его использования в рамках концепции

снижения вреда, т.е. снижения потребления, а не полного отказа от алкоголя. Более того, наш клинический опыт включает отдельные наблюдения, в которых пациенты самостоятельно регулировали дозу цианамида с целью умеренного, контролируемого потребления алкоголя.

### Заключение

Таким образом, авersive терапия остается хотя и одним из старейших фармакологических методов лечения алкоголизма, но ее потенциал видится далеко не исчерпанным. Показания к применению дисульфирама в последние годы расширились. Сегодня таким показанием является не только алкогольная зависимость, но и зависимость от кокаина, а также разные их сочетания с иными аддиктивными состояниями. Перспективными представляются исследования по использованию цианамида в рамках новой парадигмы снижения вреда – контролируемого употребления алкоголя. Очевидна перспектива проведения дальнейших клинических исследований цианамида как в монотерапии алкоголизма, так и в комбинированной терапии вместе с антагонистами опиоидных рецепторов, эффективность которой на сегодняшний день установлена у дисульфирама. Кроме того, перспективно применение авersive средств (дисульфирама и цианамида) в комплексной терапии больных алкоголизмом с коморбидной психической и поведенческой патологией. И, наконец, внушают оптимизм результаты, полученные при использовании дисульфирама в терапии кокаиновой зависимости, а также при злоупотреблении кокаином и алкоголем у лиц с опиоидной зависимостью.

Конфликт интересов отсутствует.

### Литература/References

1. Алкоголизм. Руководство для врачей. Под ред. Г.В.Морозова, В.Е.Рожнова, Э.А.Бабаяна. М.: Медицина, 1983. / *Alkoholizm. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. G.V.Morozova, V.E.Rozhnova, E.A.Babaiana. M.: Meditsina, 1983. [in Russian]*
2. Альтшулер В.Б., Кравченко С.Л., Русинов А.В. Препарат Цианамид (Colme) как средство авersive терапии больных алкоголизмом. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006; 8 (1): 44–7. / *Altshuler V.B., Kravchenko S.L., Rusinov A.V. Preparat Tsianamid (Colme) kak sredstvo aversionnoi terapii bol'nykh alkoholizmom. Psichiatriya and Psychopharmacotherapy*. 2006; 8 (1): 44–7. [in Russian]
3. Артемчук К.А., Минко А.И., Линский И.В. и др. Сравнительный анализ результатов трехмесячной сенсibilизирующей терапии дисульфирамом и цианамидом (Колме). *Український вісник психоневрології*. 2010; 18 (2): 81–91. / *Artemchuk K.A., Minko A.I., Linskii I.V. i dr. Sravnitel'nyi analiz rezul'tatov trekhmesiacnoi sensibiliziruiushchei terapii disulfiramom i tsianamidom (Kolme). Ukraïnskii visnik psikhonevrologii*. 2010; 18 (2): 81–91. [in Russian]
4. Бернцев В.А., Крутицкий Е.М., Киселев А.С., Алексеева Ю.В. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое с двойной маскировкой исследование эффективности дисульфирама и цианамида в лечении больных алкогольной зависимостью. *Материалы научно-практической конференции с международным участием «Мир аддикций: химические и нехимические зависимости, ассоциированные психические расстройства» в СПб, 29–30 ноября 2012 г.* СПб, 2012; с. 17–8. / *Berntsev V.A., Krupitskii E.M., Kiselev A.S., Alekseeva Iu.V. Dvoynoe slepoe randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe s dvoynoi maskirovkoï issledovanie effektivnosti disulfirama i tsianamida v lechenii bol'nykh alkohol'noi zavisimosti'iu. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Mir addiktzii: khimicheskie i nekhimicheskie zavisimosti, assotsiirovannye psikhicheskie rasstroistva" v SPb, 29–30 noiabria 2012 g.* SPb, 2012; s. 17–8. [in Russian]
5. Бородин В.И. Место препарата Колме в комплексной терапии больных с пограничными психическими расстройствами и алкоголизмом. *Рос. психиатрич. журн.* 2007; 6: 41–5. / *Borodin V.I. Mesto preparata Kolme v kompleksnoi terapii bol'nykh s pogranichnymi psikhicheskimi rasstroistvami i alkoholizmom. Ros. psikiatrich. zburn.* 2007; 6: 41–5. [in Russian]
6. Валентик Ю.В., Лисенко В.П. Отчет об ограниченных клинических испытаниях препарата Колме (Cyanamid). М., 1999. / *Valentik Iu.V., Lisenko V.P. Otcbet ob ogranicennykh klinicheskikh ispytaniakh preparata Kolme (Cyanamid). M., 1999. [in Russian]*
7. Валентик Ю.В., Новиков Е.М. Применение препарата Колме при лечении больных алкоголизмом. *Наркология*. 2002; 3: 2–4. / *Valentik Iu.V., Novikov E.M. Primenenie preparata Kolme pri lechenii bol'nykh alkoholizmom. Narkologiya*. 2002; 3: 2–4. [in Russian]
8. Гофман А.Г., Кожина Т.А., Яшкина И.В. Применение цианамида при лечении больных алкоголизмом. *Медицинский научно-практический портал. Лечащий врач*. 2007; 5. <https://www.lvrach.ru/2007/05/4535219/> / *Gofman A.G., Kozhina T.A., Iashkina I.V. Primenenie tsianamida pri lechenii bol'nykh alkoholizmom. Meditsinskii nauchno-prakticheskii portal. Lechashchii vrach*. 2007; 5. <https://www.lvrach.ru/2007/05/4535219/> [in Russian]
9. Егоров А.Ю., Софронов А.Г. Аверсивная терапия наркологических заболеваний: проблемы и перспективы. *Неврологич. вестн.* 2010; 42 (4): 72–8. / *Egorov A.Iu., Sofronov A.G. Aversivnaia terapiia narkologicheskikh zabolevanii: problemy i perspektivy. Nevrologich. vestn.* 2010; 42 (4): 72–8. [in Russian]
10. Ерышев О.Ф. Этапы течения ремиссий при алкоголизме и профилактика рецидивов. *Дис. ... д-ра мед. наук в виде научного доклада.* СПб, 1998. / *Eryshev O.F. Etapy techeniia remissii pri alkoholizme i profilaktika retsidivov. Dis. ... d-ra med. nauk v vide nauchnogo doklada. SPb, 1998. [in Russian]*
11. Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г. Динамика ремиссий при алкоголизме и противорецидивное лечение. СПб: ПНИИ им. В.М.Бехтерева, 1996. / *Eryshev O.F., Rybakova T.G. Dinamika remissii pri alkoholizme i protivoretsidivnoe lechenie. SPb: PNIi im. V.M.Bekhtereva, 1996. [in Russian]*
12. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Козырева А.В. Результаты клинико-катамнестического сравнительного исследования препарата Цианамид в терапии алкогольной зависимости. *Вопр. наркологии*. 2006; 2: 21–9. / *Ivanets N.N., Vinnikova M.A., Kozyreva A.V. Rezul'taty kliniko-katamnesticeskogo sravnitel'nogo issledovaniia preparata Tsianamid v terapii alkohol'noi zavisimosti. Vopr. narkologii*. 2006; 2: 21–9. [in Russian]
13. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А. Новые данные о сенсibilизирующей терапии алкогольной зависимости. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2004; 7: 43–8. / *Ivanets N.N., Kinkul'kina M.A. Novye dannye o sensibiliziruiushchei terapii alkohol'noi zavisimosti. Zburn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2004; 7: 43–8. [in Russian]
14. Иванец Н.Н. Лечение алкоголизма. В кн.: *Лекции по наркологии*. Изд. 2-е, перераб. и расширенное. Под ред. Н.Н.Иванца. М.: Нолідж, 2000. / *Ivanets N.N. Lechenie alkoholizma. V kn.: Lektsii po narkologii. Izd. 2-e, pererab. i rasshirennoe. Pod red. N.N.Ivantsa. M.: Nolidzh, 2000. [in Russian]*
15. Минко А.И., Линский И.В., Игнатов М.Ю. Применение дисульфирама (эсперала) в наркологической практике: история и новые возможности. *Український вісник психоневрології*. 2007; 15 (2): 125–8. / *Minko A.I., Linskii I.V., Ignatov M.Iu. Primenenie disulfirama (esperalia) v narkologicheskoi praktike: istoriia i novye vozmozhnosti. Ukraïnskii visnik psikhonevrologii*. 2007; 15 (2): 125–8. [in Russian]
16. Руководство по наркологии. Под ред. Н.Н.Иванца. Т. 1. М.: Медпрактика-М, 2002. / *Rukovodstvo po narkologii. Pod red. N.N.Ivantsa. T. 1. M.: Medpraktika-M, 2002. [in Russian]*
17. Сквиря И.М. Противорецидивная фармакотерапия алкогольной зависимости (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2014; 2 (40): 7–11. / *Skviria I.M. Protivoretsidivnaia farmakoterapiia alkohol'noi zavisimosti (obzor literatury). Problemy zdorov'ia i ekologii*. 2014; 2 (40): 7–11. [in Russian]

18. Собетов БГ, Шияненко ЕВ, Заярнюк НЛ и др. Naltetlong – инъекционная пролонгированная форма «2 в 1» дисульфирама и налтрексона для лечения алкогольной и наркотической зависимостей. Результаты доклинических исследований. Наркология. 2009; 7: 25–8. / Sobetov B.G., Shiianenکو E.V., Zaiarniuk N.L. i dr. Naltetlong – in"ekstionnaia prolorigovannaia forma "2 v 1" disulfirama i naltreksona dlia lecheniia alkogol'noi i narkoticheskoi zavisimosti. Rezul'taty doklinicheskiikh issledovani. Narkologiya. 2009; 7: 25–8. [in Russian]
19. Сова ВА. Аверсивная (сенсibiliзирующая) терапия алкоголизма с использованием препарата цианамид (Колме). Психиатрия, психотерапия и клин. психология. 2014; 1 (15): 72–8. / Sovа V.A. Aversivnaia (sensibiliziruiushchaia) terapiia alkogolizma s ispol'zovaniem preparata tsianamid (Kolme). Psikhiatriia, psikhoterapiia i klin. psikhologiya. 2014; 1 (15): 72–8. [in Russian]
20. Сосин ИК, Чубев Ю.Ф. Наркология. Харьков: Коллегиум, 2005. / Sosin I.K., Chubev Yu.F. Narkologiya. Khar'kov: Kollegium, 2005. [in Russian]
21. Софронов АГ, Егоров АЮ. Исследование сравнительной эффективности Колме и дисульфирама при лечении хронического алкоголизма у женщин. Психиатрия и психофармакотерапия. 2009; 11 (1): 45–9. / Sofronov A.G., Egorov A.Yu. Issledovanie sravnitel'noi effektivnosti Kolme i disulfirama pri lechenii khronicheskogo alkogolizma u zhenshchin. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2009; 11 (1): 45–9. [in Russian]
22. Abajo P, Feal C, Sanz-Sanchez T et al. Eczematous erythroderma induced by cyanamide. Contact Dermatitis 1999; 40: 160–1.
23. Ajima M, Usuki K, Igarashi A et al. Cyanamide-induced granulocytopenia. Inter Med 1997; 36: 640–2.
24. Allen JP, Litten RZ. Techniques to enhance compliance with disulfiram. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16: 1035–41.
25. Annis HM, Peachey JE. The use of calcium carbimide in relapse prevention counselling: results of a randomized controlled trial. Br J Addiction 1992 Jan; p. 63–72.
26. Azrin NH, Sisson RW, Meyers R, Godley M. Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. J Behav Ther Exp Psychiatry 1982; 13 (2): 105–12.
27. Barth KS, Malcolm RJ. Disulfiram: an old therapeutic with new applications. CNS Neurol Disord Drug Targets 2010; 9 (1): 5–12.
28. Bergstrom B, Oblin H, Lindblom PE, Wadstein J. Is disulfiram implantation effective? Lancet 1982; p. 49–50.
29. Brewer C. How effective is the standard dose of disulfiram? A review of the alcohol–disulfiram reaction in practice. Br J Psychiatry 1984; 144: 200–2.
30. Bruguera M, Pares A, Heredia D, Rodes J. Cyanamide hepatotoxicity. Incidence and clinico-pathological features. Liver 1987; 7: 216–22.
31. Burst JCM. Neurological aspects of substance abuse. 2-nd Ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2004.
32. Chick J, Gough K, Falkowski W et al. Disulfiram treatment of alcoholism. Br J Psychiatry 1992; 161: 84–9.
33. Ferguson JKW. A new drug for the treatment of alcoholism. Canad Maj 1956; 74: 793–5.
34. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR et al. Disulfiram treatment of alcoholism: A Veterans Administration cooperative study. JAMA 1986; 256 (11): 1449–55.
35. Gaval-Cruz M, Schroeder JP, Liles LC et al. Effects of disulfiram and dopamine beta-hydroxylase knockout on cocaine-induced seizures. Pharmacol Biochem Behav 2008; 89 (4): 556–62.
36. George TP, Chawarski MC, Pakes J et al. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. Biological Psychiatry 2000; 47 (12): 1080–6.
37. Gual AA, He Y, Torup L, Mann K, ESENSE 2 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. European Neuropsychopharmacology 2013; 23 (11): 1432–42.
38. Johnsen J, Mørland J, Duckert F. Disulfiram and calcium carbimide. Mode of action, adverse effects and clinical use. Tidsskr Nor Laegeforen 1990; 10: 1224–8. [Article in Norwegian].
39. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. Alcohol Clin Exp Res 2011; 35 (10): 1749–58.
40. Kawana S. Drug eruption induced by cyanamide (carbimide): a clinical and histopathologic study of 7 patients. Dermatology 1997; 195: 30–4.
41. Kranzler HR. Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. Alcohol Alcohol 2000; 35 (6): 537–47.
42. Kristenson H. How to get the best out of Antabuse. Alcohol Alcohol 1995; 11: 775–83.
43. Malcolm R, Olive MF, Lechner W. The safety of disulfiram for the treatment of alcohol and cocaine dependence in randomized clinical trials: guidance for clinical practice. Expert Opin Drug Saf 2008; 7 (4): 459–72.
44. Mann K, Bladström A, Torup L et al. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. Biol Psychiatry 2013; 73: 706–13.
45. Mokasa H. Clinical study on the anti-alcoholic action of cyanamide (I). J Kurume Med Assoc 1959; 22: 1632.
46. Mokasa H. Clinical study on the anti-alcoholic action of cyanamide (II). Clin Psychiatry 1960; 2: 23.
47. Mokasa H. Studies on the physiological anti-alcoholic effects of cyanamide and its clinical application. Psychiatr Neurol Jap 1962; 64: 469.
48. Mukasa H, Ichibara T, Eto A. A new treatment of alcoholism with Colme (H 2 NCN). Kurume Med J 1964; 11: 96–101.
49. Mutschler J, Diehl A, Kiefer F. Pronounced paranoia as a result of cocaine-disulfiram interaction: case report and mode of action. J Clin Psychopharmacol 2009; 29 (1): 99–101.
50. Mutschler J, Dirican G, Gutzeit A, Grossbans M. Safety and efficacy of long-term disulfiram aftercare. Clin Neuropharmacol 2011; 34 (5): 195–8.
51. Mutschler J, Grossbans M, Koopmann A et al. Supervised disulfiram in relapse prevention in alcohol-dependent patients suffering from comorbid borderline personality disorder – a case series. Alcohol Alcohol 2010; 45 (2): 146–50.
52. Navarro Gracia B, Botey Farauo E, Claver Monzón A, Cisteró-Babima A. Allergic dermatitis from cyanamide for chronic alcoholism detoxification. Dermatitis 2014; 25 (2): 100–1.
53. Niederhofer H, Staffen W. Comparison of disulfiram and placebo in treatment of alcohol dependence of adolescents. Drug Alcohol Rev 2003; 22 (3): 295–7.
54. Niederhofer H, Staffen W, Mair A. Comparison of cyanamide and placebo in the treatment of alcohol dependence in adolescents. Alcohol Alcohol 2003; 38 (1): 50–3.
55. Peachey JE, Annis HM, Bornstein ER et al. Calcium carbimide in alcoholism treatment. Part 1: A placebo-controlled, double-blind clinical trial of short-term efficacy. Br J Addiction 1989; 84: 877–87.
56. Peachey JE, Annis HM, Bornstein ER et al. Calcium carbimide in alcoholism treatment. Part 2: Medical findings of a short-term, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Brit J Addict 1989; 84: 1359–66.
57. Petrakis IL, Carroll KM, Nich C et al. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. Addiction 2000; 95 (2): 219–28.
58. Petrakis IL, Poling J, Levinson C et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2006; 60 (7): 777–83.
59. Petrakis IL, Poling J, Levinson C et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. Biol Psychiatry 2005; 57 (10): 1128–37.
60. Petrakis IL, Ralevski E, Nich C et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression. J Clin Psychopharmacol 2007; 27 (2): 160–5.
61. Reilly TM. Peripheral neuropathy associated with citrated calcium carbimide. Lancet 1976; 24: 911–2.
62. Rehm J, Rehm MX, Albo H et al. Alcohol dependence treatment in the EU: A literature search and expert consultation about the availability

- lity and use of guidelines in all EU countries plus Iceland, Norway, and Switzerland. *Int J Alcohol Drug Res* 2013; 2 (2): 53–67.
63. Rios-Herranz E, Carrasco-Baraja V, Lopez-Lacomba D, Diez-Martin JL. Aplastic anemia and cyanamide. *Eur J Haematol* 1992; 48: 182–97.
64. Semple D, Smyth R, Burns J et al. *Oxford Handbook of Psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2006.
65. Sub JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (3): 290–302.
66. Suzuki Y, Yokoyama A, Nakano M et al. Cyanamide-induced liver dysfunction after abstinence in alcoholics: a long-term follow-up study on four cases. *Alcohol Clin Experim Res* 2000; 24: 100S–105S.
67. Tamai H, Yokoyama A, Okuyama K et al. Comparison of cyanamide and disulfiram in effects on liver function. *Alcohol Clin Experim Res* 2000; 24: 97S–99S.
68. Torrelo A, Soria C, Rocamora A et al. Lichen planus-like eruption with esophageal involvement as a result of cyanamide. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1168–9.
69. Trébol I, Lasa O, Navajas B et al. Allergic contact dermatitis from cyanamide. *Dermatitis* 2005; 16 (1): 32–3.
70. Van den Brink W, Sørensen P, Torup L et al; SENSE Study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomized controlled study. *J Psychopharmacol* 2014; 28 (8): 733–44.
71. Verge C, Lucena MI, López-Torres E et al. Adverse hepatic reactions associated with calcium carbimide and disulfiram therapy: Is there still a role for these drugs? *World J Gastroenterol* 2006; 12 (31): 5078–80.
72. Wilson A. Medications for Treating Alcohol Dependence. *Am Fam Physician* 2005; 72 (9): 1775–80.
73. Wilson A, Davidson WJ, Blanchard R. Disulfiram implantation: A trial using placebo implants and two types of controls. *J Studies Alcohol* 1980; 41: 429–36.
74. Wobrock T, D'Amelio R, Falkai P. [Pharmacotherapy of schizophrenia and comorbid substance use disorder. A systematic review]. *Nervenarzt* 2008; 79 (1): 17–8, 20–2, 24–6 passim. [Article in German]
75. Yerro CP, López CP, Bernardino AR et al. Relapsing pancytopenia following exposure and re-exposure to cyanamide. *Eur J Haematol* 2000; 65: 414–5.
76. Yokoyama A, Sato S, Maruyama K et al. Cyanamide-associated alcoholic liver disease: a sequential histological evaluation. *Alcohol Clin Experim Res* 1995; 19: 1307–11.

**Сведения об авторах**

**Софронов Александр Генрихович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», глав. врач СПб ГКУЗ «ГПБ №3 им. И.И.Скворцова-Степанова»

**Егоров Алексей Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», проф. каф. психиатрии и наркологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ, зав. лаб. нейрофизиологии и патологии поведения ФГБУН «ИЭФБ им. И.М.Сеченова» РАН. E-mail: draegorov@mail.ru

# Комплексная специализированная помощь пациентам с первым психотическим эпизодом

А.Д.Шеллер<sup>✉</sup>, А.И.Чеперин, О.А.Паненко

БУЗОО «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н.Солодников». 644070, Россия, Омск, ул. Куйбышева, д. 30

<sup>✉</sup>okpb.buzoo@gmail.ru

Современные подходы к терапии и реабилитации пациентов с первым психотическим эпизодом способствуют снижению длительности пребывания в стационаре до 45–50 дней. В целом же работа, проводимая на всех этапах ведения пациентов с первым эпизодом, приводит к тому, что процент повторных госпитализаций составляет в данной группе лиц всего 6,2%, что значительно ниже, чем среди других пациентов с шизофренией и расстройствами аффективного спектра. Одной из причин положительных результатов программы «Первый психотический эпизод» является использование разумного подхода и оптимизация психофармакотерапии путем назначения современных пролонгированных форм препаратов, что обеспечивает непрерывное гарантированное лечение с благоприятным соотношением «безопасность/эффект».

**Ключевые слова:** первый психотический эпизод, инъекционный пролонгированный палиперидона пальмитат, психофармакотерапия, психосоциальная реабилитация.

**Для цитирования:** Шеллер А.Д., Чеперин А.И., Паненко О.А. Комплексная специализированная помощь пациентам с первым психотическим эпизодом. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (6): 23–34.

## Comprehensive specialized care for patients with the first psychotic episode

A.D.Scheller<sup>✉</sup>, A.I.Cheperin, O.A.Panenko

Clinical Psychiatric Hospital. N.N.Solodnikova. 644070, Russian Federation, Omsk, ul. Kuybysheva, d. 30

<sup>✉</sup>okpb.buzoo@gmail.ru

Modern approaches to the treatment and rehabilitation of patients with the first psychotic episode contribute to reducing the length of hospital stay up to 45–50 days. AT. In general, the work carried out at all stages of managing patients with the first episode leads to the fact that the percentage of repeated hospitalizations in this group of individuals is only 6.2%, which is significantly lower than among other patients with schizophrenia and affective spectrum disorders. One of the reasons for the positive results of the First Psychotic Episode program is to use a rational approach and optimize psychopharmacotherapy by prescribing modern prolonged forms of drugs, which ensures continuous, guaranteed treatment with a favorable safety/effect ratio.

**Key words:** first psychotic episode, injectable prolonged paliperidone palmitate, psychopharmacotherapy, psychosocial rehabilitation.

**For citation:** Scheller A.D., Cheperin A.I., Panenko O.A. Comprehensive specialized care for patients with the first psychotic episode. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (6): 23–34.

БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодников» отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к организациям, оказывающим комплексную психиатрическую помощь гражданам Российской Федерации.

В учреждении предоставляется помощь в разных формах как для лиц, проживающих в районном центре, так и жителям Омской области в соответствии с существующими законодательными нормами.

Одним из значимых и активно развивающихся направлений помощи лицам, страдающим психическими расстройствами, является программа «Первый психотический эпизод», целью которой служит раннее выявление эндогенных психических расстройств, своевременное и быстрое купирование обострений болезни для предупреждения развития нейрокогнитивного дефицита, уменьшения риска социальных потерь у пациентов с первыми эпизодами психического расстройства.

Активные терапевтические вмешательства на ранних этапах в большинстве случаев способствуют социальному восстановлению больных, улучшению прогноза течения болезни за счет вторичной профилактики обострений хронических психических расстройств, а в долгосрочной перспективе – удешевлению помощи данному контингенту за счет уменьшения числа и длительности госпитализаций [1, 3, 4, 7–9, 13, 45].

Отделение первого психотического эпизода №26 открылось в 2003 г. на базе БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодников». На первом этапе оно включало в себя 50 коек круглосуточного стационара, 10 мест дневного пребывания, специализированный участок в диспансерном отделении.

С 2007 г. число мест дневного пребывания возросло до 20, создана бригада интенсивного лечения в сообществе на 15 мест для купирования впервые возникших психотических состояний во внебольничных условиях. В 2016 г. круглосуточный стационар расширен до 60 коек.

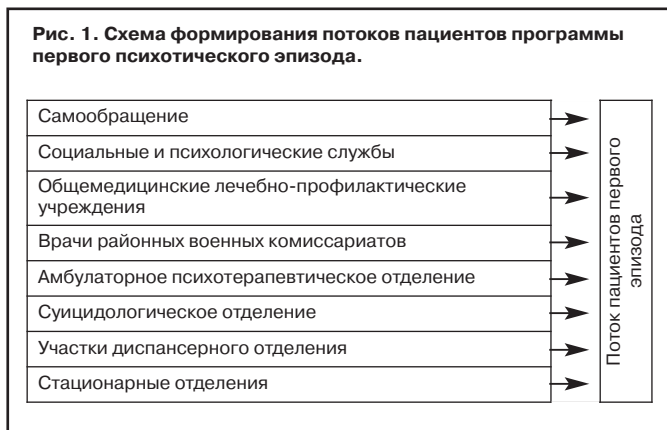
Увеличение организационных форм и коечного состава обусловлено высокой потребностью в данном виде помощи, в том числе за счет улучшения информирования и развития преемственности между врачами-психиатрами всех структурных подразделений (общепсихиатрические отделения стационара, участки диспансерного отделения, сельские кабинеты приема, амбулаторное психотерапевтическое отделение, кабинеты частного психотерапевтического приема).

Схема формирования потоков пациентов для включения в программу первого психотического эпизода представлена на **рис. 1**.

Структура программы первого психотического эпизода БУЗОО «КПБ им. Н.Н.Солодников» на сегодняшний день включает следующие компоненты (**рис. 2**):

- отделение первого эпизода на 60 коек круглосуточного пребывания;
- 20 коек дневного пребывания при отделении первого эпизода;
- 15 мест на базе отделения интенсивного лечения в сообществе (на дому), обслуживаемые ассертивной бригадой, с целью оказания интенсивной помощи данному контингенту во внебольничных условиях;
- психиатрический участок для амбулаторного наблюдения пациентов с первым психотическим эпизодом на базе психиатрического диспансерного отделения.

**Рис. 1. Схема формирования потоков пациентов программы первого психотического эпизода.**



**Рис. 2. Структура организации программы первого психотического эпизода.**



Подобная организация лечебно-реабилитационного процесса предполагает комплексное ведение больных двумя полипрофессиональными бригадами: стационарной и амбулаторной, между которыми существует полная преемственность.

В программу включаются следующие категории пациентов, страдающих психическими расстройствами:

1. Лица с впервые возникшими психотическими состояниями, диагностируемыми в рамках расстройств шизофренического спектра и аффективных психозов (в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра: F20.x–25.x; F3).
2. Лица, перенесшие не более трех обострений, требующих госпитализации.
3. Лица с длительностью заболевания менее 5 лет.
4. Лица моложе 55 лет.

Противопоказаниями для включения в программу являются:

1. Наличие у пациентов психопатологических расстройств социально опасного характера, приводящих к антисоциальному поведению.
2. Отягощение клинической картины заболевания у пациента наличием коморбидной патологии (наркологическая: злоупотребление алкоголем и/или наркотиками) и тяжелыми соматическими заболеваниями.

При выявлении противопоказаний, больные, которые могут быть включены в когорту лиц с первыми эпизодами болезни, направляются в общепсихиатрические отделения стационара, и впоследствии (например, по мере смягчения психопатологических расстройств), часть из них переводится в специализированное отделение первого психотического эпизода.

При изучении данной группы пациентов обозначилась когорта больных с так называемым **ложным первым эпизодом**, у которых перенесенные ранее психотические эпизоды не были своевременно диагностированы [29] и пролечены по разным клиническим и социальным причинам:

- особое течение эндогенного процесса с медленным постепенным нарастанием негативной симптоматики при отсутствии острых психозов;
- маскированность процессуальной симптоматики коморбидными аддиктивными расстройствами, прежде

всего – алкоголизацией или злоупотреблением наркотическими средствами;

- преобладание в структуре заболевания поведенческих расстройств (по типу психопатоподобной шизофрении), влекущих за собой криминальную активность и пребывание в исправительно-трудовых учреждениях;
- поздняя диагностика в силу удаленности проживания пациента от психиатрических учреждений и позднее обращение за помощью;
- низкий образовательный уровень родственников, и ближайшего окружения, их незаинтересованность в социальной жизни больного.

У пациентов, включенных в группу «ложного первого эпизода», к моменту обращения за психиатрической помощью в анамнезе выявлялись признаки давно существующего эндогенного заболевания, в актуальном психическом статусе превалировала негативная симптоматика с выраженными нарушениями мышления, эмоциональной отгороженностью, апатоабулическими расстройствами, аутизмом, отрывочными галлюцинаторными, галлюцинаторно-бредовыми либо парафреническими переживаниями зачастую с формированием значительного дефекта личности. Эти больные отличались социальной пассивностью, высоким уровнем социальных проблем (отсутствие работы и/или профессионального образования, без определенного места жительства, утрата документов, неоднократные судимости), наличием коморбидных наркологических расстройств.

После госпитализации и соответствующей диагностической квалификации такие пациенты не включались в программу первого психотического эпизода, а получали лечение в рамках иных структурных подразделений (общепсихиатрические отделения, отделения внебольничной реабилитации, активного диспансерного наблюдения, загородное реабилитационное отделение).

На сегодняшний день пациенты первого эпизода полностью обслуживают две полипрофессиональные бригады, состоящие из врачей-психиатров, психотерапевтов, психологов, специалистов по социальной работе, медицинских сестер. В работе бригады используются принципы биопсихосоциальной модели оказания психиатрической помощи, направленные на обеспечение психотерапевтической среды в подразделениях, уменьшение стресса, связанного с первой госпитализацией в психиатрическую больницу, формирование доверительного отношения пациента к процессу лечения и службе в целом.

На **рис. 2** отражено, что существует четыре формы наблюдения лиц, включенных в программу первого психотического эпизода. На каждом этапе лечения клинические и социальные показатели пациентов существенно различаются, что обуславливает различия как терапевтических воздействий, так и реабилитационных форм и методов работы.

В **круглосуточном стационаре** больные находятся в остром и подостром состоянии, поэтому проведение активных психосоциальных воздействий ограничено [30, 37, 59]. На этапе купирования психоза в терапии чаще используются типичные нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы в инъекционной форме с последующим переходом на пероральные формы препаратов. У пациентов с недостаточной критикой к болезни широко используются растворы для приема внутрь (галоперидола, нулептила, рисперидона) и диспергируемые таблетки (оланзапин, рисперидон).

На данном этапе помимо психиатрического *обследования* происходит оценка, социальных *характеристик* пациента специалистом по социальной работе путем изучения медицинской документации с целью *планирования* дальнейшей работы на совете полипрофессиональной





психосоциальная терапия в виде групповых и индивидуальных *психообразовательных тренингов* с пациентами и их родственниками, занятия по формированию навыков уверенного поведения, социального взаимодействия, разрешения конфликтных ситуаций в семье и на работе, *когнитивные тренинги* [8, 9, 23–25, 38]. Больным и их родственникам оказывается эмоциональная поддержка. Одним из наиболее важных аспектов работы является *профессиональная и учебная реадaptация пациентов*. В случаях появления проблемы при взаимодействии с административными структурами больным оказывается *инструментальная помощь* и поддержка.

При стабилизации состояния пациента и формировании стойкой ремиссии психосоциальное влияние на него снижается и принимается формы **регулярного ежемесячного наблюдения**. Проводится повторное патопсихологическое и социальное обследование, которое обычно верифицирует позитивную динамику.

Для анализа всех аспектов оказания помощи пациентам с первым психотическим эпизодом в КПБ им. Н.Н.Солодников в рамках существующей программы автоматизированного статистического учета («АСУ психиатрия») создана подпрограмма «Первый психотический эпизод».

Эффективность внедрения программы первого эпизода выражается в позитивных социальных и экономических показателях. Так, среди лиц, перенесших первый психотический эпизод (включенных в программу), 72,3% ресоциализировались, вернувшись к работе или учебе. Получили социальную поддержку в виде оформления III группы инвалидности в связи с утратой трудоспособности 9,2% из числа лиц, госпитализированных в отделение первого эпизода. В 65,4% случаев длительное наблюдение выявило улучшение взаимоотношений внутри семей в связи с осознанием и принятием факта наличия психического расстройства у близкого человека, что, в свою очередь, способствовало повышению уровня комплаентности поддерживающей терапии.

Современные подходы к терапии и реабилитации описываемой когорты больных способствовали снижению длительности пребывания в стационаре до 45–50 дней. В целом же работа, проводимая на всех этапах ведения пациентов с первым эпизодом, привела к тому, что процент повторных госпитализаций составляет в данной группе лиц всего 6,2%, что значительно ниже, чем среди других пациентов с шизофренией и расстройствами аффективного спектра.

Одной из причин положительных результатов данной программы мы считаем использование разумного подхода и оптимизацию психофармакотерапии путем назначения пролонгированных форм препаратов, что обеспечивало непрерывное гарантированное лечение с благоприятным соотношением «безопасность/эффект».

Нами был проведен анализ результатов терапии пациентов, получающих лечение пролонгированными формами атипичных нейролептиков (рисперидон, палиперидона пальмитат в форме инъекций) более 3 лет. Проанализированы 100 клинических случаев лиц, которым описанная терапия была назначена в период 2011–2017 гг. (1-я группа). Данные пациенты сравнивались по основным показателям с аналогичной группой больных (2-я группа, n=100), которые не получали пролонгированные атипичные нейролептики по причине отказа от инъекций, эффективной терапии другими нейролептиками в течение 3 лет в тот же временной период. Средний возраст больных 1-й группы составил  $21 \pm 3,4$  года, 2-й –  $21 \pm 3,4$  года. Первичная госпитализация произошла в среднем через  $2,3 \pm 3,4$  и  $2,2 \pm 3,4$  года от дебюта заболевания в 1 и 2-й группах соответственно. Все исследуемые пациенты страдали расстройствами шизофренического спектра (F). Среди них являлись инвалидами по

психическому расстройству 4% (3,2 и 3,4% в 1 и 2-й группах соответственно), остальные имели разную степень социализации, не отвечающей критериям стойкого снижения трудоспособности. За период наблюдения в 5% случаев в 1-й группе отмечались повторные госпитализации в стационар, когда не проводилась отмена пролонгированного нейролептика. При этом длительность госпитализации составила в среднем  $25 \pm 12$  дней, что значительно ниже, чем во 2-й группе, где в 16% случаев отмечались повторные госпитализации продолжительностью  $47 \pm 17$  дней.

Далее приводится клинический пример успешного применения инъекционной пролонгированной формы палиперидона пальмитата (Ксеплион) с кратностью введения один раз в месяц у пациента, включенного в программу «Первый психотический эпизод».

**Анамнез: Пациент Ц. 1990 года рождения.**

**Диагноз: F20.016.**

*Поступил в психиатрический стационар повторно по направлению врача-психиатра скорой помощи КПБ в сопровождении родителей.*

*Жалоб активно не предъявлял.*

*Анамнез собран со слов пациента и его родственников.*

*Наследственность психопатологически отягощена: двоюродная тетка по линии отца наблюдается у психиатра. Пациент родился в Омске, в полной семье, первым ребенком, имеет младшего брата. Проживал ранее один, сейчас с родителями.*

*Рос и развивался соответственно возрасту. В детском саду ничем от других детей не отличался. В школу пошел вовремя, адаптировался к трудностям, отставал от сверстников в чтении, но к 3-му классу с программой справлялся на «отлично», был лучшим учеником в классе, участвовал в конкурсах чтцов, утренниках и праздниках, родители отмечают, что «была отличная память на запоминание стихов». Часто конфликтовал с братом, дрался, считал, что «родители брата любят больше». С 7-го класса успеваемость резко снизилась, начал прогуливать уроки, наибольшие трудности были с математикой. Окончил 11 классов. В свободное время занимался спортом, увлекался плаванием, боксом. После школы поступил в Омский государственный университет путей сообщения (специальность «Торговое дело»). В вузе стал религиозен, начал ходить в церковь. В армии не служил (плоскостопие 3-й степени). После окончания вуза нигде не работал, находился на иждивении родителей, периодически имел случайные заработки.*

**Анамнез заболевания.** *Изменение психического состояния родители начали замечать с 2012 г., когда, учась в ОмГУПС, стал религиозен, начал ходить в церковь, отказываться проживать с ними, был агрессивен настроен, «чуть квартиру не разнес». Наиболее выражено состояние менялось в феврале-марте 2014 г., тогда высказывал множество идей религиозного содержания о Боге и Сатане, такое состояние продолжалось в течение 2–4 нед, затем самостоятельно проходило. В остальное время был относительно упорядочен в высказываниях. Тогда же стал увлекаться правильным питанием – «ел то, что растет в земле», отказался от употребления мяса, рыбы, молочных продуктов. Перестал следить за собой, общаться с друзьями, стал отгорожен, менял номера телефонов, чтоб его не нашли, дома читал книги о спорте, правильном питании, Библию. По настоянию родителей обращался к психологам, психиатру, целителям, но после этого «только замыкался больше в себе, становился мрачным». За 10 дней до первого поступления в психиатрический стационар прекратил есть, спать, говорил о вселении Сатаны, Боге, Библии, был агрессивен к матери.*

*Госпитализирован в стационарное отделение КПБ 05.02.2015 в недобровольном порядке. Внешне был неряшлив, волосы грязные, не стрижен. Сонлив, несколько заторможен. В беседу вступал спонтанно: «Во-первых, здравствуйте, во-вторых, какой укол мне поставили... я всю ночь молился Богу, молил, умолял...» Речь была практически монологом, несвязная, перескакивал с*

темы на тему, на вопросы в основном отвечал не по существу. Был загружен болезненными переживаниями. Охотно рассказывал: «С 23 августа обливался холодной водой, стал архангелом, об этом мне сказал Бог, начал искушать Сатана... вселяется в умы, души, пытается убить меня, говорит кого-то убить или себя... психиатр советовал излить семя на порнуху, чуть с братом не совокупили... Стал чувствовать сверхспособности, читаю мысли других». При этом в беседе демонстрировал их, рассказывая про собеседников, называл их вымышленными именами. Мышление было паралогичное с множественными соскальзываниями, ближе к разорванному. Обманы восприятия обнаруживал: замолкал, прислушивался к чему-то. На момент осмотра суицидальные мысли формально отрицал: «Я с ними борюсь, мне Бог помогает», – суицидальные тенденции не обнаруживал. Критика полностью отсутствовала: «Я на самом деле не дурак». Госпитализацию считал «волей Божьей». Лечение получал на основании решения Куйбышевского райсуда Омска от 09.02.2015. На фоне терапии галоперидолом и аминазином в поведении был упорядочен, от еды и лечения не отказывался, спал достаточно. Агрессии и суицидальной настроенности не обнаруживал, но галлюцинозную-параноидную симптоматику сохранялась.

С 17.02.2015 по 27.02.2015 находился на лечении с диагнозом: левосторонний хронический гнойный верхнечелюстной синусит, этмоидит, левосторонний острый фронтит, реактивный отек клетчатки левой орбиты в ЛОР-отделении МСЧ №4 с индивидуальным постом, проведена операция, дренирование левой лобной пазухи. Кроме лечения ЛОР-патологии принимал галоперидол 5 мг 3 раза в день. Со слов персонала, режиму ЛОР-отделения подчинялся, был спокоен, спал достаточно, общался избирательно со сверстниками, играл в настольные игры с ними, ел хорошо, поведением острой психопродукции не обнаруживал, но в беседах был фиксирован на религиозных темах, периодически отмечалась неусидчивость. По возвращении из МСЧ №4 активно продолжал высказывать бредовые идеи воздействия, величия, могущества. Сообщал, что является проводником Бога, через него Он передает все мысли и действия, может показать, какие, при этом демонстрировал «чтение мыслей» окружающих собеседников, «дар ясновидения». В процессе психокоррекционной и психообразовательной беседы согласился на продолжение лечения в условиях отделения первого психотического эпизода.

В связи с первичной госпитализацией 03.03.2015 был переведен в 26-е отделение, где при осмотре на вопросы отвечал в плане заданного, был многоречив. Активно высказывал бредовые идеи религиозного содержания: «Церковь – это центр мира», «Я являюсь посланником Бога». Госпитализацию в КПБ объяснял: «Что-то вроде семейного конфликта, моя семья почему-то не верит в Бога». Считал, что обладает божественным даром нести просвещение и веру в Бога людям. Моторно был заторможен, сонлив. Настроение снижено. Продолжена терапия галоперидолом 15 мг/сут, циклодолом 4 мг/сут, в связи с побочными явлениями дополнительно получал инфузионную терапию с витаминами и пирацетамом. В отделении адаптировался с трудом, оставался малообщительным, время проводил праздно, в пределах постели. Фон настроения оставался ровно сниженным, но сам пациент считал свое настроение хорошим: «Ведь со мною Бог, от этого мне хорошо». Эмоционально был обеднен. Обманы восприятия и суицидальные мысли категорически отрицал. Сохранялись бредовые идеи религиозного содержания. В дальнейшем на фоне терапии появилась частичная критика к болезни. Был настроен на длительный прием лекарств. Нормализовались отношения с родителями. Осмотрен комиссионно, выставлен диагноз «шизофрения параноидная». Во время комиссионного осмотра дал письменное информированное согласие на госпитализацию и лечение в условиях психиатрического стационара. В дальнейшем в контрольных анализах крови было выявлено повышение трансаминаз, неоднократно осматривался терапевтом, выставлен диагноз: токсический (лекарственный) гепатит, назначены ферменты, детоксикация, гепатопротекторы. В связи с очередным резким повышением трансаминаз: аланинаминотрансфера-

зы – до 350 Е/л, аспартатаминотрансферазы – 177 Е/л. Были скорректированы соматическая терапия, а также психофармакотерапия – переведен на препарат Инвега. Пациент отмечал улучшение самочувствия, «уменьшилась сонливость, заторможенность, улучшилось настроение». Бредовые идеи утратили свою актуальность. Стал высказывать планы на будущее, тяготиться пребыванием. Ходил на прогулки с родителями, участвовал в трудотерапии, с работой справлялся. Неоднократно находился в адаптационных отпусках, в которых выполнял все рекомендации лечащего врача. В биохимическом анализе крови отмечалась положительная динамика – уменьшились показатели трансаминаз, продолжал получать гепатопротекторы.

В последующем в связи с недостаточной критикой к заболеванию был переведен на палиперидон пальмитат (Ксеплион) 150 мг 4 нед. Получил три плановых инъекции за время нахождения в стационаре, перенес смену терапии хорошо. Показатели биохимического анализа крови пришли в норму. В психическом статусе ухудшения не было. Выписан из отделения с ровным настроением, отсутствием психопродуктивной симптоматики. Рекомендации пациенту о дальнейшем длительном приеме психофармакотерапии были даны родителям.

После выписки продолжил проживать самостоятельно, родители регулярно навещали. Трудоустроивался грузчиком. Много читал исторической литературы. Активно посещал участкового психиатра, получал инъекции Ксеплиона 150 мг один раз в 4 нед. Психическое состояние было стабильным. Отказался от терапии в феврале 2017 г. Полгода состояние было относительно удовлетворительным, поведение упорядоченным, но снова стал испытывать слуховые псевдогаллюцинации. Психическое состояние ухудшилось резко, за 3 нед до госпитализации, появились императивные голоса, нарушился сон, аппетит, периодически был возбужден. Мать написала заявление с просьбой о госпитализации сына.

Доставлен скорой помощью в КПБ 02.12.2017. Во время госпитализации в приемное отделение был возбужден, в связи с чем дежурным врачом направлен в 7-е отделение, назначен препарат Аминазин с целью купирования психомоторного возбуждения. Госпитализирован в недобровольном порядке согласно ст. 29 п. «а, в» закона РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». При осмотре в отделении был ориентирован во всех сферах правильно. Моторно спокоен, немного медлителен, гипомимичен. Фон настроения несколько снижен, но сам пациент считал свое настроение хорошим. Сказал, что слышит «голоса демонов». Показал, как он защищается от них, положив свои руки в область паха: «Демоны пытаются мной овладеть, слышу их голоса в голове, надо создавать семью». Суицидальные мысли отрицал. Мышление было паралогичное, в беседе формален, полностью переживаниями не делился. Внимание быстроистощаемое. Память и интеллект не страдали. Критика к болезни формальная, но был настроен на лечение. В ходе психиатрического освидетельствования в присутствии комиссии врачей-психиатров дал письменное согласие и расписался в стандартных бланках. На фоне начатого лечения раствором галоперидола, Аминазина вел себя спокойно, большую часть времени находился в постели, ночью спал.

Переведен для дальнейшего лечения в отделение первого психотического эпизода (26-е). При поступлении ориентирован во всех сферах верно. Моторно был спокоен, немного заторможен. В беседу вступал охотно, был склонен к рассуждательству, особенно на религиозную тематику. Фон настроения был ближе к приподнятому, считал себя «посланником Бога». Тревоги, раздражительности не было. Мышление протекало в среднем темпе, было разноплановое, паралогичное, с символизмом, бредовое, с парафренизацией. Активно высказывал бредовые идеи воздействия, религиозного характера, считал себя «приближенным к Господу», что им «овладевают злые силы, Сатана», слышит его голос, «он проверяет меня так». Во время беседы с врачом обнаруживал слуховые обманы восприятия, сам этого не отрицал.

В 26-м отделении продолжено лечение инъекционным галоперидолом с корректором, Аминазином. Активно высказывал бредовые идеи. Критические способности были снижены. С пациентом регулярно проводилась психообразовательная работа. В последующем на увеличении дозы галоперидола до 20 мг/сут сохранялась активная галлюцинаторная симптоматика бредовые идеи религиозного характера. Во время одной из прогулок с медицинским персоналом по территории больницы под воздействием императивных слуховых галлюцинаций пытался бежать. Как рассказал пациент впоследствии: «Голоса сказали мне, что я свободен», – но, добежав до поста охраны, «напугался содеянного» и вернулся самостоятельно в отделение. В связи с резистентностью к терапии, сохраняющейся галлюцинаторно-бредовой продукцией был переведен на клозапин с постепенным наращиванием дозировки до 300 мг/сут. Мышление протекало в среднем темпе, было разноплановым, паралогичным, аутистичным, с парафренизацией. Периодически испытывал слуховые обманы восприятия, галлюциноз носил хронический характер. Из домашних отпусков возвращался в отделение вовремя, дома принимал терапию регулярно. Родители ставили вопрос о направлении пациента на медико-социальную экспертизу для установления группы инвалидности.

Выписан 31.01.2018 для долечивания и проведения реабилитационных мероприятий в 33-е отделение. Фон настроения был ближе к ровному. Эмоционально был обеднен, маловыразителен. Гипомимичен. Мышление в замедленном темпе, паралогичное. Сохранялись отрывочные бредовые идеи религиозного, парафренного характера, а также проявления хронического слухового галлюциноза: «Слышал голоса ангелов, которые говорят, что надо заниматься спортом, вести здоровый образ жизни». В связи с этим пациент в настоящую госпитализацию бросил курить и спрашивал у врача, можно ли снова стать вегетарианцем. Критика к состоянию была крайне поверхностная, но формально был настроен на лечение в дневном стационаре, куда приходил вовремя, регулярно, в сопровождении кого-то из родителей. Резких колебаний настроения не отмечалось. Сохраняются отрывочные бредовые идеи религиозного, парафренного характера, а также хронический слуховой галлюциноз, «голоса» носят комментирующий характер, говорят вести «здоровый образ жизни». В биохимическом анализе крови отмечалось повышение трансаминаз. Пациент жаловался на выраженную сонливость. Проведена коррекция психофармакотерапии: к лечению был добавлен палиперидон, проведено постепенное снижение дозы клозапина с последующей полной его отменой. Самочувствие пациента улучшилось, уменьшились дневная сонливость и интенсивность галлюцинаторных переживаний. Несмотря на регулярно проводимую психообразовательную работу, критика к болезни у пациента оставалась крайне поверхностная, и для облегчения контроля за приемом лекарств в амбулаторных условиях он был переведен на инъекционный пролонгированный палиперидон (Ксеплион) с последующей положительной динамикой состояния. Нормализовались показатели трансаминаз в биохимическом анализе крови. Больной стал более откровенен в беседах с врачом, проявляет активность на групповых реабилитационных занятиях. Дома без побуждения родителей вовлекается в домашние дела, отношения с ними ровные. Увлёкся рисованием, приобрел принадлежности для этого. Высказывает реальные планы на будущее: намерен трудоустроиться, совместно со специалистом по социальной работе отделения составил резюме для размещения на соответствующем сайте. Лучше следит за внешним видом. Родители настаивают на определении инвалидности сыну, у которого планируется выписка на психиатрический участок для пациентов первого психотического эпизода, где будут продолжены подобранная психофармакотерапия и психосоциальная реабилитация.

## Литература/References

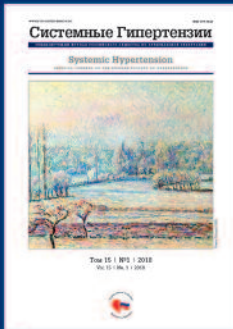
1. Абрамов В.А., Жигулина И.В., Кислицкая И.И. Первый психотический эпизод и проблемы медико-социальной реабилитации больных. *Журн. психиатрии и мед. психологии.* 2005; 1: 3–9.

- Abramov V.A., Zbigulina I.V., Kislitskaia I.I. *Pervyi psikhoticheskii epizod i problemy mediko-sotsial'noi rehabilitatsii bol'nykh.* *Zburn. psikhiiatrii i med. psikhologii.* 2005; 1: 3–9. [in Russian]
2. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. и др. Мотивы отказов больных шизофренией от длительной антипсихотической терапии. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2009. / Avedisova A.S., Iastrebov D.V. i dr. *Motivy otkazov bol'nykh sbizofreniei ot dlitel'noi antipsikhoticheskoi terapii.* *Psikhiatriia i psikhofarmakoterapiia.* 2009. [in Russian]
3. Альшина Е.Н., Шадрин И.В., Мамин Г.В., Пугачев А.Н. Комплексное лечение первого эпизода параноидной шизофрении у пациентов молодого возраста. *Вестн. ЮУрГУ.* 2012; 28: 63–6. / Al'shina E.N., Shadrin I.V., Mamin G.V., Pugachev A.N. *Kompleksnoe lechenie pervogo epizoda paranoidnoi sbizofrenii u patsientov mladogo vozrasta.* *Vestn. IuUrGU.* 2012; 28: 63–6. [in Russian]
4. Бессонова А.А., Любов Е.Б. Первый эпизод шизофрении: клинико-эпидемиологический и социально-экономический аспекты. *Рос. психиатрич. журн.* 2008; 2: 46–50. / Bessonova A.A., Liubov E.B. *Pervyi epizod sbizofrenii: kliniko-epidemiologicheskii i sotsial'no-ekonomicheskii aspekty.* *Ros. psikhiiatrich. zburn.* 2008; 2: 46–50. [in Russian]
5. Будза В.Г., Отмахов А.П., Прусс Г.Б. Отделение первого психотического эпизода – новая форма организации психиатрической помощи больным шизофренией. *Соц. и клин. психиатрия.* 2005; 15 (4): 58–62. / Budza V.G., Otmakho A.P., Pruss G.B. *Otdelenie pervogo psikhoticheskogo epizoda – novaia forma organizatsii psikhiiatricheskoi pomoshchi bol'nym sbizofreniei.* *Sots. i klin. psikhiiatriia.* 2005; 15 (4): 58–62. [in Russian]
6. Былим И.А., Шуклин Ю.М. Эффективность терапии и психосоциальной реабилитации больных с первым психотическим эпизодом. *Сиб. вестн. психиатрии и наркологии.* 2007; 4 (47): 113–5. / Bylim I.A., Shuklin Yu.M. *Effektivnost' terapii i psikhosotsial'noi rehabilitatsii bol'nykh s pervym psikhoticheskim epizodom.* *Sib. vestn. psikhiiatrii i narkologii.* 2007; 4 (47): 113–5. [in Russian]
7. Воловик В.М. К вопросу о ранней реабилитации больных шизофренией. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 1972; 72 (3): 417–37. / Volovik V.M. *K voprosu o rannei rehabilitatsii bol'nykh sbizofreniei.* *Zburn. neuropatologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova.* 1972; 72 (3): 417–37. [in Russian]
8. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь). М., 2010. / Gurovich I.A., Shmukler A.B. *Pervyi psikhoticheskii epizod (problemy i psikhiiatricheskaiia pomoshch').* М., 2010. [in Russian]
9. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Дороднова А.С., Мовина Л.Г. Клиника первого психотического эпизода (дневной стационар или отделение с режимом дневного стационара, профилированные для помощи больным с первым психотическим эпизодом). *Методические рекомендации.* М., 2003. / Gurovich I.A., Shmukler A.B., Dorodnova A.S., Movina L.G. *Klinika pervogo psikhoticheskogo epizoda (dnevnoi statsionar ili otdelenie s rezhimom dnevnogo stacionara, profilirovannye dlia pomoshchi bol'nym s pervym psikhoticheskim epizodom).* *Metodicheskie rekomendatsii.* М., 2003. [in Russian]
10. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Длительное применение рисперидона у больных с первым психотическим эпизодом. *Психиатрия.* 2010; 4: 52–7. / Gurovich I.A., Shmukler A.B. *Dlitel'noe primenenie risperidona u bol'nykh s pervym psikhoticheskim epizodom.* *Psikhiiatriia.* 2010; 4: 52–7. [in Russian]
11. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Дороднова А.С., Калашиникова И.И. Персонализирующий эффект антипсихотиков в комплексной терапии больных с впервые возникшими психотическими состояниями. *Соц. и клин. психиатрия.* 2011; 21 (1): 43–8. / Gurovich I.A., Shmukler A.B., Dorodnova A.S., Kalashnikova I.I. *Resotsializiruiushchii effekt antipsikhotikov v kompleksnoi terapii bol'nykh s vpervye vznikshimi psikhoticheskimi sostoianiiami.* *Sots. i klin. psikhiiatriia.* 2011; 21 (1): 43–8. [in Russian]
12. Дороднова А.С. Клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами. *Дис. ... канд. мед. наук.* М., 2006. / Dorodnova A.S. *Kliniko-sotsialnye i organizatsionnye aspekty pomoshchi bol'nym sbizofreniei i rasstroistvami shizofrenicheskogo spektra s pervymi psikhoticheskimi epizodami.* *Diss. ... kand. med. nauk.* М., 2006.



**«Consilium Medicum»**

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



**«Системные гипертензии»**

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



**«Кардиосоматика»**

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



**«Терапевтический Архив»**

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



**«Справочник Поликлинического Врача»**

- для врачей поликлиник
- 6 номеров в год
- тираж 45 000 экз.



**«Участковый Терапевт»**

- для терапевтов поликлиник
- 12 номеров в год
- тираж 35 000 экз.



**Педиатрия – приложение к журналу «Consilium Medicum».**

- 4 номера в год
- гл. редактор И.Н.Захарова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



**Гастроэнтерология – приложения к журналу «Consilium Medicum»**

- 2 номера в год.
- Тираж 20 000 экз.



**Хирургия – приложения к журналу «Consilium Medicum»**

- 2 номера в год.
- Тираж 20 000 экз.



**Болезни органов дыхания – приложения к журналу «Consilium Medicum»**

- 1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



**Дерматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»**

- 4 номера в год.
- Тираж 15 000 экз.



**Неврология и Ревматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»**

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.

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



**«Гинекология»**

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



**«Современная Онкология»**

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



**«Психиатрия и психофармакотерапия»**

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



**«Психические расстройства в общей медицине»**

- для психиатров и терапевтов
- 4 номера в год
- гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



**«Дневник психиатра»**

- для психиатров
- 4 номера в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 15 000 экз.



**«Сеченовский вестник»**

- для психиатров
- 4 номера в год
- тираж 1 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



**«Участковый Педиатр»**

- для педиатров поликлиник
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



**«Газета Невролога»**

- для неврологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



**«Женская Консультация»**

- для акушеров-гинекологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



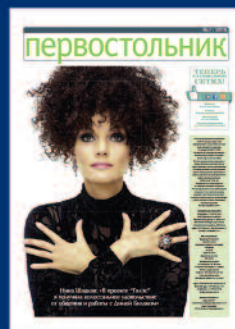
**Dental Tribune**  
Стоматологическая газета (лицензионный проект)

- для стоматологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



**«Справочник провизора»**

- для провизоров, рассылка по аптекам России
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



**«Первостольник» (газета)**

- для провизоров и фармацевтов
- 12 номеров в год
- тираж 50 000 экз.

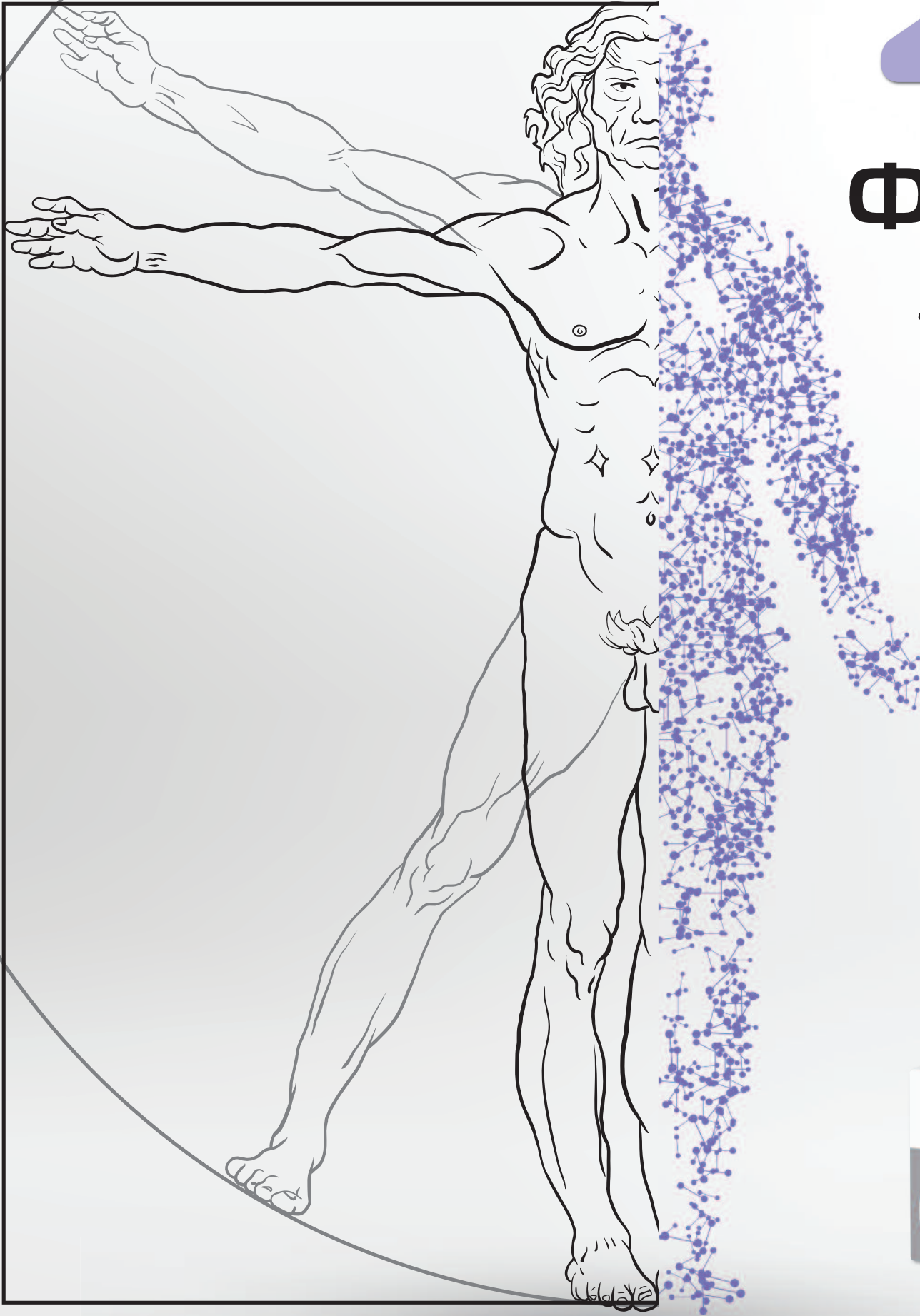
# 20

## Фена

**Эволюция  
революция**

**Преимущества  
и управление**

- пе
- Н
- та



1. Отчет об исследовании биофармацевтики и фармакокинетики Феназепам 1 мг таблеток, ДФФ  
2. Инструкция по медицинскому применению Феназепам 1 мг таблеток, ЛП005121 от 19.08.2019 г.  
\*Время достижения максимальной концентрации

# 019

## Феназепам®

### Эффективность легенды, Удобная форма

Эффективность переносимости<sup>1</sup>  
Удобное проведение курсом терапии<sup>2</sup>

Лучшая субъективная  
переносимость терапии<sup>1</sup>

Оптимальное назначение количества  
таблеток, необходимого  
на курс<sup>2</sup>

Более быстрое начало  
действия

- Стах\* достигается  
на 29% быстрее<sup>1</sup>



Эквивалентности Феназепаму таблеток для перорального приема 1 мг  
диспергируемых в полости рта.  
При применении препарата Феназепам® таблетки, диспергируемые  
10.2018.  
в равной концентрации препарата в крови.

Реклама

Январь						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Июль						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Февраль						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28			

Август						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

Март						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

Сентябрь						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

Апрель						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

Октябрь						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Май						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

Ноябрь						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

Июнь						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Декабрь						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

**Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феназепам®. Регистрационный номер:** ЛП-005121 от 19.10.2018. **Торговое наименование:** Феназепам®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин. **Лекарственная форма:** таблетки, диспергируемые в полости рта. **Состав. Одна таблетка содержит:** действующее вещество: бромдигидрохлорфенилбензодиазепин – 0,25 мг или 0,50 мг или 1,00 мг; вспомогательные вещества: бетадекс (бета-циклодекстрин), перлитол флэш (маннитол и крахмал кукурузный), магнезия стеарат. **Фармакотерапевтическая группа:** Анксиолитическое средство (транквилизатор). **Код АТХ:** [N05BX]. **Фармакологические свойства. Фармакодинамика:** Анксиолитическое средство (транквилизатор) бензодиазепинового ряда. Оказывает анксиолитическое, седативно-снотворное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие. **Фармакокинетика.** После приема внутрь бромдигидрохлорфенилбензодиазепин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, время достижения максимальной концентрации (Т<sub>max</sub>) в плазме крови 1–2 ч. Метаболизируется в печени. Период полувыведения бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (Т<sub>1/2</sub>) от 6 до 18 ч. Выводится бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в основном почками в виде метаболитов. **Показания к применению:** купирование приступов тревоги, агитации, страха (включая панические атаки, и другие состояния, сопровождающиеся повышенной раздражительностью, напряженностью, эмоциональной лабильностью); невротические, неврозоподобные, психопатические и психопатоподобные состояния, реактивные психозы, вегетативные дисфункции, ипохондрическо-сенестопатический синдром (в том числе резистентные к действию других транквилизаторов); расстройства сна; профилактика состояний страха и эмоционального напряжения; в качестве вспомогательного средства для лечения пациентов с височной и миоклонической эпилепсией; повышенный мышечный тонус, гиперкинезы и тики, ригидности мышц при поражении центральной нервной системы (ЦНС); в составе комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу (в том числе к другим бензодиазепинам) или вспомогательным веществам. Кома, шок, миастения, закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность), острые отравления алкоголем (с ослаблением жизненно важных функций), наркотическими анальгетиками и снотворными средствами, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (возможно усиление дыхательной недостаточности), острая дыхательная недостаточность, тяжелая депрессия (могут проявляться суицидальные наклонности), беременность (особенно I триместр), период грудного вскармливания. Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность Феназепам® не определены). **Меры предосторожности при применении:** С осторожностью применять при печеночной недостаточности и/или недостаточности при функции почек, церебральной и спинальной атаксии, лекарственной зависимости в анамнезе, склонности к злоупотреблению психоактивными лекарственными средствами, гиперкинезах, органических заболеваниях головного мозга, психозе (возможны парадоксальные реакции), депрессии, гипопротениемии, ночном апноэ (установленном или предполагаемом), у пациентов пожилого возраста. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Независимо от приема пищи. Таблетку принимают сразу же после ее извлечения из упаковки. Таблетку следует держать на языке до ее полного растворения и затем проглотить, не запивая жидкостью. При выраженной агитации, страхе, приступах тревоги по типу панической атаки (сердцебиение, страх, усиленное потоотделение и т.д.) прием препарата начинают с дозы 1–2 мг, повторяя при необходимости прием каждые 1,5 часа по 1 мг до полного купирования симптомов. Для лечения невротических, психопатических, неврозоподобных и психопатоподобных состояний начальная доза – 0,5–1 мг 2–3 раза в сутки. Через 2–4 дня с учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 4–6 мг/сут. При нарушениях сна – 0,25–0,5 мг за 20–30 мин до сна. При лечении эпилепсии – 2–10 мг/сут. При повышенном мышечном тонусе, гиперкинезах и тиках, ригидности мышц при поражении ЦНС препарат назначают по 2–3 мг 1–2 раза в сутки. Для лечения алкогольной абстиненции – внутрь, по 2–5 мг/сут. Разовая доза обычно составляет 0,5–1 мг. Средняя суточная доза – 1,5–5 мг, ее разделяют на 2–3 приема, обычно по 0,5–1 мг утром и днем и до 2,5 мг на ночь. Максимальная суточная доза – 10 мг. Во избежание развития лекарственной зависимости при курсовом лечении продолжительность применения Феназепам® составляет 2 недели (в отдельных случаях длительность лечения может быть увеличена до 2 месяцев). При отмене Феназепам® дозу уменьшают постепенно. **Побочное действие:** лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, (озноб, гипертермия, боль в горле, чрезмерная утомляемость или слабость), анемия, тромбоцитопения; в начале лечения (особенно у пожилых больных) – сонливость, чувство усталости, головокружение, снижение способности к концентрации внимания, атаксия, дезориентация, неустойчивость походки, замедление психических и двигательных реакций, спутанность сознания, головная боль, тремор, снижение памяти, нарушения координации движений (особенно при высоких дозах), дистонические экстрапиримидные реакции (неконтролируемые движения, в т.ч. глаз), астения, миастения, дизартрия, эпилептические припадки (у больных эпилепсией), парадоксальные реакции (агрессивные вспышки, психомоторное возбуждение, страх, суицидальная наклонность, мышечный спазм, галлюцинации, возбуждение, раздражительность, тревожность, бессонница), эйфория, депрессия, подавленность настроения, привыкание, лекарственная зависимость, нарушение зрения (диплопия), снижение артериального давления, тахикардия, сухость во рту или слюнотечение, изжога, тошнота, рвота, снижение аппетита, запоры или диарея, нарушение функции печени, повышение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, желтуха, недержание мочи, задержка мочи, нарушение функции почек, снижение или повышение либидо, дисменорея, кожная сыпь, зуд, снижение массы тела. При резком снижении дозы или прекращении приема возможно развитие синдрома «отмены» (раздражительность, нервозность, нарушения сна, дисфория, спазм гладких мышц внутренних органов и скелетной мускулатуры, деперсонализация, усиление потоотделения, депрессия, тошнота, рвота, тремор, расстройства восприятия, в т.ч. гиперакция, парестезия, светобоязнь, тахикардия, судороги, острый психоз). **Передозировка: Симптомы:** выраженное угнетение сознания, сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, выраженная сонливость, длительная спутанность сознания, снижение рефлексов, длительная дизартрия, нистагм, тремор, брадикардия, одышка или затрудненное дыхание, снижение артериального давления, кома. **Лечение:** промывание желудка, прием активированного угля, контроль за жизненно важными функциями организма, поддержание дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, симптоматическая терапия. Гемодиализ малоэффективен. Специфический антагонист: флумазенил (в условиях стационара) – внутривенно 0,2 мг (при необходимости до 1 мг) на 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе натрия хлорида. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** При одновременном применении Феназепам® снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом. Феназепам® может повышать токсичность зидовудина. Отмечается взаимное усиление эффекта при одновременном применении антипсихотических, противосудорожных или снотворных средств, а также центральных миорелаксантов, наркотических анальгетиков, этанола. Ингибиторы микросомального окисления повышают риск развития токсических эффектов. Индукторы микросомальных ферментов печени уменьшают эффективность. Феназепам® повышает концентрацию имипрамина в сыворотке крови. При одновременном применении с гипотензивными средствами возможно усиление антигипертензивного действия. На фоне одновременного назначения с клозапином возможно усиление угнетения дыхания. **Особые указания:** При применении таблеток диспергируемые следует брать только сухими руками. При почечной и/или печеночной недостаточности и длительном лечении необходимо контролировать картину периферической крови и активность печеночных ферментов. У пациентов, не принимавших ранее психоактивные лекарственные средства, наблюдается терапевтический ответ на применение Феназепам® в более низких дозах, по сравнению с больными, принимавшими антидепрессанты, анксиолитики или страдающие алкоголизмом. Подобно другим бензодиазепинам, обладает способностью вызывать лекарственную зависимость при длительном (более 2 недель) применении в больших дозах (более 4 мг/сут). При внезапном прекращении приема может отмечаться синдром «отмены» (в т.ч. депрессия, раздражительность, бессонница, повышенное потоотделение и др.), особенно при длительном приеме (более 8–12 недель). Требуется соблюдение особой осторожности при назначении препарата при депрессиях, так как препарат может быть использован для реализации суицидальных намерений. При возникновении у пациентов таких необычных реакций, как повышенная агрессивность, острые состояния возбуждения, чувство страха, мысли о самоубийстве, галлюцинации, усиление мышечных судорог, затруднение засыпания, поверхностный сон, лечение следует прекратить. В процессе лечения пациентам категорически запрещается употребление этанола. Эффективность и безопасность применения препарата у пациентов моложе 18 лет не установлена. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. В период лечения запрещается управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. **Форма выпуска:** Таблетки, диспергируемые в полости рта, 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг. По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку, по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку с перфорацией из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 1, 2, 3 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. **Условия хранения:** В оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей:** АО «Валента Фарм». 141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2. Тел. +7 (495) 933 48 62, факс +7 (495) 933 48 63. **Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Феназепам®.**



- sotsial'nye i organizatsionnye aspekty pomoshchi bol'nym szizofreniei i rasstroistvami szizofrenicheskogo spektra s pervymi psikhobicheskimi epizodami. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2006. [in Russian]
13. Дороднова А.С. Оценка эффективности помощи больным в клинике первого психотического эпизода по сравнению с традиционными подходами. *Материалы XIV съезда психиатров России*. Москва, 15–18 ноября 2005 г. М., 2005; с. 51. / Dorodnova A.S. Otsenka effektivnosti pomoshchi bol'nym v klinike pervogo psikhobicheskogo epizoda po sravneniiu s traditsionnymi podkhodami. *Materialy KhIV s'ezda psikhiatrov Rossii*. Moskva, 15–18 noiabria 2005 g. M., 2005; s. 51. [in Russian]
  14. Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К. Динамика нейрокognитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5-летнего катамнеза. *Соц. и клин. психиатрия*. 2008; 18 (2): 15–25. / Zaitseva Yu.S., Korsakova N.K. Dinamika neirokognitivnogo defitsita u patsientov s razlichnoi stepen'iu progredientnosti szizofrenii pri pervykh pristupakh i v techenie 5-letnego katamneza. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2008; 18 (2): 15–25. [in Russian]
  15. Зайцева Ю.С., Саркисян Г.Р., Саркисян В.В., Сторожак Я.А. Сравнительное исследование нейрокognитивного профиля больных параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством с первыми психотическими эпизодами. *Соц. и клин. психиатрия*. 2011; 21 (2): 5–11. / Zaitseva Yu.S., Sarkisian G.R., Sarkisian V.V., Storozhak Ya.A. Srovnitel'noe issledovanie neirokognitivnogo profilia bol'nykh paranoidnoi szizofreniei i szizoafektivnym rasstroistvom s pervymi psikhobicheskimi epizodami. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2011; 21 (2): 5–11. [in Russian]
  16. Кан Р.С., Флейшбакер В.В., Ботер Х. и др. Эффективность антипсихотических препаратов при первом эпизоде шизофрении и шизофреноформного расстройства: открытое рандомизированное клиническое исследование. *Соц. и клин. психиатрия*. 2008; 18 (3): 39–49. / Kan R.S., Fleishbaker V.V., Boter Kh. i dr. Effektivnost' antipsikhoticheskikh preparatov pri pervom epizode szizofrenii i szizofreniformnogo rasstroistva: otkrytoe randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2008; 18 (3): 39–49. [in Russian]
  17. Ким Б, Ли С.-Х., Янг Й.К. и др. Инъекционные антипсихотики длительного действия для лечения больных с первым эпизодом шизофрении: за и против. *Соц. и клин. психиатрия*. 2013; 23 (3): 79–82. / Kim B, Li S.-Kh., Yang I.K. i dr. In'ektsionnye antipsikhotiki dlitel'nogo deistviia dlia lecheniia bol'nykh s pervym epizodom szizofrenii: za i protiv. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2013; 23 (3): 79–82. [in Russian]
  18. Колоцкая Е.В., Смудевич А.Б. Палиперидона пальмитат (ксеплион) при поддерживающей терапии больных шизофренией: результаты натуралистического исследования. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2013; 11: 50–3. / Koliutskaya E.V., Smulevich A.B. Paliperidona pal'mitat (kseplion) pri podderzhivaiushchei terapii bol'nykh szizofreniei: rezultaty naturalisticheskogo issledovaniia. *Zburn. nevrologii i psikiatrii*. 2013; 11: 50–3. [in Russian]
  19. Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономический анализ поддерживающей терапии сероквелем, rispолептом и zipрексой больных с первым эпизодом шизофрении. *Соц. и клин. психиатрия*. 2005; 15 (2): 50–7. / Liubov E.B., Chapurin S.A., Churilin Yu.Yu. Farmakoeconomicheskii analiz podderzhivaiushchei terapii serokvelem, rispoleptom i zipreksoi bol'nykh s pervym epizodom szizofrenii. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2005; 15 (2): 50–7. [in Russian]
  20. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении Рисполептом Конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов российской когорты международного исследования E-STAR). *Соц. и клин. психиатрия*. 2011; 21 (3): 66–73. / Liubov E.B. Mnogostoronniy analiz effektivnosti dlitel'nogo lecheniia szizofrenii Rispoleptom Konsta v pousednevnoi psikiatricheskoi praktike (dannye 12 mesiatsev lecheniia patsientov rossiskoi kogorty mezhdunarodnogo issledovaniia E-STAR). *Sots. i klin. psikiatriia*. 2011; 21 (3): 66–73. [in Russian]
  21. Любов Е.Б. Инъекционные антипсихотики длительного действия при первом эпизоде шизофрении: клиническая перспектива (аналитический обзор). *Рос. психиатрич. журн.* 2013; 6: 59–9. / Liubov E.B. In'ektsionnye antipsikhotiki dlitel'nogo deistviia pri pervom epizode szizofrenii: klinicheskaiia perspektiva (analiticheskii obzor). *Ros. psikiatrich. zburn.* 2013; 6: 59–9. [in Russian]
  22. Любов Е.Б. Пятилетнее лечение палиперидоном пальмитатом (Ксеплион®) больных в первом эпизоде шизофрении: фармакоэкономический прогноз. *Материалы Всероссийской научно-практич. конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» (Санкт-Петербург, 14–17 мая 2014 г.)*. СПб., 2014; с. 799–800. / Liubov E.B. Piatiletnee lechenie paliperidonom pal'mitatom (Kseplionom®) bol'nykh v pervom epizode szizofrenii: farmakoeconomicheskii prognoz. *Materialy Vserossiiskoi nauchno-praktich. konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Mezhdistsiplinarnyi podkhod v ponimanii i lechenii psikhicheskikh rasstroistv: mif ili real'nost'?" (Sankt-Peterburg, 14–17 maia 2014 g.)*. SPb., 2014; s. 799–800. [in Russian]
  23. Михайлова И.И. Самостигматизация психически больных: описание и типология. *Психиатрия*. 2004; 2: 23–30. / Mikhalova I.I. Samostigmatizatsiia psikhicheski bol'nykh: opisaniie i tipologii. *Psikiatriia*. 2004; 2: 23–30. [in Russian]
  24. Мовина Л.Г. Опыт применения программы комплексного терапевтического вмешательства у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания. *Соц. и клин. психиатрия*. 2007; 17 (3): 48–56. / Movina L.G. Opyt primeneniia programmy kompleksnogo terapevicheskogo vmeshatel'stva u bol'nykh szizofreniei i rasstroistvami szizofrenicheskogo spektra na nachal'nykh etapakh zabolevaniia. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2007; 17 (3): 48–56. [in Russian]
  25. Мовина Л.Г. Психосоциальная терапия больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами. *Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.* / Movina L.G. Psikhosotsial'naiia terapiia bol'nykh szizofreniei i rasstroistvami szizofrenicheskogo spektra s pervymi psikhobicheskimi epizodami. *Dis. ... kand. med. nauk. M., 2005.* [in Russian]
  26. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Препараты пролонгированного действия в поддерживающей терапии больных с первым психотическим эпизодом. *Соц. и клин. психиатрия*. 2014; 24 (3): 67–72. / Petrova N.N., Kucher E.O. Preparaty prolongirovannogo deistviia v podderzhivaiushchei terapii bol'nykh s pervym psikhobicheskimi epizodom. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2014; 24 (3): 67–72. [in Russian]
  27. Петрова Н.Н., Серазетдинова Л.Г., Баранов С.Н. и др. Ксеплион в решении актуальных проблем лечения больных шизофренией. *Соц. и клин. психиатрия*. 2013; 23 (1): 73–8. / Petrova N.N., Serazetdinova L.G., Baranov S.N. i dr. Kseplion v reshenii aktual'nykh problem lecheniia bol'nykh szizofreniei. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2013; 23 (1): 73–8. [in Russian]
  28. Савин А.А. Взаимосвязь степени нарушения когнитивных функций и показателей социального функционирования у больных с первым психотическим эпизодом. *Журн. психиатрии и мед. психологии*. 2010; 1–2: 115–8. / Savin A.A. Vzaimosviiaz' stepeni narusheniia kognitivnykh funktsii i pokazatelei sotsial'nogo funktsionirovaniia u bol'nykh s pervym psikhobicheskimi epizodom. *Zburn. psikiatrii i med. psikhologii*. 2010; 1–2: 115–8. [in Russian]
  29. Сергеева О.Е. Особенности доманифестных состояний у больных с первым психотическим эпизодом. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина*. 2012; 2: 30–4. / Sergeeva O.E. Osobennosti domanifestnykh sostoianii u bol'nykh s pervym psikhobicheskimi epizodom. *Psikiatriia i psikhofarmakoterapiia im. P.B.Gannushkina*. 2012; 2: 30–4. [in Russian]
  30. Фаддеев Д.В., Петрова Н.Н., Рызыграева С.Ю. Диагностика и терапия больных с первым эпизодом в условиях психиатрического стационара. *Материалы Всероссийской научно-практич. конференции с международным участием «Меж-*

- дисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» (Санкт-Петербург, 14–17 мая 2014 г.). СПб., 2014; с. 201–3. / Faddeev D.V., Petrova N.N., Razygraeva S.I. *Diagnostika i terapiia bol'nykh s pervym epizodom v usloviakh psikhiatricheskogo stacionara. Materialy Vserossiiskoi nauchno-praktich. konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Mezhdistsiplinarnyi podkhod v ponimanii i lechenii psikhicheskikh rassstroistv: mif ili real'nost'?"* (Sankt-Peterburg, 14–17 maia 2014 g.). SPb., 2014; s. 201–3. [in Russian]
31. Хальшоф П., Канн Р.С. Что происходит после первого эпизода? Обзор литературы о развитии изменений структуры мозга у больных хронической шизофренией. *Соц. и клин. психиатрия*. 2011; 21 (1): 54–60. / Khabshof P., Kann R.S. *Chto proiskhodit posle pervogo epizoda? Obzor literatury o razvitii izmenenii struktury mozga u bol'nykh khronicheskoi shizofreniei. Sots. i klin. psikhiiatriia*. 2011; 21 (1): 54–60. [in Russian]
  32. Питер Б. Джонс, Питер Ф. Бакли. Шизофрения: клиническое руководство. Пер. с англ. под ред. С.Н. Мосолова. М.: МЕДпрессинформ, 2009. / Piter B. Dzbons, Piter F. Bakli. *Shizofreniia: klinicheskoe rukovodstvo. Per. s angl. pod red. S.N. Mosolova*. M.: MEDpressinform, 2009. [in Russian]
  33. Ястребов В.С. Антипсихотическая терапия с использованием современных инъекционных препаратов длительного выведения. Клинико-фармакологические рекомендации по применению препарата Ксеплион (<https://www.rmjr.ru/articles/psikhiiatriya/>). / Iastrebov V.S. *Antipsikhoticheskaia terapiia s ispol'zovaniem sovremennykh in'ektsionnykh preparatov dlitel'nogo vyvedeniia. Kliniko-farmakologicheskie rekomendatsii po primeneniiu preparata Kseplion* (<https://www.rmjr.ru/articles/psikhiiatriya/>). [in Russian]
  34. Ястребов В.С., Михайлова И.И. Самостигматизация больных при основных психических заболеваниях. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005; 105 (11): 50–4. / Iastrebov V.S., Mikhailova I.I. *Samostigmatizatsiia bol'nykh pri osnovnykh psikhicheskikh zabolevaniakh. Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005; 105 (11): 50–4. [in Russian]
  35. Alps L, Gopal S et al. Are the Long-Acting Intramuscular Formulations of Risperidone or Paliperidone Palmitate Associated with Post-Injection Delirium/Sedation Syndrome? An Assessment of Safety Databases. *Cur Drug Safety* 2011; 6: 43–5.
  36. Bellack AS. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med* 2002; 32: 783–91.
  37. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (Suppl. 33): 53–9.
  38. Bressi C, Manenti S, Frongia P et al. Systematic family therapy in schizophrenia: a randomized clinical trial of effectiveness. *Psychother Psychosom* 2008; 77: 43–9.
  39. Cabn W, van Haren NEM et al. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 381–2.
  40. Carlsson R, Nyman H, Ganse G, Cullberg S. Neuropsychological functions predict 1- and 3-years outcome in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 113: 102–11.
  41. Carone BJ, Harrow M, Westmeyer JF. Post hospital course and outcome in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 247–53.
  42. Coldbam EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106 (4): 286–90.
  43. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L et al. First-line treatment with long-acting risperidone in patients with first-episode psychosis: safety and efficacy results from a 6-month interim analysis. Poster no. P03.168 presented at CINP 2006; Chicago IL, USA, 9–13 July 2006.
  44. Gaebel W, Muller HJ, Buchkremer G et al. Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 129–40.
  45. Guest JF, Cookson RF. Cost of schizophrenia to UK society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 597–610.
  46. Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Pt 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 2–44.
  47. Jeong H-G, Lee M-S. Long-acting injectable antipsychotics in first episode schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013; 11: 1–6.
  48. Kettle JW, O'Brien-Simpson L, Allen NB. Impaired theory of mind in first-episode schizophrenia: comparison with community, university and depressed controls. *Schizophr Res* 2008; 99: 96–102.
  49. Keshavan MS, Schooler NR. First-episode studies in schizophrenia: criteria and characterization. *Schizophr Bull* 1992; 18 (3): 491–513.
  50. Lambert T, Olivares JM, Peuskens J et al. Effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy for schizophrenia: data from the US, Spain, Australia, and Belgium. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10 (1): 1–7.
  51. Lehtinen V, Aaltonen J, Koffert T et al. Two-year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? *Eur Psychiatry* 2000; 15 (5): 312–20.
  52. Masand P, Narasimhan M. Improving adherence to antipsychotic pharmacotherapy. *Curr Clin Pharmacol* 2006; 1: 47–56.
  53. Olivares JM, Rodriguez-Morales A, Diels J et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: Results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR). *Eur Psychiatry* 2009; 20: 1–10.
  54. Pandina G et al. Randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 235–44.
  55. Remington G, Kapur S, Zipursky RB. Pharmacotherapy of first episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 66–70.
  56. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241–7.
  57. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002; 57: 209–19.
  58. Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM. Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31: 705–22.
  59. Sanbrook M, Harris A, Parada R et al. The effectiveness of an early intervention team in the treatment of first-episode psychosis. *AejAMH* 2003; 1: 1–9.
  60. Schenck R, Riedel M, Musil M, Moller HJ. Treatment response in first episode schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012; 10: 78–87.
  61. Sullivan S, Herzig D, Mohr C et al. Theory of mind and social functioning in first episode psychosis. *Cognit Neuropsychiatry* 2012; 18: 219–42.
  62. Taylor DM, Young CL, Mace S, Patel MX. Early clinical experience with risperidone long-acting injection: a prospective, 6-month follow-up of 100 patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1076–83.
  63. Wyatt RJ, Damiani LM, Henter ID. First-episode schizophrenia. Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *Br J Psychiatry (Suppl.)* 1998; 172 (33): 77–83.

## Сведения об авторах

Шеллер Анна Дмитриевна – зам. глав. врача по амбулаторно-поликлинической помощи БУЗОО «КПБ им. Н.Н. Солодников». E-mail: okrb.buzoo@gmail.ru

Чеперин Андрей Игоревич – канд. мед. наук, глав. врач БУЗОО «КПБ им. Н.Н. Солодников»

Паненко Ольга Александровна – зав. психиатрическим отд.-нием первого психотического эпизода БУЗОО «КПБ им. Н.Н. Солодников»

# Клинико-психопатологические и судебно-медицинские аспекты инфантицида

С.В.Гречаный, Е.В.Кождадей✉

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

✉ekaterinakozhadey@gmail.com

В обзоре приводится определение понятия инфантицид и сходных терминов (филицид, неонатид и др.). Рассматривается актуальность этого явления в наше время. Большое внимание уделяется описанию скрытого инфантицида, его юридическим и судебно-медицинским аспектам, в частности трудностям разграничения статей убийства грудного ребенка и оставления в опасности. Обсуждается возможность существования ложных признаний в намерениях убить ребенка (самооговоров) в случае обсессивно-компульсивного расстройства у матери в период беременности и после родов. Приводятся краткие исторические сведения об инфантициде и неонатиде. Раскрываются аспекты судебно-медицинской экспертизы деторождения, синдрома внезапной смерти в связи с инфантицидом. Описываются психопатологические механизмы инфантицида. Раскрываются вопросы профилактики инфантицида.

**Ключевые слова:** инфантицид, скрытый инфантицид, отрицание беременности, скрининг психического состояния беременных.

**Для цитирования:** Гречаный С.В., Кождадей Е.В. Клинико-психопатологические и судебно-медицинские аспекты инфантицида. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (6): 35–41.

## Clinical, psychopathological and forensic aspects of infanticide

S.V.Grechanyi, E.V.Kozhadey✉

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Litovskaja ul., d. 2

✉ekaterinakozhadey@gmail.com

This review gives definition of infanticide term and similar terms (filicide, neonaticide, etc.). Relevance of this phenomenon is discussed. A lot of attention is paid to description of hidden infanticide, its legal and medicolegal aspects, in particular difficulties in differentiating articles about murder of baby or leaving it in danger. Possibility of existence of false recognitions about intentions to kill the child (self-accusations) in case of mother's obsessive-compulsive disorder during pregnancy and after the delivery is discussed. Short historical data on an infanticide and neonaticide is provided. Aspects of forensic medical examination of birth, of syndrome of a sudden death in connection with infanticide are revealed. Psychopathological mechanisms of infanticide are described. Preventive measures of infanticide are revealed.

**Key words:** infanticide, hidden infanticide, pregnancy denial, pregnant women mental condition screening.

**For citation:** Grechanyi S.V., Kozhadey E.V. Clinical, psychopathological and forensic aspects of infanticide. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (6): 35–41.

Инфантицидом называется разновидность убийства ребенка, совершенного в течение первого года его жизни [3, 22, 32]. Также существует такое понятие, как филицид – убийство своего ребенка биологическими родителями [3]. По данным P.J.Resnick [55, 56], филицид бывает двух типов: 1) убийство новорожденного в первые 24 ч после его рождения (неонатид); 2) убийство родителями ребенка, который какое-то время прожил в семье [45, 55, 56]. Инфантицид рассматривается также как разновидность расширенного суицида, двух его вариантов: 1) филицид-суицид – убийство своего ребенка одним из биологических родителей с последующим самоубийством родителя; 2) фамилицид – убийство своего ребенка и другого родителя с последующим самоубийством убийцы [3]. Так, в исследовании S.H.Fridman и R.Sorrentino было показано, что, наряду с совершением инфантицида, мать в 56% случаев планировала также осуществить и суицид [34].

Различают явный и скрытый инфантицид [16, 18, 29, 32, 53]. Последний включает в себя случаи преднамеренного или непреднамеренного оставления младенца в ситуации, угрожаемых для его жизни и здоровья. К ним относятся: 1) отказ от ребенка без своевременного помещения его в медицинское учреждение, в том числе в бэби-бокс, или передачи ребенка заинтересованным лицам (например, родственникам); 2) неоказание помощи в случае болезни, страданий, в том числе отказ от обращения за медицинской помощью; 3) осознанная или неосознанная провокация несчастных случаев; 4) отсутствие должного ухода (например, отказ кормить, одевать), приводящего к фатальным последствиям; 5) оставление ребенка одного в угрожаемой для жизни ситуации (на хо-

лоде, на жаре); 6) повреждающие действия, направленные на ребенка и др.

Актуальность проблемы инфантицида в настоящее время определяется, с одной стороны, широкой распространенностью детоубийства в целом как по данным мировой статистики, так и по данным статистики Российской Федерации [3, 12, 43, 62], а также особой уязвимостью в этом отношении новорожденных и детей грудного возраста, с другой. Согласно исследованию F.Brookman [22], дети младше 1 года в 2 раза чаще становятся жертвами убийств и в 3–4 раза чаще подвергаются риску причинения вреда здоровью по сравнению с другими возрастными группами. Показано, что коэффициент виктимизации новорожденных и младенцев значительно выше по сравнению с другими возрастными группами и составляет 6,3 на 100 тыс. Для сравнения: коэффициент виктимизации 24-летних молодых людей равен 3,3 (вторая по численности группа виктимизации), для возрастной группы 18–30 лет – 2,8. К 1-му году жизни коэффициент виктимизации младенцев резко падает до 1,7, в дальнейшем снижаясь до 0,38 и составляя для детей 2–15 лет в среднем 0,68 [22]. Установлено, что пол убийцы тесно связан с возрастом ребенка, и чем ребенок младше, тем больше вероятность того, что ему причинит вред женщина [63].

По данным мировой статистики, сегодня наблюдается стойкая тенденция к росту женской преступности, а также к изменению характера и способов преступного поведения [9]. Это связывается с особенностями социальных условий и образа жизни современных женщин, их социальных ролей, профессиональной деятельности, в целом с изменением места женщины в системе общественных от-

ношений [8]. По некоторым данным, доля женщин, совершивших преступление, в том числе и в отношении своих детей, ежегодно увеличивается на 3%. При этом женская преступность отличается высокой латентностью, когда реальное число преступлений превышает зарегистрированное в 3–4 раза. Наибольшие темпы роста женской преступности в период 2004–2014 гг. отмечены в возрасте 25–29 лет (на 82,8%) и 18–24 года (на 80,8%) [8]. Причем в процессе совершения убийства женщины-преступницы «проявляют особую изощренность и жестокость не только в отношении взрослых, но и малолетних» [9]. Особенно это относится к убийствам, совершенным несовершеннолетними.

Особое место среди убийств, совершаемых женщинами, занимает убийство новорожденного ребенка [9]. В 1995 г. число таких случаев составило 198, в 1999 г. – 251. Несмотря на то что после 2005 г. отмечилась тенденция к снижению этого показателя (в 2015 г. число зарегистрированных преступлений по ст. «Убийство матерью новорожденного ребенка» составило 98 случаев [12]), распространенность этого явления остается высокой. Следует отметить, что приведенные выше данные относятся лишь к части доказанных случаев и не могут в полной мере отражать точную статистику неонатических.

В многочисленных источниках, посвященных статистике детоубийства в России и других странах, указывается, во-первых, на отсутствие точных данных, касающихся распространенности этого явления, а, во-вторых, на трудности вынесения приговора родителям по этой статье. Анализ судебных решений свидетельствует, что в одних случаях действия (бездействия) родителей расцениваются как осознанное или непреднамеренное убийство, а в других – как трагическое стечение обстоятельств [6, 14].

Проблема скрытого инфантицида как разновидности детоубийства требует комплексного рассмотрения. В частности, в настоящее время не до конца понятными остаются судебно-медицинские аспекты так называемого синдрома внезапной смерти младенцев (СВС) [1, 22, 29, 38]. Актуальной является проблема провокации несчастных случаев с младенцами [22, 47].

Практическая работа клиники и перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ показывает, что дети первого года жизни часто поступают в стационар с последствиями травм, повреждений, которые получены, со слов родителей, «случайно» (например, ребенок К., 1 мес, направлен в перинатальный центр ФГБОУ ВО СПбГПМУ в связи с черепно-мозговой травмой, полученной вследствие падения на него телевизора). В таких случаях возникает вопрос о дифференциации действий, намеренно направленных на причинение вреда жизни и здоровью ребенка и попытки их сокрытия. Среди подобных случаев – падения новорожденных, получение ожогов, обморожения, попадание инородных тел в дыхательные пути и т.д.

#### **Судебно-медицинские и юридические аспекты неонатического и инфантицида**

В УК РФ за убийство матерью новорожденного ребенка предусмотрена ст. 106 «Убийство матерью новорожденного ребенка». Согласно комментариям к названной статье, убийство матерью новорожденного ребенка имеет привилегированный состав. То есть в зависимости от обстоятельств преступления могут учитываться как смягчающие (принимается во внимание особое физическое и психическое состояние женщины во время родов, тяжелую семейную ситуацию, материальные трудности), так и отягчающие обстоятельства (повторность, особая жестокость) [13]. Ситуация оставления ребенка в условиях, опасных для жизни, как правило, имеет два мотива: 1) преднамеренное оставление с целью гибели; 2) оставление с надеждой на то, что ребенок будет найден другими людьми, которые о

нем позаботятся. При этом о направленности умысла судят по тому, куда, в какое время, в какое место и в каком состоянии ребенок был подкинут, какова была вероятность его спасения, насколько быстро после оставления он мог быть подобран. В зависимости от этого состав преступления расценивается либо по вышеупомянутой ст. 106 УК РФ, либо по ст. 125 УК РФ (оставление в опасности) [10].

Наиболее часто встречающимися способами инфантицида, описанными в литературе, являются удушение, утопление ребенка, нанесение смертельных повреждений колющими предметами. В ряде наблюдений женщины выбрасывали детей из окна, оставляли их на улице или в мусорных ящиках. Известны случаи, когда новорожденных закапывали заживо, скармливали свиньям и собакам. Редко встречаются упоминания о применении огнестрельного оружия [21, 47, 49, 53, 56, 60]. В случае совершения неонатического, роды обычно протекали в домашних условиях. Женщины чаще рожали в одиночестве и в ванной комнате, а затем тщательно пытались скрыть следы родов и ребенка [47, 49, 52, 56, 67].

Отягчающим обстоятельством инфантицида может быть «Надругательство над телами умерших и местами их захоронения» (ст. 244 УК РФ). К нему относится собственное «надругательство над телами умерших либо уничтожение, повреждение или осквернение мест захоронения...». Это может быть совершено: а) группой лиц, группой лиц по предварительному сговору или организованной группой; б) по мотивам политической, идеологической, расовой, национальной или религиозной ненависти или вражды, либо по мотивам ненависти или вражды в отношении какой-либо социальной группы...». Указанная статья может быть актуальной в случаях надругательства над трупом новорожденного. Во всех случаях окончательное решение принимает суд, а судебно-медицинская и судебно-психиатрическая экспертизы выступают в качестве вспомогательных инстанций [4, 13, 16, 22, 34, 35, 42, 64].

#### **Обсессивно-компульсивное расстройство у беременных, родильниц и самооговоры**

В судебно-психиатрической практике признание подэкспертного намерения убить ребенка может быть следствием самооговора страдающего обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) пациента. Это актуально в случае, когда контрастные переживания убийства родителем своего ребенка сочетаются с реальной его смертью вследствие различных ненасильственных причин. Следственные органы, как правило, не обладают профессиональными психиатрическими знаниями об ОКР и о содержании переживаний пациентов, и последние могут приравниваться к признанию в совершении преступления.

В настоящее время в литературе подчеркивается большая распространенность ОКР, возникающего в период беременности и после родов и значимые социально-психологические последствия этого расстройства для здоровья ребенка и родителей [15, 18, 48, 69]. Так, показано, что беременность у 13% женщин является фактором дебюта ОКР, у 17% – причиной его обострения, а в 33% – фактором нарастания тяжести симптомов данного расстройства [15, 70, 71]. Подчеркивается, что беременность и послеродовой период – это время, когда родители чрезмерно сосредоточены на безопасности ребенка, чувствуют особую ответственность за него, а, следовательно, тревога за здоровье и жизнь новорожденного в этот период психологически понятны. В настоящее время это усиливается серьезной законодательной ответственностью родителей. Средства массовой информации сосредоточены на привитии осторожного и внимательного отношения к здоровью, питанию детей и уходу за ними. Таким образом, в сознании молодых родителей культивируется особая осто-

рожность в общении с ребенком и осуществлении режимных мероприятиях. Согласно P.Mavroggiorgou, Filles, G.Juc- kel [48], развитию ОКР в послеродовом периоде предрасполагает также патологическая прибавка массы тела, отеки, преждевременные роды, новообразования матки, социально-экономические факторы [48, 69].

Спектр навязчивых идей и компульсий у матерей в послеродовом периоде в принципе напоминает таковой при других разновидностях ОКР, но переживания обычно сосредоточены на страхе преднамеренно или случайно нанести вред новорожденному. Это мысли уколоть новорожденного, удушить, утопить его, выбросить из окна, положить в микроволновую печь, навязчивые представления о падении ребенка на пол, сексуальном насилии над ним, отравлении лекарственными препаратами и др. [15, 17, 18, 69]. Ритуалы чаще всего включают в себя: проверку правильности своих действий посредством обращения к знакомым, родственникам, избегание опасных мест и ситуаций, чрезмерное наведение порядка и чистоты (стирка детской одежды и одежды других членов семьи, стерилизация бутылочек), постоянный осмотр ребенка, избегание замены загрязненных подгузников из-за страха непреднамеренного прикосновения к половым органам и опасения сексуального насилия над ребенком и др.

Установлено также, что ОКР встречается и у молодых отцов, которые сообщали о навязчивых мыслях причинения вреда своему ребенку путем нанесения повреждений острыми предметами, встряхивании ребенка до смерти [15, 23, 69].

#### Краткие исторические сведения о неонатиде и инфантициде

Понятие детоубийства, подразумевающего посягательство матери на внебрачного новорожденного ребенка, впервые в России появилось в ст. 26 гл. 22 Соборного уложения 1649 г., где это явление определялось как «убийство незаконнорожденного сына или дочери, совершенное матерью от стыда или страха, при самом рождении младенца» [10].

В конце XIX в. был подготовлен проект Уголовного Уложения с уменьшением ответственности матери за убийство незаконнорожденного ребенка при самих родах по причине «исключительно ненормального психического состояния родильницы», обусловленного отчасти патологическим состоянием ее организма во время или тотчас после родов, расстройством ее нервной системы, а отчасти стыдом и страхом за будущее как самой виновной, так и ее ребенка [10]. Наказание за детоубийство обычно включало 10–12 лет каторги или 4–6 лет тюремного заключения, однако, если женщина «от стыда и страха» оставила ребенка без помощи, то ей грозило всего лишь 1,5–2,5 года тюремного заключения. В 1903 г. ссылка на каторгу была заменена тюремным заключением сроком 1,5–6 лет. Число женщин, привлеченных к ответственности за детоубийство и оставление новорожденного без помощи, в 1879–1888 гг. составило 1481, в 1889–1898 гг. – 2276 [2]. Чаще такие преступления совершались в селах, на долю крестьянок приходилось 96% совершенных детоубийств. В России в XIX – начале XX в. действовал суд присяжных, в большинстве случаев оправдывавший детоубийство. Считалось, что женщина находилась в состоянии «сильного психического потрясения, граничащего с безумием», и в отношении незамужних и неграмотных крестьянок такой вердикт выносился почти автоматически [2].

В конце 1950-х годов в нашей стране количество детоубийств увеличилось и составляло 64% всех убийств, совершенных женщинами. В 1970-е произошло снижение этого показателя до 35%, а к середине 1990-х годов он вновь увеличился [9].

В Германии XVI в. за совершение детоубийства вначале назначалась смертная казнь, впоследствии замененная более мягкими формами наказания. В Англии в XVII–XVIII вв. существовала практика избавления от ребенка путем его усыновления другими родителями с последующим убийством. Постепенно законодательство многих европейских стран (Англии, Норвегии, Швеции и др.) стало принимать во внимание и психическое состояние женщины, родившей ребенка вне брака. Так, в законодательстве Англии 1938 г. инфантицид может расцениваться как менее тяжелый случай на основании того, что «психика женщины еще не оправилась от последствий родов или кормления грудью» [7].

В настоящее время в некоторых странах (Норвегия) в случае совершения матерью инфантицида ответственность за содеянное разделяет и родной отец ребенка, который привлекается к уголовной ответственности сроком до трех лет. При формулировке объективной стороны состава преступления доказываемая связь детоубийства с материальной нуждой или беспомощным состоянием роженицы, которые, в свою очередь, возникли в результате неисполнения мужчиной своих отцовских обязанностей [7].

#### Этологические аспекты инфантицида

Инфантицид встречается у животных. Первоначально считалось, что убийство потомства в животном мире – явление аномальное, возникающее при крайних обстоятельствах. Однако проведенные множественные исследования показали, что данный феномен относится к числу адаптивных, направленных на выживание вида [41]. Установлено также, что в большинстве случаев самки животных активно проявляют заботу о появившемся потомстве, тогда как поведение самцов варьирует от заботы до выраженной агрессии [41].

Выяснено, что особи женского пола убивают своих детенышей в условиях, отличных от тех, при которых убивают особи мужского пола. Это, например, острая нехватка пищи, нежизнеспособное состояние потомства, а также стрессовое состояние самки. Также изучалось влияние количества производимого потомства на инфантицидное поведение родителей. Так, показано, что у рыб инфантицид является токсикологически васокоразвитым поведением, когда самки, к нему прибегающие, способны произвести более многочисленное потомство [37]. В настоящее время активно изучаются участки мозга и гены, отвечающие за инфантицидное поведение у разных видов животных [41].

#### Судебно-медицинская экспертиза живорождения

Судебно-медицинская экспертиза решает такие вопросы, как был ли ребенок рожден живым, зрелым, доношенным, жизнеспособным? Сколько времени он прожил вне утробы матери, и какие признаки новорожденности у него присутствовали?

Согласно действующему приказу Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011 г. №1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» (п. 3 приложения 1), живорождением является момент отделения плода от организма матери посредством родов при сроке беременности 22 нед и более при массе тела новорожденного 500 г и более (или менее 500 г при многоплодных родах) или в случае если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при длине тела новорожденного 25 см и более при наличии у новорожденного признаков живорождения (дыхание, сердцебиение, пульсация пуповины или произвольные движения мускулатуры независимо от того, перерезана ли пуповина и отделена ли плацента) [11].

Для решения вопроса о том, родился ли ребенок уже мертвым, либо это следствие гомицидных действий окружающих людей, судебно-медицинскими экспертами широко используются следующие пробы [11]: рентгенологи-

ческая проба, предложенная Я.Г.Диллоном, легочная проба Галена, желудочно-кишечная проба Беслау, гистологические и гистохимические исследования. Для установления факта новорожденности наиболее значимыми признаками являются отсутствие воздуха в желудочно-кишечном тракте либо наличие его только в начальных отделах тракта (желудок и проксимальный отдел тонкой кишки), отсутствие демаркационного кольца воспаления кожи вокруг пупочного кольца, неотделенная плацента, большое количество (более 30 г) мекония в прямой кишке, влажная и блестящая пуповина, наличие большого количества сыровидной смазки, а также кровь на теле при отсутствии повреждений. Для определения зрелости, доношенности и периода гестации исследуются антропометрические показатели, ядра окостенения, пользуются формулой Гааза, методом Балъгазара и Дервье и др. [11].

### Скрытый инфантицид и синдром внезапной смерти младенцев

Под СВС понимают неожиданную ненасильственную смерть ребенка грудного возраста, при которой отсутствуют адекватные для объяснения причины смерти, данные анамнеза и патологоанатомического исследования [4]. Часто матери, совершившие инфантицид, пытаются выдать убийство ребенка за СВС, что требует тщательной судебно-медицинской экспертизы [4, 10, 22, 47, 64].

Естественными причинами СВС (при отсутствии следов повреждающих действий) являются такие инфекционные агенты, как вирус гриппа, парагриппа, РС-вирус, аденовирус, микоплазма и др. [4]. Также было доказано, что у таких детей присутствовали признаки инфекционно-токсического шока, врожденные пороки развития, глиоз ствола головного мозга, кишечные инфекции, гипертрофия миокарда правого желудочка, очаги экстрамедулярного кроветворения в печени и др. [4].

СВС также связан с такими факторами, как недоношенность, низкая масса тела при рождении, короткий интервал между родами, искусственное вскармливание, возраст матери 17 лет и младше, низкие уровни систолического артериального давления и гемоглобина у матери, многоплодные роды, поздняя постановка на учет и недостаточное обследование во время беременности [4].

Однако если СВС становится поводом для судебно-медицинской экспертизы, в процессе вскрытия приходится решать вопросы о возможном «присыпании», означающем убийство ребенка матерью по неосторожности во время сна или в процессе грудного кормления («приспать» или «заспать» младенца означает положить с собой, навалиться на него в «беспамятном» сне и таким образом нечаянно задушить его) [2].

### Психопатологические аспекты неонатцида и инфантицида

В литературе описываются следующие мотивы детоубийства [3, 30, 32, 42, 55]:

1. «Альтруистический» мотив. Мать считает, что, убивая своего ребенка, она спасает его от жестокости окружающей жизни («убийство во благо ребенка»). Данный мотив, по-видимому, присутствует в части случаев расширенного суицида у депрессивных больных.
2. Аффективный мотив. Представляет собой детоубийство в состоянии аффекта, в том числе в «исключительных» состояниях – сборной группы эпизодических кратковременных психических расстройств, объединяющих в себя патологический аффект, реакции короткого замыкания, сумеречные состояния сознания и др. В работе J.A.Вагг и С.Т.Веск [18] описан случай, когда женщина в приступе гнева сильно прижала плюшевого медведя к ребенку, а когда пришла в себя, то долго не могла понять,

дышит ли он или нет, вовремя не приняв решение о реанимационных мероприятиях.

3. Психотический мотив. Относятся случаи убийства ребенка в момент приступа острого или хронического психотического расстройства. К ним относятся: рекуррентная депрессия, параноид различной этиологии, шизофрения, органические и эпилептические психозы [5, 19, 21, 34, 40, 51, 54, 59]. Показано, что пациентки-подростки, страдающие психическими заболеваниями, чаще склонны к детоубийству по сравнению с женщинами, чей возраст составляет 25 лет и старше [18].
4. Вследствие жестокого обращения с ребенком. Убийство является крайней степенью жестокого обращения с ребенком, часто сочетается с неосторожным отношением, а также нежеланием защитить ребенка от посторонней физической опасности.
5. Вследствие того, что ребенок препятствует реализации жизненных целей и интересов родителей, а также вследствие трудных супружеских отношений (например, убийство ребенка как месть его отцу). Сюда же относятся случаи сознательного оставления ребенка в опасности и/или неудовлетворение его жизненно важных потребностей (тепло, пища и др.).

Инфантицид чаще совершают девушки-подростки или женщины молодого возраста в возрасте от 19 до 22 лет [16, 20, 31, 36]. При исследовании женщин, совершивших инфантицид, было показано, что часть из них уже были лишены опеки над старшими детьми, и те проживали отдельно от матерей [16]. У таких женщин чаще выявлялся психотравмирующий опыт в детстве и во взрослой жизни, а ребенок часто был нежеланным [16, 39, 46].

Показано, что важным фактором риска инфантицида является рождение второго или последующего ребенка женщиной, чей возраст был менее 17 лет (относительный риск – 10,9). В возрасте 17–19 лет относительный риск был также высок, он равнялся 9,3 [50].

Женщины, совершившие инфантицид, чаще всего имели низкий социально-экономический статус, недостаточное образование, не были грамотно осведомлены в вопросах контрацепции [16, 24, 31, 67]. Такие женщины в большинстве случаев были одиночками, незамужними, разведенными или овдовевшими, имели низкую самооценку, не получали должного внимания со стороны окружающих и родственников, в том числе со стороны отца ребенка [26, 28, 36, 57, 67]. В редких случаях причиной инфантицида становилась ревность или желание получить наследство [25].

Отдельно рассматривается роль тяжелых социально-экономических условий в происхождении детоубийства в раннем возрасте. Так, в Японии ранее существовали такие термины «tabiki», «tabiki type», означающие, что ребенок был убит замужней женщиной или семейной парой по причине бедности. Для обозначения разных вариантов инфантицида в современном японском обществе, по данным T.Sakuta, S.Saito, используется термин «anomie type» [31, 33, 58].

Группу высокого риска по инфантициду представляют дети с врожденными заболеваниями и аномалиями развития. В африканских странах описывался так называемый культ «spirit child» или «spirit children sent from the bush» (ребенок, посланный как проклятие на семью и поселение) [27]. Считалось, что в теле ребенка находится злой дух. Такому ребенку давали выпить ядовитую травяную настойку. Если он умирал, то это было доказательством присутствия злого духа, посланного для разрушения семьи и причинения вреда окружающим. В настоящее время этот культ изжил себя, и жители поселений в случае рождения больного ребенка чаще обращаются за медицинской помощью [27].

К угрозе инфантицида может привести феномен «отрицания беременности», который заключается в отказе признавать беременность несмотря на очевидные ее физические признаки. При этом женщина продолжает вести привычный образ жизни, в том числе рискованный для здоровья плода, игнорируя свое положение и скрывая его от окружающих [16, 33, 68]. В настоящее время понятие «отрицание беременности» включает в себя: 1) собственно случаи отрицания беременности («denial of pregnancy»), когда женщина не знает о ней (например, когда женщина не подозревает о беременности, а увеличение объема живота объясняет нарушением диеты); 2) случаи сокрытия беременности («concealment»), когда женщина пытается активно скрыть беременность от окружающих [16]. Несмотря на то что в каждом из упомянутых случаев задействованы разные психологические механизмы, в настоящее время в литературе практически не проводится различия между этими явлениями. Используется единый термин «отрицание беременности» («negation pregnancy») [16].

### Профилактика инфантицида

К группе риска по инфантициду относятся женщины с психическими расстройствами, сформировавшимися в период беременности [61, 66], и их состояние до и после родов нуждается в постоянном мониторинге. Показано, что своевременно не выявленные психические расстройства в период беременности увеличивают риск их развития и послеродовых психопатологических переживаний [40].

Считается, что переживания, связанные с риском инфантицида, в большинстве случаев активно пациентками не высказываются, они требуют в ходе психопатологической беседы активного выявления [18, 69]. Так, при исследовании пациенток с послеродовой депрессией ретроспективно были проанализированы их переживания во время беременности. Было показано, что еще до родов у них отмечались мысли как о самоубийстве, так и о детоубийстве, о чем они, как правило, умалчивали. Впоследствии, признаваясь в суицидных мыслях, они никак не затрагивали тему инфантицида. Авторы работы делают вывод о том, что мысли об инфантициде должны активно выявляться при клинической психиатрической беседе подобно тому, как выявляются суицидные мысли [18, 45].

Для выявления риска инфантицида важное значение имеет понимание механизмов гормональной трансформации во время беременности и после родов [30, 65]. Описаны случаи, когда суицидные действия и одновременной попыткой выбросить ребенка из окна наблюдались у родильниц с энцефалопатией Хашимото (нейроэндокринный синдром вследствие тиреоидита) [44].

Возрастной аспект профилактики инфантицида связан с предотвращением данных действий среди несовершеннолетних родильниц. Данный раздел работы сочетается с образовательной медицинской деятельностью. Известны случаи, когда девочек-подростков доставляли в отделение экстренной медицинской помощи после родов с остатками пуповины и сильным кровотечением. При этом они не знали, что у них произошли роды [52].

Для профилактики инфантицидов в настоящее время во многих странах мира существует система беби-боксов, специальных «ящиков», в которых женщина может оставить новорожденного, не сообщая сведений о себе. Более того, в некоторых странах, например во Франции, женщины могут рожать анонимно [33].

### Заключение

Таким образом, наиболее важным аспектом затронутой проблемы в настоящее время является изучение психопатологических механизмов скрытого инфантицида и в осо-

бенности взаимосвязи этого явления с аффективными психическими расстройствами периода беременности и родов. Проблема носит мультидисциплинарный характер, она тесно связана с судебной-медицинской практикой (включая СВС младенцев) и юридическими аспектами этого явления (противоречивость оценки инфантицидных действий и привилегированный состав статьи УК РФ). Профилактика явного и скрытого инфантицида включает в себя выявление практическими специалистами инфантицидных мыслей (наряду с суицидными мыслями) у пациенток с психическими расстройствами, возникшими в период беременности и после родов.

### Литература/References

1. Агеева ЛИ, Александрова ГА, Заиченко НМ. и др. *Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник. Росстат. М., 2017; с. 170.* / Ageeva LI, Aleksandrova GA, Zaichenko NM. *dr. Zdravookbranie v Rossii 2017. Statisticheskii sbornik. Rosstat. M., 2017; s. 170. [in Russian]*
2. Безгин ВВ. *Детоубийство и плодоизгнание в русской деревне (1880–1920 гг.). Право и политика. 2010; 5: 972–7.* / Bezgin VB. *Detoubiistvo i plodoizgnanie v russkoi derevne (1880–1920 gg.). Pravo i politika. 2010; 5: 972–7. [in Russian]*
3. Богданов СВ. *Инфантицид в США: Основные показатели, динамика, тенденции, особенности превенции (1980–2013). Интернет наука. 2016; 7: 95–112.* / Bogdanov SV. *Infantitsid v SShA: Osnovnye pokazateli, dinamika, tendentsii, osobennosti preventsii (1980–2013). Internet nauka. 2016; 7: 95–112. [in Russian]*
4. Воронцов ИМ, Кельмансон ИА, Цинзерлинг АВ. *Синдром внезапной смерти грудных детей: методическое пособие. СПб, 1995.* / Vorontsov IM, Kelmanson IA, Tsinzerling AV. *Sindrom vnezapnoi smerti grudnykh detei: metodicheskoe posobie. SPb, 1995. [in Russian]*
5. Гречаний С.В., Кожгадей Е.В. *Инфантицид как поведение, угрожающее здоровью и жизни новорожденного (обзор литературы). Прикладные информационные аспекты медицины. 2017; 2 (20): 19–26.* / Grechanyi SV, Kozhadei EV. *Infantitsid kak povedenie, ugrozhaiushchee zdorov'iu i zhizni novorozhdenного (obzor literatury). Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny. 2017; 2 (20): 19–26. [in Russian]*
6. Кузнецов В.И. *Сложные вопросы квалификации детоубийства. Сибирский юридический вестн. 2013; 1 (60): 65–73.* / Kuznetsov VI. *Slozhnye voprosy kvalifikatsii detoubiistva. Sibirskii iuridicheskii vestn. 2013; 1 (60): 65–73. [in Russian]*
7. Лунева АВ. *Регламентация ответственности за посягательства на жизнь ребенка в уголовных законодательствах некоторых стран романо-германской и англо-саксонской правовых систем. Вестн. Дальневосточного юридического института МВД России. 2015; 2 (31): 112–3.* / Luneva AV. *Reglamentatsiia otvetstvennosti za posyagatel'stva na zhizn' rebenka v ugovolnykh zakonodatel'stvakh nekotorykh stran romano-germanskoi i anglo-saksonskoi pravovykh sistem. Vestn. Dal'nevostochnogo iuridicheskogo instituta MVD Rossii. 2015; 2 (31): 112–3. [in Russian]*
8. Парижская Е.Н. *Состояние женской преступности в Российской Федерации на современном этапе. Гуманитарные и социальные науки. 2014; 2: 905–8.* / Parizhskaia EN. *Sostoianie zhen'skoi prestupnosti v Rossiiskoi Federatsii na sovremennom etape. Gumanitarnye i sotsial'nye nauki. 2014; 2: 905–8. [in Russian]*
9. Подолок МЛ. *Состояние и динамика убийств, совершаемых женщинами. Пробелы в Российском законодательстве. 2010; 3: 176–9.* / Podoliuk ML. *Sostoianie i dinamika ubistv, sovershaemykh zhen'skbinami. Probely v Rossiiskom zakonodatel'stve. 2010; 3: 176–9. [in Russian]*
10. Попов АН. *Убийство матерью новорожденного ребенка (ст. 106 УК РФ). Методическое пособие. СПб, 2001.* / Popov AN. *Ubiistvo mater'iu novorozhdenного rebenka (st. 106 UK RF). Metodicheskoe posobie. SPb, 2001. [in Russian]*
11. Попов ВЛ, Караваев В.М. *Судебная педиатрия. СПб: Юридический центр, 2015.* / Popov VL, Karavaev VM. *Sudebnaia pediatria. SPb: Iuridicheskii tsestr, 2015. [in Russian]*

12. Скопина О, Большакова А. Спасет ли бэби-бокс новорожденных? Анализ статистики. *Regnum. Информ. агентство.* <https://regnum.ru/news/2099276.html> / Skopina O., Bol'sbakova A. Spaset li bebi-boks novorozhdennykh? Analiz statistiki. *Regnum. Inform. agentstvo.* <https://regnum.ru/news/2099276.html> [in Russian]
13. Уголовный кодекс РФ. Последняя действующая редакция. [http://stykrf.ru/106/Ugolovnyi\\_kodeks\\_RF\\_Posledniya\\_deistvuyushchaya\\_baia\\_redaktsiya](http://stykrf.ru/106/Ugolovnyi_kodeks_RF_Posledniya_deistvuyushchaya_baia_redaktsiya). <http://stykrf.ru/106> [in Russian]
14. Янчур А. Женщины-детоубийцы. Громкие дела последних лет. Беларусь сегодня. 2017. <https://www.sb.by/articles/zbensbcbiny-detoubiytsy-gromkie-dela-poslednix-let.html> / Ianchur A. Zbensbcbiny-detoubiitsy. Gromkie dela poslednix let. Belarus' segodnia. 2017. <https://www.sb.by/articles/zbensbcbiny-detoubiytsy-gromkie-dela-poslednix-let.html> [in Russian]
15. Abramowitz JS, Schwartz SA, Moore KM, Luenzmann KR. Obsessive-compulsive symptoms in pregnancy and the puerperium: A review of the literature. *Anxiety Disorders* 2003; 17: 461–78.
16. Amon S, Putkonen H, Weizmann-Henelius G et al. Potential predictors in neonaticide: the impact of the circumstances of pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2012; 15 (3): 167–74.
17. Bandelow B, Sber L, Bunevicius R et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16: 77–84.
18. Barr J, Beck C. Infanticide secrets. *Qualitative study on postpartum depression.* *Canadian Family Physician* 2008; 54: 1716–22.
19. Barros AJS, Rosa RG, Telles LEB, Tabora JGV. Attempted Serial Neonaticides: Case Report and a Brief Review of the Literature. *J Forens Sci* 2015; 61 (1): 280–3.
20. Bartels L, Eastel P. Mother who kill: The forensic use and judicial reception of evidence of postnatal depression and other psychiatric disorders in Australian filicide cases. *Melbourne University Law Rev* 2013; 37: 297–342.
21. Brockington I. Suicide and filicide in postpartum psychosis. *Arch Womens Ment Health* 2017; 20: 63–9.
22. Brookman F, Nolan J. The Dark Figure of Infanticide in England and Wales. Complexities of Diagnosis. *J Int Violence* 2006; 21 (7): 869–89.
23. Buist A, Ross LE, Steiner M. Anxiety and mood disorders in pregnancy and the postpartum period. Cambridge University Press 2009; p. 136–62
24. Covey RD. Temporary insanity: the strange life and times of the perfect defense. *Boston University Law Rev* 2011; 91: 1597–668.
25. Crimmins S, Langley S, Brownstein HH, Spunt BJ. Convicted Women Who Have Killed Children: A Self-Psychology Perspective. *J Int Violence* 1997; 12 (1): 49–69.
26. Dawson M. Canadian trends in filicide by gender of the accused, 1961–2011. *Child Abuse Negl* 2015; 47: 162–74.
27. Denbam AR, Adongo PB, Freyberg N, Hodgson A. Chasing spirits: Clarifying the spirit child phenomenon and infanticide in Northern Ghana. *Soc Sci Med* 2010; 71 (3): 608–15.
28. Dittmar JM, Mitchell PD. From cradle to grave via the dissection room: the role of foetal and infant bodies in anatomical education from the late 1700s to early 1900s. *J Anat* 2016; 229 (6): 713–22.
29. Finkelhor D, Turner HA, Shattuck A, Hamby SL. Prevalence of childhood exposure to violence, crime, and abuse: Results from the national survey of children's exposure to violence. *JAMA Pediatr* 2015; 169 (8): 746–54.
30. Fridman SH, Cavney J, Resnick PJ. Mothers Who Kill: Evolutionary Underpinnings and Infanticide Law. *Behavioral Sci Law* 2012; 309 (5): 585–97.
31. Fridman SH, Horwitz SM, Resnick PJ. Child Murder by Mothers: A Critical Analysis of the Current State of Knowledge and a Research Agenda. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (9): 1578–87.
32. Fridman SH, Resnick PJ. Child murder by mothers: patterns and prevention. *World Psychiatry* 2007; 6 (3): 137–41.
33. Fridman SH, Resnick PJ. Neonaticide: Phenomenology and considerations for prevention. *Int J Law Psychiatry* 2009; 32: 43–7.
34. Fridman SH, Sorrentino R. Commentary: Postpartum Psychosis, Infanticide, and Insanity—Implications for Forensic Psychiatry. *J Am Acad Psychiatry Law* 2012; 40: 326–32.
35. Heitzman J, Ruzikowska A, Tarczyńska K et al. Infanticide or murder in a forensic psychiatric assessment – a case study. 5-fold infanticide – the search of psychopathology. *Psychiatria Polska* 2013; 47 (3): 541–57.
36. Herman-Giddens ME, Smith JB, Mittal M. Newborns Killed or Left to Die by a Parent. A Population-Based Study. *JAMA* 2003; 289 (11): 1425–9.
37. Jindal S, Bose APH, O'Connor CM, Balsbina S. A test of male infanticide as a reproductive tactic in a cichlid fish. *The Royal Society Publishing*, 2017; p. 7. <http://dx.doi.org/10.1098/rsos.160891>
38. Kairys SW, Alexander RC, Block RW et al. Distinguishing Sudden Infant Death Syndrome From Child Abuse Fatalities. *Pediatr* 2001; 107 (2): 437–41.
39. Kaplan DS. Who are mothers who need of safe haven laws? An empirical investigation of mothers who kill, abandon, or safely surrender their newborns. *Wisconsin J Law Gender Society* 2014; 29 (3): 447–511.
40. Kauppi A, Kumpulainen K, Vanamo T et al. Maternal depression and filicide – case study of ten mothers. *Arch Womens Ment Health* 2008; 11 (3): 201–6.
41. Kohl J, Autry AE, Dulac C. The neurobiology of parenting: A neural circuit perspective. *Prospects & Overviews*, 2016; Review essays; 11 p.
42. Krischer MK, Stone MH, Sevecke K, Steimmeyer EM. Motives for maternal filicide: Results from a study with female forensic patients. *Int J Law Psychiatry* 2007; 30 (3): 191–200.
43. Krüger P. Prevalence and Phenomenology of Neonaticide in Switzerland 1980–2010: A Retrospective Study. *Violence Victims* 2015; 2 (30): 194–207.
44. Lalanne L, Meriot ME, Ruppert E et al. Attempted infanticide and suicide inaugurating catatonia associated with Hashimoto's encephalopathy: a case report. *BMC Psychiatry* 2016; <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-016-0719-7>
45. Liem M, Koenraadt F. Filicide: A comparative study of maternal versus paternal child homicide. *Criminal Behaviour Mental Health* 2008; 18: 166–76.
46. Lucas DR, Wezner KC, Milner JS et al. Victim, perpetrator, family, and incident characteristics of infant and child homicide in the United States Air Force. *Child Abuse Negl* 2002; 26: 167–86.
47. Marciki M, Dumencic B, Matuzalem E et al. Infanticide in Eastern Croatia. *Coll Antropol* 2006; 30 (2): 437–442.
48. Mavrogorgou P, Illes F, Juckel G. Perinatale Zwangsstörungen Perinatale Obsessive – Compulsive Disorder. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011; 79: 507–16.
49. Oberman M. Mothers Who Kill: Coming to Terms With Modern American Infanticide. *DePaul J Health Care Law* 2004; 8 (1): 3–108.
50. Overpeck MD, Brenner RA, Trumble AC et al. Risk factors for infant homicide in the United States. *N Eng J Med* 1998; 339 (17): 1211–8.
51. Perju-Dumbrava D, Chiroban OS. Forensic expertise elements in infanticide, with value to justice. *Fiat Iustitia* 2013; 1: 64–9.
52. Platt LM. Preventing Neonaticide by Early Detection and Intervention in Student Pregnancy. *NASN School Nurse* 2014; 29 (6): 304–8.
53. Porter T, Gavin H. Infanticide and Neonaticide: A Review of 40 Years of Research Literature on Incidence and Causes. *Trauma Violence Abuse* 2010; 11 (3): 99–112.
54. Putkonen H, Collander J, Weizmann-Henelius G, Eronen M. Legal outcomes of all suspected neonaticides in Finland 1980–2000. *Int J Law Psychiatry* 2007; 30: 248–54.
55. Resnick PJ. Child Murder by Parents: A Psychiatric Review of Filicide. *Am J Psychiatr* 1969; 126 (3): 325–24.
56. Resnick PJ. Murder of the Newborn: A Psychiatric Review of Neonaticide. *Am J Psychiatr* 1970; 126 (10): 1414–20.
57. Rizal SS. Infanticide in O'Neill's desire under the elms. *Dinamika Babasa dan Ilmu Budaya* 2010; 4 (2): 120–42.
58. Sakuta T, Saito S. A Socio-Medical Study On 71 Cases Of Infanticide In Japan. *Keio J Med* 1981; 30: 155–68.



59. Smit PR, de Jong RR, Bijleveld CCJH. Homicide Data in Europe: Definitions, Sources, and Statistics. *Handbook of European Homicide Research: Patterns, Explanations, and Country Studies* 2011; p. 5–23. [http://links.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4614-0466-8\\_2](http://links.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4614-0466-8_2)
60. Spinelli MG. Infanticide: contrasting views. *Arch Womens Ment Health* 2005; 8 (1): 15–24.
61. Spinelli MG. Maternal Infanticide Associated With Mental Illness: Prevention and the Promise of Saved Lives. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1548–57.
62. Tanaka CT, Berger W, ValenHa AM. The worldwide incidence of neonaticide: a systematic review. *Arch Womens Ment Health* 2016; 20 (2): 249–56.
63. Tetzlaff-Bemiller M. Child Murder: A Re-examination Of Durkheim's Theory Of Homicide. Dissertation. College of Sciences at the University of Central Florida. Orlando, Florida, 2013; p. 180.
64. Toit-Prinsloo L, Pickles C, Smith Z et al. The medico-legal investigation of abandoned fetuses and newborns—a review of cases admitted to the Pretoria Medico-Legal Laboratory, South Africa. *Int J Legal Med* 2016; 130 (2): 569–74.
65. Tovino SA. Scientific understandings of postpartum illness: improving health law and policy? *Harvard J Law Gender* 2010; 33: 99–173.
66. Vandervoort J, Estano N, Painsset G. Homicide-suicide: Clinical review and psychological assumptions. *Encéphale*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27658988>
67. Vellut N, Cook JM, Tursz A. Analysis of the relationship between neonaticide and denial of pregnancy using data from judicial files. *Child Abuse Negl* 2012; 36: 553–63.
68. Villegas XM. Analysis of the Main Characteristics of Infanticide In the United States from 1999 to 2013. Texas Tech University, 2016; p. 62.
69. Voursura E. Onset or Exacerbation of OCD During Pregnancy: Clinical Characteristics and Etiological Considerations. *Graduate Stud J Psychology* 2010; 12: 37–44.
70. Vulink NCC, Denys D, Bus L, Westenberg HGM. Female hormones affect symptom severity in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 2006; 21 (3): 171–5.
71. Williams KE, Koran LM. Obsessive-compulsive disorder in pregnancy, the puerperium, and the premenstruum. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (7): 330–4.

**Сведения об авторах**

Гречаный Северин Вячеславович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Кождаев Екатерина Викторовна – каф. психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: [ekaterinakozhadey@gmail.com](mailto:ekaterinakozhadey@gmail.com)

16 – 18 МАЯ 2019 | МОСКВА

РОССИЙСКОЕ  
ОБЩЕСТВО  
ПСИХИАТРОВВСЕМИРНАЯ  
ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ  
АССОЦИАЦИЯСОЮЗ ОХРАНЫ  
ПСИХИЧЕСКОГО  
ЗДОРОВЬЯ

## МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ: ВЕХИ СТАНОВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ К 100-ЛЕТИЮ АМБУЛАТОРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

- В 2019 году исполняется 100 лет с момента основания первой амбулаторной психиатрической службы, которая появилась в 1919 году в Москве.
- Во многих странах существует сеть районных амбулаторных центров психиатрической помощи, обслуживающих местных жителей. Задачами амбулаторной психиатрической службы являются профилактика, лечение, психосоциальная реабилитация. В соответствии с Европейским планом действий в области психического здоровья (2013–2020) ВОЗ все страны европейского региона разрабатывают стратегии по переходу от преимущественно больничной психиатрической помощи к амбулаторной. Однако процесс создания полноценной амбулаторной службы психического здоровья довольно сложен. Для достижения поставленных задач необходим обмен опытом и идеями между специалистами.
- Данная конференция послужит поводом для подведения итогов работы психиатрических служб различных стран мира, и станет площадкой для обмена идеями и опытом по улучшению качества психиатрической помощи нашим пациентам.
- Со-организаторами конференции выступают Российское общество психиатров и Всемирная психиатрическая ассоциация.

В рамках Конференции запланирован выпуск сборника тезисов. Тезисы принимаются до 01 февраля 2019 года. Требования опубликованы на сайте мероприятия

[www.ccbp2019.ru](http://www.ccbp2019.ru)

По вопросам участия  
в Конференции просьба обращаться:  
тел: +7 (965) 329-00-65  
e-mail: [info@ccbp2019.ru](mailto:info@ccbp2019.ru)

# Гемодинамические реакции и психопатологическая симптоматика у пациентов, получающих электросудорожную терапию: роль длительности электрического импульса

С.В.Сизов✉

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

✉sizovsv@yahoo.com

Целью исследования явилось изучение влияния параметров электрического тока на физиологические и психические функции при проведении электросудорожной терапии (ЭСТ). Осуществлено 743 сеанса ЭСТ 86 пациентам. Выявлена тенденция к повышению пиковой частоты сердечных сокращений по ходу курса ЭСТ. Длительность клонических судорог, вызываемых ЭСТ, прямо коррелирует с пиковой частотой сердечных сокращений. Гемодинамические реакции в течение курса ЭСТ претерпевают большие изменения при применении короткоимпульсной (1,0 мс) стимуляции. Увеличение дозы электрического заряда в среднем на 16,6 мКл способно вызвать появление судорожной активности с достаточной длительностью. Лечение, включающее ЭСТ, позволяет в большинстве случаев добиться значимой редукции психопатологической симптоматики при терапевтически резистентной шизофрении. Целесообразно применять ЭСТ в составе комплексной терапии у пациентов, страдающих шизофренией, с доминирующей продуктивной симптоматикой. Применение ультракороткоимпульсной (0,2 мс) стимуляции демонстрирует большую безопасность по сравнению с короткоимпульсной.

**Ключевые слова:** электросудорожная терапия, шизофрения, ультракороткоимпульсная стимуляция, PANSS.

**Для цитирования:** Сизов С.В. Гемодинамические реакции и психопатологическая симптоматика у пациентов, получающих электросудорожную терапию: роль длительности электрического импульса. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (6): 42–46.

## Hemodynamic reactions and psychopathological symptoms in patients receiving electroconvulsive therapy: the role of electric pulse width

S.V.Sizov✉

V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

✉sizovsv@yahoo.com

The aim of the study was to investigate the impact of parameters of electric current on physiological and psychological functions by using ECT. There were 743 sessions of ECT in 86 patients. Trend to increasing of peak heart rate during course of ECT was identified. The duration of clonic seizures directly correlates with the peak heart rate. Hemodynamic reactions change more with brief pulse (1.0 ms) stimulation. Increase of electric charge dose by 16.6 mC is able to cause seizures lasting longer than 20 s. Treatment, including ECT, allows in most cases to achieve significant reduction of symptoms in resistant patients with schizophrenia. It is advisable to use ECT in complex treatment of schizophrenia with dominant productive symptoms. The use of ultrabrief pulse (0.2 ms) stimulation demonstrates greater safety compared with brief pulse stimulation.

**Key words:** electroconvulsive therapy, schizophrenia, ultrabrief pulse stimulation, PANSS.

**For citation:** Sizov S.V. Hemodynamic reactions and psychopathological symptoms in patients receiving electroconvulsive therapy: the role of electric pulse width. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (6): 42–46.

### Введение

Механизмы действия электросудорожной терапии (ЭСТ) на организм весьма разнообразны [1, 2]. Синхронный ритм электрической активности разных отделов мозга во время электросудорожного припадка, по мнению ряда авторов, задается пейсмейкером, расположенным в стволе мозга [3] или таламусе [4]. Первый достаточно далеко расположен от непосредственного пути тока при ЭСТ, поэтому его вовлечение в пароксизмальную активность говорит о генерализации припадка. Существенное отношение к степени генерализации припадка имеет работа сердца. Первый всплеск симпатикотонии обусловлен центральными влияниями: вовлечением в пароксизмальную активность гипоталамуса и сосудодвигательного центра в нижних отделах ствола мозга. Затем повышенный симпатический тонус поддерживается еще несколько минут вторичным постприпадочным выбросом катехоламинов [4, 5].

Использование показателей работы сердечно-сосудистой системы может служить надежным добавочным (а при отсутствии электроэнцефалографии – ЭЭГ – и един-

ственным) оперативным физиологическим критерием при оценке качества припадка [4].

Современные аппараты для ЭСТ воздействуют униполярными импульсами прямоугольной формы, более физиологичной по сравнению с импульсами синусоидальной формы, которые использовались в аппаратах ранних конструкций [6]. По сравнению с аппаратами предыдущих поколений имеется возможность применения ультракоротких импульсов длительностью 0,2 мс. Ультракороткие (0,3 мс и менее) токи обеспечивают более быструю деполаризацию нейрона. Применение более коротких импульсов упоминается Королевской коллегией психиатров Великобритании среди мер, способствующих уменьшению риска нежелательных когнитивных эффектов ЭСТ [7, 8].

### Цель исследования

Целью настоящего исследования явились изучение влияния ЭСТ на физиологические и психические функции пациентов, страдающих терапевтически резистентной параноидной шизофренией, в зависимости от параметров электрического тока, а также выявление возможных предикторов

эффективности судорожной активности. Из физиологических функций целесообразным представляется изучение влияния ЭСТ на функцию сердечно-сосудистой системы. Учитывая большую удельную частоту назначения ЭСТ пациентам с резистентными формами шизофрении, целесообразно было изучить динамику психопатологической симптоматики, в частности, позитивных и негативных симптомов шизофрении у пациентов, получающих ЭСТ. Учитывая возможность применения в настоящее время ультракоротких импульсов (0,2 мс), недоступных в аппаратах для ЭСТ предыдущих конструкций, необходимо изучить их влияние на физиологические и психические функции в сравнении с классическими короткими (1,0 мс) импульсами.

### Материалы и методы

Проанализированы результаты проведения ЭСТ 86 пациентам психиатрических отделений Саратовской ГКБ №2. Из них 59 (68,6%) мужчин, 27 (31,4%) женщин. Средний возраст составил  $32,3 \pm 2,4$  года.

Пациенты страдали шизофренией с резистентными к терапии симптомами, отвечающими критериям Кейна: не было улучшения после трех курсов лечения нейролептиками (двух или нескольких разных химических классов) в дозировке, эквивалентной 1000 мг хлорпромазина в день, в течение 6 нед; не отмечалось эпизодов хорошего функционирования в предшествующие 5 лет [1, 9]. Длительность заболевания в среднем  $8,17 \pm 1,24$  года.

Ведущий синдром: параноидный – 43 (50%) человека, галлюцинаторно-параноидный – 20 (23,26%), кататонно-параноидный – 10 (11,63%), депрессивно-параноидный – 7 (8,14%), парафренный – 2 (2,33%), кататонический – 1 (1,16%), гебефренический – 1 (1,16%), депрессивный – 1 (1,16%), ипохондрический – 1 (1,16%).

Пациенты получали ЭСТ на фоне продолжающейся психофармакотерапии традиционными и атипичными антипсихотиками, антидепрессантами, анксиолитиками. Всего проведено 743 сеанса ЭСТ, в среднем один пациент получал  $8,64 \pm 0,78$  сеанса. Периодичность процедур – 2 раза в неделю.

Премедикация перед сеансом ЭСТ – атропин, средняя доза 0,5 мг. Миорелаксация – суksamетония хлорид, средняя доза 99,0 мг. Наркоз внутривенный: тиопентал натрия – использовался в 96,53% сеансов ЭСТ, средняя доза 258,8 мг; пропофол – использовался в 3,47% сеансов, средняя доза 121,9 мг.

Оценивалась длительность мышечных проявлений судорожной активности во время процедуры ЭСТ: визуально и пальпаторно, с контролем секундомера, анализировалась длительность тонических и клонических судорог в «контрольной конечности» – ноге, на которую накладывался жгут, препятствующий проникновению миорелаксанта. Оценивались показатели артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) трижды: перед вводом в наркоз, пиковые значения при судорогах, после выхода из наркоза.

ЭСТ проводилась с помощью аппарата ЭСТЕР (произведен в Саратове) в автоматическом режиме процедуры с плавным нарастанием амплитуды тока. Использовалось билатеральное (биполарное) наложение электродов. Доза тока, частота, длительность, амплитуда импульса, характер серии импульсов (непрерывный или прерывистый) могли варьировать в зависимости от удовлетворительности судорожной активности.

Была выделена группа из 81 пациента с шизофренией, получивших более 3 сеансов ЭСТ, у которых изучалась динамика симптомов шизофрении с помощью шкалы позитивных и негативных симптомов PANSS (Positive and negative syndrome scale) в 2 точках: перед началом курса ЭСТ и по окончании курса. Шкала позволяет проводить стандар-

тизованную оценку различных векторов психопатологической симптоматики шизофрении, определять клинический профиль больного и проследить динамику состояния в процессе терапии. Современная версия шкалы состоит из 33 признаков, оцениваемых по 7 градациям. Признаки, оцениваемые по шкале PANSS, формируют кластеры: позитивная, негативная, общепсихопатологическая симптоматика, композитный индекс (баллы позитивной симптоматики минус баллы негативной симптоматики), анергия, нарушения мышления, возбуждение, параноидные симптомы, депрессия, агрессия, аутоагрессия [10, 11].

Пациенты с шизофренией, получившие более 3 сеансов ЭСТ, были разделены на 2 группы: 1-я (n=37) получала короткоимпульсную ЭСТ с длительностью одного электрического импульса 1,0 мс; 2-я (n=44) – ультракороткоимпульсную ЭСТ с длительностью одного электрического импульса 0,2 мс. Группы были сходны по социально-демографическим показателям. Сравнивались: длительность судорожной активности, сердечно-сосудистые показатели (АД, ЧСС), психическое состояние по шкале PANSS.

Группу контроля составил 81 пациент, из них 44 (54,3%) мужчины, 37 (45,7%) женщины; средний возраст  $30,9 \pm 2,4$  года. Группа контроля была сравнима с основной по принимаемому антипсихотикам и их дозировкам. Главное отличие от основной группы состояло в том, что пациенты группы контроля не получали ЭСТ.

### Результаты и обсуждение

#### Динамика судорожной активности при проведении ЭСТ

Средние значения длительности судорожной активности: тонические судороги –  $7,34 \pm 0,22$  с, клонические судороги –  $27,76 \pm 1,18$  с. Средняя общая длительность судорог увеличивается с  $35,29 \pm 3,78$  с на 1-м сеансе ЭСТ до  $39,49 \pm 3,88$  с – на 8-м. Динамика длительности судорог не зависит от длительности электрического импульса. Длительность клонических судорог прямо коррелирует с пиковой ЧСС, с умеренной силой связи: коэффициент корреляции равен +0,5.

Для поиска оптимальной тактики при недостаточной длительности судорог (менее 20 с) были выделены 53 случая, когда данный показатель на предыдущем сеансе ЭСТ был менее 20 с, а на последующем – больше или равен 20 с. В 4 случаях это произошло самопроизвольно, т.е. без изменения параметров электрического тока. В 47 (88,7%) случаях удлинение судорог было сопряжено с увеличением дозы тока – в среднем на 16,6 мкА. В 13 (24,5%) случаях было применено увеличение амплитуды импульса с 550 до 850 мА. В 7 (13,2%) случаях увеличивалась частота импульса. В 7 (13,2%) случаях изменялась модуляция импульсов: переход от непрерывной к прерывистой – 6 случаев; переход от прерывистой к непрерывной – 1 случай. В 7 (13,2%) случаях менялась частота импульсов: уменьшалась – 4 случая, увеличивалась – 3. В 23 случаях из 53 применялось изменение нескольких (от 2 до 4) параметров электрического тока одновременно: наиболее часто встречались одновременные изменения дозы тока и амплитуды (13 случаев), дозы тока и длительности импульсов (7 случаев), дозы тока и частоты импульсов (6 случаев).

#### Динамика показателей сердечно-сосудистой системы при проведении ЭСТ

Прирост систолического АД (САД) под действием электрического тока во время сеанса ЭСТ (САДпик–САДнач) составил в среднем  $28,6$  мм рт. ст.: со  $129,1 \pm 1,08$  до  $157,7 \pm 1,70$ . После выхода из наркоза САД снижалось по сравнению с пиковым в среднем на  $20,8$  мм рт. ст. – до  $136,9 \pm 1,32$ .

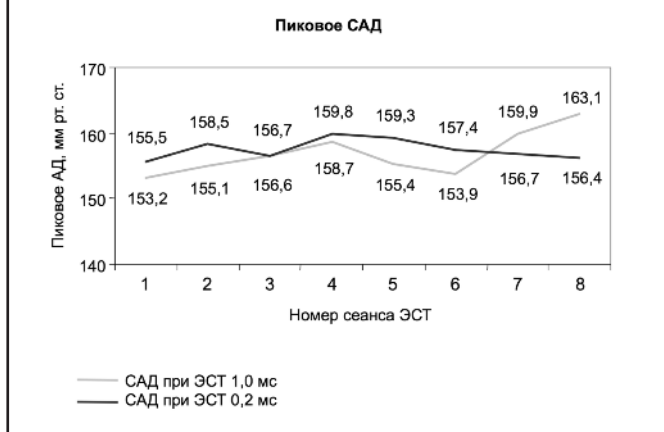
Прирост диастолического АД (ДАД) под действием электрического тока (ДАДпик–ДАДнач) составил в среднем

**Таблица 1. Влияние длительности электрического импульса на мышечный компонент судорожного синдрома и показатели сердечно-сосудистой деятельности**

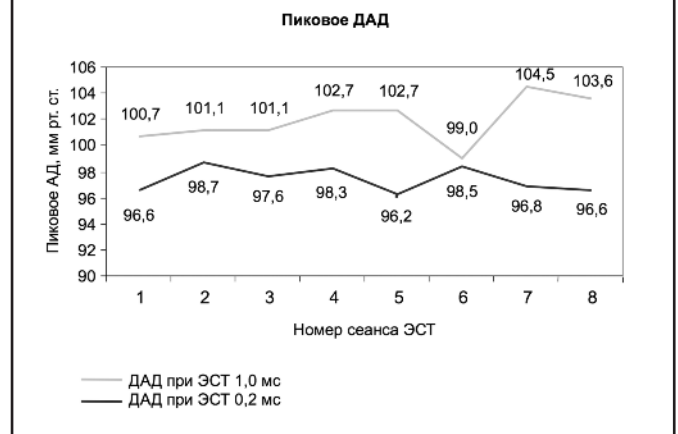
		Длительность импульса электрического тока		t-критерий Стьюдента
		1,0 мс	0,2 мс	
Судороги тонические, с		7,10	7,49	1,68
Судороги клонические, с		27,83	28,32	0,40
Судороги общие, с		34,93	35,82	0,67
АД перед наркозом, мм рт. ст.	САД	126,48	130,32	3,48*
	ДАД	80,96	80,36	0,75
АД пиковое мм рт. ст.	САД	157,43	156,67	0,43
	ДАД	102,02	96,20	4,83*
АД после выхода из наркоза мм рт. ст.	САД	132,79	139,01	4,85*
	ДАД	84,39	85,31	0,96
ЧСС перед наркозом, уд/мин		106,08	103,80	1,50
ЧСС пиковая, уд/мин		143,94	141,72	1,50
ЧСС после выхода из наркоза, уд/мин		113,85	105,57	6,32*

\* $p < 0,05$ .

**Рис. 1. Динамика пикового САД в течение курса ЭСТ.**



**Рис. 2. Динамика пикового ДАД в течение курса ЭСТ.**



18,1 мм рт. ст. – с  $80,9 \pm 0,78$  до  $99,0 \pm 1,18$ . После выхода из наркоза ДАД снижалось по сравнению с пиковым в среднем на 13,8 мм рт. ст. – до  $85,2 \pm 0,94$ .

Выявлено статистически значимое повышение пиковой ЧСС по ходу курса ЭСТ: со  $133,9 \pm 4,54$  уд/мин на 1-м сеансе до  $146,8 \pm 4,42$  уд/мин – на 8-м. ЧСС в покое и после выхода из наркоза по ходу курса изменялась несущественно.

**Влияние длительности импульса электрического тока на судорожную активность и показатели сердечно-сосудистой системы**

Из табл. 1 следует, что применение ультракороткоимпульсной стимуляции с длительностью импульса 0,2 мс вызывает судорожную активность большей длительности, чем стимуляция с длительностью импульса 1,0 мс. Однако статистически значимой разности результатов в группах не выявлено, из чего можно заключить, что импульсы короткой (1,0 мс) и ультракороткой (0,2 мс) длительности вызывают сравнимую по длительности судорожную активность, несмотря на более низкий судорожный порог при использовании ультракоротких импульсов.

При сравнении влияния длительности импульса электрического тока на АД в ходе сеанса ЭСТ обнаружены различия пикового АД под влиянием ЭСТ в группах (см. табл. 1). Пиковое ДАД было значимо выше в группе пациентов, получавших короткоимпульсную (1,0 мс) стимуляцию:  $102,02 \pm 1,92$  мм рт. ст. против  $96,2 \pm 1,46$  мм рт. ст.

Обнаружено, что САД перед процедурой было выше в группе пациентов, получавших ультракороткоимпульсную (0,2 мс) стимуляцию. Под действием электрического тока

САД в обеих группах достигало сходных цифр, т.е. различия между группами при пиковом повышении САД сглаживались. По выходе из наркоза различия между группами по САД восстанавливались. Таким образом, изначально повышенное САД не является предиктором более выраженного его подъема при судорогах.

При сравнении влияния длительности импульса электрического тока на ЧСС в ходе сеанса ЭСТ (см. табл. 1) выявлены значимые различия по ЧСС после выхода из наркоза: ЧСС у пациентов, получавших короткоимпульсную (1,0 мс) стимуляцию, выше, нежели у получавших ультракороткоимпульсную (0,2 мс) стимуляцию:  $113,85 \pm 2,04$  и  $105,57 \pm 1,64$  уд/мин соответственно. Можно заключить, что к моменту выхода из наркоза при ультракороткоимпульсном электрическом воздействии ЧСС быстрее возвращается к исходным значениям. Это может говорить в пользу большей безопасности ультракороткоимпульсной ЭСТ для больных, у которых длительная тахикардия нежелательна.

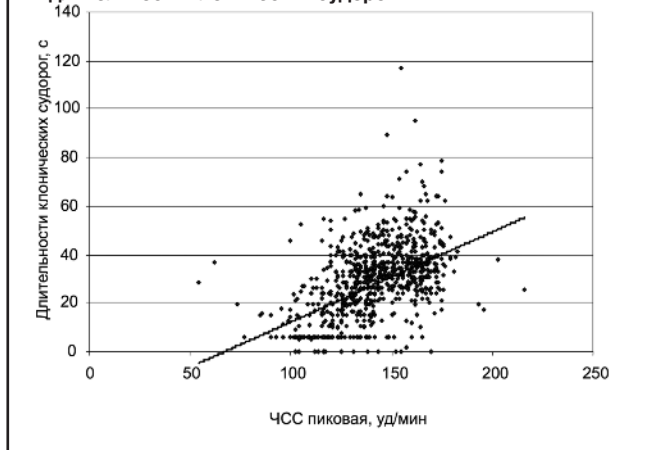
Наблюдаются различия между группами в динамике АД в течение курса ЭСТ. Пиковое САД в группе ЭСТ 1,0 мс имеет прирост в течение курса ЭСТ в среднем на 9,01 мм рт. ст. больше, чем в группе ЭСТ 0,2 мс (рис. 1). Пиковое ДАД в группе ЭСТ 1,0 мс имеет прирост в течение курса ЭСТ в среднем на 2,88 мм рт. ст. больше, чем в группе ЭСТ 0,2 мс (рис. 2).

Параметры электрического тока отражаются и на фонеовом АД: ДАД перед вводом в наркоз в группе ЭСТ 1,0 мс показало рост на 2,16 мм рт. ст. больше, чем в группе ЭСТ 0,2 мс.

Таблица 2. Влияние длительности электрического импульса на показатели шкалы PANSS

Кластеры шкалы PANSS	ЭСТ с длительностью импульса 1,0 мс		ЭСТ с длительностью импульса 0,2 мс		Группа контроля	
	прирост или уменьшение, баллы	прирост или уменьшение, %	прирост или уменьшение, баллы	прирост или уменьшение, %	прирост или уменьшение, баллы	прирост или уменьшение, %
Позитивная симптоматика	-10,54	-39,67	-9,14	-37,12	-4,6	-16,0
Негативная симптоматика	-6,73	-22,15	-7,84	-26,08	-1,9	-7,1
Общесихопатологическая симптоматика	-19,32	-34,78	-21,34	-36,20	-5,2	-9,7
Анергия	-3,00	-21,60	-3,70	-27,03	-0,4	-2,8
Нарушения мышления	-5,35	-35,80	-4,50	-30,23	-2,3	-14,3
Возбуждение	-4,08	-44,67	-4,23	-44,50	-2,0	-18,5
Параноидные симптомы	-4,30	-40,15	-4,59	-43,35	-1,9	-15,5
Депрессия	-4,14	-35,75	-5,50	-42,53	-0,7	-7,6
Агрессия, аутоагрессия	-6,81	-38,89	-6,41	-39,17	-4,3	-24,0
Сумма	-42,19	-34,78	-40,95	-33,71	-14,6	-12,5

Рис. 3. Корреляционная зависимость пиковой ЧСС и длительности клонических судорог.



Пиковая ЧСС в течение курса ЭСТ статистически значительно увеличивается как в группе ЭСТ 1,0 мс, так и в группе ЭСТ 0,2 мс.

**Корреляционные связи судорожной активности и показателей гемодинамики**

Выявлена прямая связь умеренной силы между длительностью клонических судорог и пиковой ЧСС во время сеанса ЭСТ, а также между общей длительностью судорог и пиковой ЧСС: коэффициент корреляции в обоих случаях равен 0,5 (рис. 3). Таким образом, чем большая пиковая ЧСС регистрируется, тем большую длительность судорог можно ожидать. Если не происходит существенного прироста ЧСС при электрическом воздействии, то вероятна и малая длительность судорог, следовательно, меньше вероятность терапевтического эффекта сеанса ЭСТ.

При корреляционном анализе, проведенном отдельно в группах пациентов, которые получали ЭСТ с различной длительностью импульса, наличие умеренной прямой связи между длительностью судорог (общей и клонического компонента) и пиковой ЧСС подтверждено в обеих группах. Однако в группе пациентов, получавших ЭСТ с длительностью импульса 0,2 мс, сила связи между длительностью судорог и пиковой ЧСС больше, чем в группе получавших ЭСТ с длительностью импульса 1,0 мс (коэффициент корреляции 0,5 и 0,4 соответственно). Таким образом, пиковая ЧСС будет иметь большее прогностическое значение в отношении длительности судорог при использовании ультракороткоимпульсной (0,2 мс) стимуляции.

Учитывая связь длительности судорог и пиковой ЧСС, следует избегать вызывания судорожного синдрома большой длительности у больных, склонных к тахикардии, и пациентов, для которых нежелателен большой прирост ЧСС во время ЭСТ. Чрезмерной считается длительность мышечных судорожных проявлений более 120 с [5]. Длительность судорог может регулироваться перед сеансом ЭСТ уменьшением дозы электрического заряда, а во время сеанса ЭСТ – внутривенным введением противосудорожных средств, например бензодиазепинов.

**Влияние длительности импульса электрического тока на динамику психопатологической симптоматики**

По результатам исследования выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS выявлены положительные сдвиги у пациентов с шизофренией, получавших ЭСТ в составе комплексной терапии. Средний общий балл по шкале PANSS после курса ЭСТ снизился на 41,5 (34,2%) баллов – с 121,4±4,56 до 79,9±4,42. Позитивная симптоматика шизофрении в процессе терапии демонстрирует снижение в среднем на 9,7±1,38 (38%) балла. Негативные симптомы показывают снижение в среднем на 7,3±1,32 (24,1%) балла. Таким образом, позитивная симптоматика шизофрении более подтверждена редукции под действием ЭСТ, нежели негативная.

Результаты по PANSS после курса терапии в группе контроля оказались в среднем хуже, чем в группах пациентов, получавших ЭСТ (табл. 2). Редукция психопатологической симптоматики в группе контроля составляет в среднем 14,6 (12,5%) балла. По всем кластерам шкалы PANSS большая редукция симптомов получена в группе, где проводилась ЭСТ. Таким образом, присоединение к терапии ЭСТ дает существенно большую редукцию психопатологической симптоматики, чем монотерапия антипсихотиками: в среднем на 26,9 балла больше в абсолютном исчислении и на 21,7% больше в процентном отношении.

Редукция как отдельных компонентов, так и суммарного балла по шкале PANSS статистически не различается при использовании коротких и ультракоротких импульсов: имеет место снижение общего балла на 42,19±7,76 (34,78%) в группе с длительностью импульсов 1,0 мс и снижение на 40,95±5,58 (33,71%) балла в группе с длительностью импульсов 0,2 мс.

**Заключение**

ЭСТ специфически влияет на гемодинамику, приводя к повышению АД вследствие вовлечения в судорожную активность стволовых структур головного мозга. Кроме того, имеет место динамика пиковой ЧСС, вызванной судорога-

ми: выявлена тенденция к повышению этого показателя по ходу курса ЭСТ. Длительность клонических судорог, вызываемых ЭСТ, прямо коррелирует с пиковой ЧСС. Это позволяет предполагать качество судорожной активности по косвенным признакам, таким как ЧСС, даже в отсутствие ЭЭГ-контроля и невозможности использования методики «контрольной конечности».

При слишком коротких (менее 20 с) судорогах увеличенные дозы тока в среднем на 16,6 мкА на последующем сеансе способны вызвать появление удовлетворительной по длительности судорожной активности. Также для этого может применяться сочетанное изменение параметров электрического тока, в первую очередь – дозы тока и амплитуды импульсов.

Длительность импульса электрического тока существенно не влияет на продолжительность судорожных проявлений. Вместе с тем имеются некоторые различия реакции сердечно-сосудистой системы на импульсы разной длительности. Пиковое ДАД выше при короткоимпульсной (1,0 мс) стимуляции. ЧСС после выхода из наркоза при короткоимпульсной (1,0 мс) стимуляции выше, чем при ультракороткоимпульсной (0,2 мс).

Полученные данные необходимо учитывать при терапевтическом и кардиологическом обследовании пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, готовящихся к проведению курса ЭСТ, а также при выборе параметров электрического тока для таких лиц. Пациентам, имеющим склонность к повышению АД и тахикардии, следует назначать ЭСТ с ультракороткоимпульсной стимуляцией (0,2 мс).

Комплексное лечение больных с терапевтически резистентной шизофренией, включающее психофармакотерапию и ЭСТ, позволяет в большинстве случаев добиться значимой редукции психопатологической симптоматики, что подтверждается снижением общего балла по шкале PANSS. Исходя из этого в плане лечения пациентов с терапевтически резистентной шизофренией необходимо предусматривать возможность проведения ЭСТ. Целесообразно применять ЭСТ в случаях шизофрении с доминирующей продуктивной симптоматикой. Негативные симптомы в меньшей степени подвержены редукции под влиянием этого метода.

Исходя из отсутствия статистически значимых различий пиковых показателей АД и ЧСС, степень генерализации судорожной активности при подаче коротких и ультракоротких импульсов можно считать равной. Однако, учитывая имеющиеся сведения о большей безопасности ультракороткоимпульсной стимуляции, необходимо отдавать предпочтение ей, что позволяет уменьшить нежелательные эффекты ЭСТ без потери эффективности.

#### Сведения об авторе

**Сизов Сергей Владимирович** – аспирант 3-го года обучения каф. психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: sizovsv@yahoo.com

#### Литература/References

1. Grover S, Mattoo SK, Gupta N. Theories on Mechanism of Action of Electroconvulsive Therapy. *German J Psychiatry* 2005; 8: 70–84.
2. McCall WV, Andrade C, Sienaert P. Searching for the Mechanism(s) of ECT's Therapeutic Effect. *J ECT* 2014; 30: 87–9.
3. D'Elia G, Perris C. Comparison of electroconvulsive therapy with unilateral and bilateral stimulation. I. Seizure and postseizure electroencephalographic pattern. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 215: 9–29.
4. Abrams R. *Electroconvulsive therapy*. 4th ed. New York: Oxford university Press, 2002.
5. Нельсон А.И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. / Nel'son A.I. *Elektrosudorozhnaia terapiia v psikhiiatrii, narkologii i neurologii*. М.: BINOM. Laboratoriia znanii, 2005. [in Russian]
6. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R et al. The Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy in Community Settings. *Neuropsychopharmacology* 2007; 1 (32): 244–54.
7. Сизов С.В., Барыльник Ю.Б., Воронцов О.В. и др. Влияние электросудорожной терапии на состояние когнитивных функций и возможности оптимизации терапии психических расстройств с применением ЭСТ. *Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2014; 6: 17–25. / Sizov S.V., Baryl'nik Yu.B., Vorontsov O.V. i dr. *Vliianie elektrosudorozhnoi terapii na sostoianie kognitivnykh funktsii i vozmozhnosti optimizatsii terapii psikhicheskikh rasstroistv s primeneniem EST*. *Vestn. neurologii, psikhiiatrii i neirokhirurgii*. 2014; 6: 17–25. [in Russian]
8. *The ECT Handbook*. London: The Royal College of Psychiatrists, 2005.
9. Kane J, Honingfeld G, Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–96.
10. *Клиническая психометрика. Учебное пособие. Под ред. В.А.Солдаткина. Ростов/нД: РостГМУ, 2015.* / *Klinicheskaia psikhometrika. Uchebnoe posobie. Pod red. V.A.Soldatkina. Rostov/nD: RostGMU, 2015.* [in Russian]
11. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–76.
12. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков у больных шизофренией, резистентных к терапии. *Соц. и клин. психиатрия*. 2007; 17 (4): 28–32. / Oleneva E.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. *Kombinirovannoe primeneniye EST i atipichnykh antipsikhotikov u bol'nykh shizofreniei, rezistentnykh k terapii*. *Sots. i klin. psikhiiatriia*. 2007; 17 (4): 28–32. [in Russian]
13. Kerwin RW, Bolonna A. Management of clozapine-resistant schizophrenia. *Advanc Psychiatr Treatment* 2005; 11: 101–6.

# Употребление алкоголя пациентами с расстройствами шизофренического спектра: клинические проявления и социальные последствия

Н.В.Хмара<sup>1</sup>, О.А.Скугаревский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет». 246000, Республика Беларусь, Гомель, ул. Ланге, д. 5;

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83

✉skugarevsky@tut.by

В статье рассмотрено влияние количественных параметров употребления алкоголя на расстройства шизофренического спектра. Были исследованы клинические проявления (негативные симптомы) и ряд нейрокогнитивных функций (изменения памяти, эмоциональный процессинг) у лиц, страдающих шизофренией и близкими к ней расстройствами, при употреблении алкоголя, но отсутствии клинических проявлений алкогольной зависимости.

В ходе исследования получены данные: уровень проблемного употребления алкоголя (шкала ASSIST) находится в сопряженных отношениях с уровнем социальной дезадаптации, негативными симптомами и рядом нейрокогнитивных функций. Респонденты группы с невысоким уровнем риска проблемного употребления алкоголя («Основная Н») выделялись среди других исследуемых нами групп тем, что чаще проживали в семье и сохраняли трудоспособность. Группа «Основная Н» выявила самые низкие уровни негативной симптоматики и апатии (шкала PANSS), лучшую память на лица, но снижение способности устанавливать тонкие различия между эмоциями (PennCNP).

**Ключевые слова:** шизофрения, алкоголь, нейромедиаторные системы, социальные когниции, эмоциональный процессинг, память.

**Для цитирования:** Хмара Н.В., Скугаревский О.А. Употребление алкоголя пациентами с расстройствами шизофренического спектра: клинические проявления и социальные последствия. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (6): 47–51.

## The use of alcohol by patients with disorders of the schizophrenic spectrum: clinical and social consequences

N.V.Hmara<sup>1</sup>, O.A.Skugarevsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University. 246000, Republic of Belarus, Gomel, ul. Lange, d. 5;

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University. 220116, Republic of Belarus, Minsk, pr. Dzerzhinskogo, d. 83

✉skugarevsky@tut.by

This article considers the effect of quantitative parameters of alcohol on schizophrenia spectrum disorders. There have been examined clinical (negative) symptoms and a number of neurocognitive functions (memory changes, emotional processing) in patients suffering from schizophrenia and related disorders that use alcohol but do not have alcohol addiction.

In the study, data were obtained: groups with different quantitative levels of problem risk of alcohol use (ASSIST scale) is in conjugated relations with the level of social disadaptation, negative symptoms and a number of neurocognitive functions. Respondents of the group with a low level of risk of problem drinking ("Basic H") stood out among the other groups researched by us the fact that they were more likely to live in the family and remain able to work. The group "Basic H" revealed the lowest levels of negative symptoms and anergy (PANSS scale), better memory for faces, but decreased ability to establish subtle differences between emotions (PennCNP).

**Key words:** schizophrenia, alcohol, neurotransmitter systems, social cognition, emotional processing, memory.

**For citation:** Hmara N.V., Skugarevsky O.A. The use of alcohol by patients with disorders of the schizophrenic spectrum: clinical and social consequences. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (6): 47–51.

### Введение

Одно из самых распространенных сочетаний шизофрении с другими психическими расстройствами – это сопутствующая зависимость от психоактивных веществ. Коморбидность патологий может достигать до 50% у лиц с шизофренией, при этом проблемное употребление алкоголя в этой группе составляет около 25% [1]. По мнению американского исследователя В.Kerner (2015 г.), проблемное употребление алкоголя в группе лиц с двойным диагнозом в 65% случаев наблюдается до начала шизофрении. Он также выдвинул предположение, что предшествующее употребление алкоголя, но не наоборот, может способствовать возникновению шизофрении [2]. Исследователи, изучающие коморбидность шизофрении и алкогольной зависимости, сообщают, что лица с двойным диагнозом имеют более выраженную продуктивную симптоматику, низкую переносимость антипсихотических лекарственных средств, эти пациенты часто нарушают комплаенс, но

имеют менее выраженную негативную симптоматику. В социуме коморбидность шизофрении и алкоголя связывается с проявлением агрессии, скорейшим выходом на группу инвалидности и попаданием в класс бездомных [3]. Исследований, посвященных изучению влияния алкоголя в небольших и умеренных дозах на шизофрению, мало, однако изучение этого вопроса актуально. Одним из доказательств является исследование R.Drake и F.Osher (1989 г.), которое показало, что даже минимальное употребление алкоголя, не относящееся к злоупотреблению, предсказывало повторную госпитализацию в течение однолетнего проспективного наблюдения [4].

Известно, что симптомы шизофрении включают продуктивные, негативные симптомы и нарушение нейрокогнитивных функций. Негативные симптомы часто остаются резистентными к терапевтическим вмешательствам. Нарушение функционирования социальных когниций формируется до наступления клинических проявлений и

включает в себя изменения в эмоциональном процессинге, внутренней модели сознания другого, атрибутивном стиле и социальном восприятии/перцепции. Исследователи установили, что наибольшее углубление нарушений в этой области происходит в первые 2–5 лет заболевания [5, 6]. Употребление алкоголя без сопутствующего диагноза шизофрении ведет к снижению нейрокогнитивных функций. Так, при непосредственном употреблении алкоголя, наблюдается снижение кратковременной памяти, скорости обработки информации и когнитивной гибкости [7]. Эпизодическое употребление сопровождается снижением концентрации внимания. При формировании зависимости выявляется нарушение способности планирования, принятия решений, обучения и памяти.

Работы, посвященные изучению взаимного влияния расстройств шизофренического спектра и алкоголя на социальные когниции пациентов при еще отсутствующей зависимости, не раскрывают вопросы, связанные с влиянием количественных параметров алкоголя.

Согласно современным представлениям нейромедиаторы активно участвуют в формировании когнитивных функций и социального поведения. Установлено, что дофаминергическая система вовлечена в формирование памяти и обучения. Дофамин является химическим фактором подкрепления удовольствия. Ряд исследователей придерживаются позиции, что дофаминовые нейроны вентральной области покрышки среднего мозга участвуют в кратковременном изменении активности мотивации и процессов внимания. Основные эффекты ГАМКергической системы – создание устойчивого равновесия между возбуждающими и тормозными системами. В зрелом возрасте она регулирует такие процессы, как мышечный тонус, эмоциональные реакции, участвует в формировании памяти.

Исследователи пока не могут ответить на вопрос: почему проблемное употребление алкоголя среди лиц с шизофренией выше, чем в общей популяции, по некоторым данным от 2 до 4 раз (Г.Т.Красильников и соавт., 2002; M.Nambrecht и соавт., 1996). Но, если принять во внимание современные биологические теории, то можно предположить, что одной из причин может оказаться роль нейромедиаторных систем при употреблении алкоголя и развитии шизофрении. Так развитие шизофрении связывают с проблемным повышением дофамина в нигростриарном и мезолимбическом путях, снижением его уровня в префронтальной коре (дофаминовая теория), аномалиями NMDA-рецепторов и нарушением метаболизма глутамата в головном мозге (глутаматергическая теория). В последнее время появились данные, которые показывают, что при шизофрении имеет место гипофункция ингибиторной системы  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), как на пресинаптических, так и на постсинаптических патогенетических звеньях цепи ГАМКергической системы [6, 8, 9]. Исследования, посвященные изучению влияния алкоголя на головной мозг, показывают: этанол воздействует на различные части рецепторов ГАМКергической системы, имитируя действие данного медиатора. Однако на экспериментальном уровне показано, что алкоголь влияет и на другие нейромедиаторные системы. На начальном этапе формирования зависимости алкоголь приводит к ослаблению глутаматергической (возбуждающей) активности в базальном ядре миндалевидного комплекса мозга. Длительное употребление и абстинентный синдром ведет к увеличению глутаматергической активности в ядре, возрастает возбуждение в проекционных нейронах, как следствие возникает гиперактивность корковых формаций [5, 10, 11]. На клиническом уровне в начале заболевания наблюдается положительный эмоциональный сдвиг, который при последующем употреблении алкоголя приводит к тревоге, страху и дисфории [10].

Учитывая частоту встречаемости коморбидности шизофрении и алкоголя, исследование степени выраженности негативных симптомов и социальных когниций, в частности эмоционального процессинга, на этапе доклинических проявлений синдрома зависимости от алкоголя может быть полезно для формирования направления путей развития терапевтических и реабилитационных стратегий.

*Цель исследования* – изучить влияние количественных параметров потребления алкоголя на клинико-психологические характеристики (негативные симптомы, эмоциональный процессинг, память) пациентов, страдающих шизофренией.

#### Материалы и методы исследования

В период с 2015 по 2017 г. на базе Гомельской областной клинической психиатрической больницы было проведено сравнительное поперечное одномоментное исследование. В него включались лица, находящиеся на стационарном лечении, страдающие шизофренией с длительностью заболевания до 5 лет и острыми полиморфными психотическими расстройствами шизофренического спектра. Диагностика шизофрении и острых полиморфных психотических расстройств производилась в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Общее количество выборки составило 80 человек. Возраст участников – от 18 до 60 лет. Дополнительным критерием включения было употребление алкоголя. Анамнез употребления собирался путем опроса родственников, медицинского персонала и самого пациента. Из исследования исключались лица моложе 18 и старше 60 лет, с сопутствующим диагнозом умственная отсталость, а также с аффективными и органическими расстройствами. Участие в исследовании носило добровольный характер.

В исследовании были использованы следующие психометрические инструменты:

- Скрининг для выявления употребления алкоголя с помощью шкалы ASSIST (The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test, R.Humeniuk и соавт., 2008). Данная шкала была разработана международной группой экспертов под эгидой Всемирной организации здравоохранения для технической оценки раннего выявления алкоголя и других психоактивных веществ с точки зрения определения их влияния на здоровье и выявление различных расстройств. Эта шкала состоит из 8 пунктов и является нейтральной с точки зрения культурального контекста, позволяет определить «уровень риска» проблемного употребления алкоголя как невысокий (1–10), умеренный (11–26) и высокий (свыше 27).
- Шкала формализованной оценки степени выраженности психопатологических симптомов – шкала PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale, S.Kay, L.Opler, 1986).
- Исследование эмоционального процессинга осуществлялось с помощью компьютеризированной нейропсихологической батареи для изучения нейропсихологического функционирования (PennCNP) Лаборатории проблем мозга Пенсильванского университета. Эта компьютеризированная батарея оценивает функционирование сенсорно-моторных способностей и социальных когниций (память на лица, распознавание эмоций, установление тонких различий между эмоциями, насыщенность эмоциональных переживаний). Каждая из этих областей оценивается по трем категориям: 1) точность – количество правильных ответов; 2) скорость – медианное время для правильных и неправильных ответов; 3) эффективность, которая интегрирует оба предыдущих показателя [12].



**Таблица 1. Статистические критерии для двух групп**

	Негативная (PANSS)	Анергия (PANSS)	Память на лица (PennCNP)	Тонкие различия между эмоциями (PennCNP)
U Манна–Уитни	564	681,5	555	922,5
p	0,51	0,43	0,042	0,1

**Таблица 2. Социальное положение, возраст и разделение по полу «Основной Н», «Основной УВ» и «Контрольной» групп**

Показатель	Группа «Основная Н», ASSIST – до 10, (n=16)		Группа «Основная УВ», ASSIST – свыше 11, (n=33)		Группа «Контрольная», ASSIST – 0, (n=31)	
	муж. (n=6)	жен. (n=10)	муж. (n=25)	жен. (n=8)	муж. (n=15)	жен. (n=16)
Возраст, лет; Ме (25–75%)	29 (24–33)	28 (24–30)	30 (25–35)	26 (25–37)	27 (21–31)	35 (23–40)
Образование, лет; Ме (25–75%)	14 (12–15)	12 (12–15)	12 (11–13)	13 (11–14)	13 (11–15)	13 (12–15)
Есть работа	4	7	6	7	5	4
Без работы	2	3	17	0	8	11
Инвалидность	0	0	2	1	2	1
Проживает						
– один	0	0	2	1	2	3
– с родными	5	4	21	4	11	9
– в семье	1	6	2	3	2	4

**Результаты и их обсуждение**

Для решения поставленной цели всем участникам исследования был проведен скрининг на выявление проблемного употребления алкоголя с помощью шкалы ASSIST. В зависимости от уровня «проблемного риска» алкоголя набранная выборка была разделена на две группы: «Основная» и «Контрольная». В «Основную группу» вошли лица, страдающие шизофренией с «уровнем риска» от 1 до 34. «Контрольную» группу составили лица, страдающие шизофренией – «уровень риска» проблемного употребления алкоголя – 0. Число человек в исследуемых группах: 49 – «Основная» и 31 – «Контрольная». Группы были нормированы по возрасту.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS-22.

Ранее упоминалось, что ряд исследователей предполагают: алкоголь замедляет формирование негативных симптомов [9], подобное мнение встречается и среди медицинских работников. С помощью шкалы PANSS были рассмотрены степень выраженности негативных симптомов по следующим субшкалам: «Негативная», «Анергия», «Общая», «Нарушение мышления», и «Депрессия». Эмоциональный процессинг и память рассматривались с помощью компьютеризированной нейропсихологической батареи PennCNP. Согласно целям нашего исследования, было проведено сравнение клинико-психопатологических характеристик «Основной» и «Контрольной» групп, данные инструменты выявили различия, однако они не носили статистически достоверный характер. Наиболее показательные различия представлены в **табл. 1**.

Углубленный анализ полученных данных «Основной» группы по Шкале ASSIST показал неоднородность по «уровню риска» проблемного употребления алкоголя. Была выдвинута гипотеза, что характер проблемного паттерна употребления алкоголя может влиять на клиническую картину у лиц с шизофренией. Для проверки данного предположения «Основная» группа была разделена на 2 подгруппы. Подгруппа «Основная Н» – невысокий уровень риска проблемного употребления алкоголя, составила 16 человек (по шкале ASSIST – до 10). «Основная УВ» – умеренный и высокий уровень риска проблемного употребления алкоголя, составила 33 человека (по шкале ASSIST – свыше 11).

Изучение полученных данных по алкогольному анамнезу в «Основной» группе показало – до заболевания алкоголь употребляли 76%, при этом 67% составляли респон-

денты «Основной УВ» группы. Предпочитаемые напитки – пиво и водка. После начала заболевания предпочитаемые напитки остались те же, количество употребления за один раз колебалось от 1 до 3,5 л пива (3,6–12,6 стандартных доз алкоголя – СД) и от 200 до 750 мл водки (6,3–24 СД). Накануне госпитализации 30% пациентов из «Основной УВ» группы употребляли алкоголь от 1 дня до нескольких недель, в алкогольном опьянении поступили 10 (30%) человек.

В «Основной Н» группе, употреблявшей небольшие дозы алкоголя (ASSIST – до 10), преобладали лица женского пола, в этой группе 56% имели свою семью, не было лиц с группной инвалидностью и 69% имели постоянную работу. Данные по группам представлены в **табл. 2**.

В нашем исследовании лица, попавшие в «Основную Н» группу, имели лучшую социальную адаптацию по сравнению с двумя другими группами («Контрольная» и «Основная УВ»). Учитывая полученные данные о социальном положении, и, следуя за современными нейробиологическими теориями, была выдвинута гипотеза: группа «Основная Н» будет иметь наименее выраженные показатели по негативным симптомам и наименьшие изменения в нейрокогнитивных функциях. Статистическая обработка полученных данных установила различия в тестах памяти на лица и в способности устанавливать тонкие различия между эмоциями, тогда как другие составляющие компьютеризированной нейропсихологической батареи (PennCNP) не выявили статистически значимых различий.

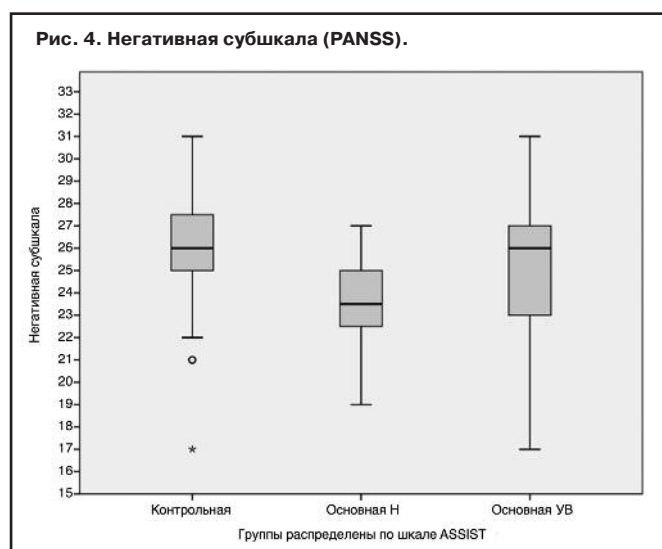
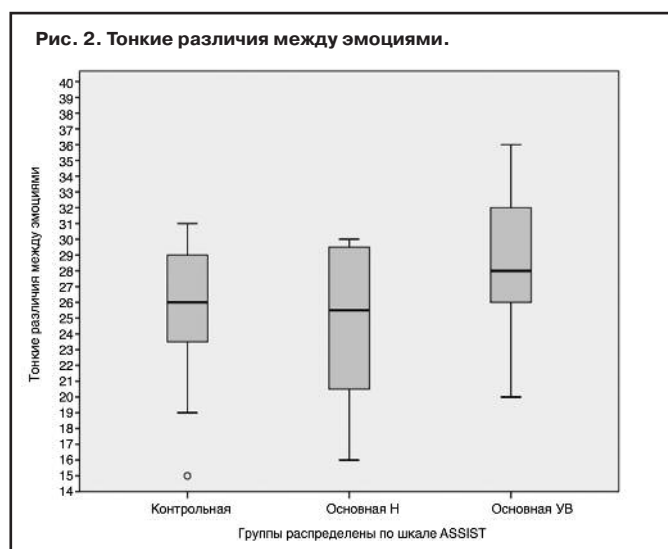
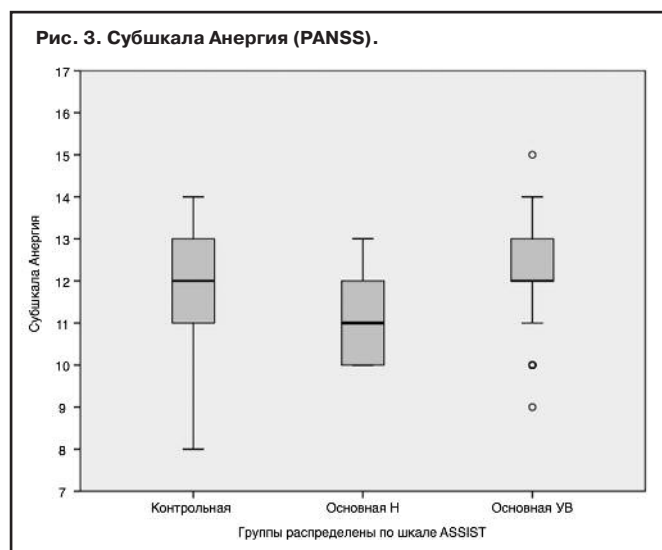
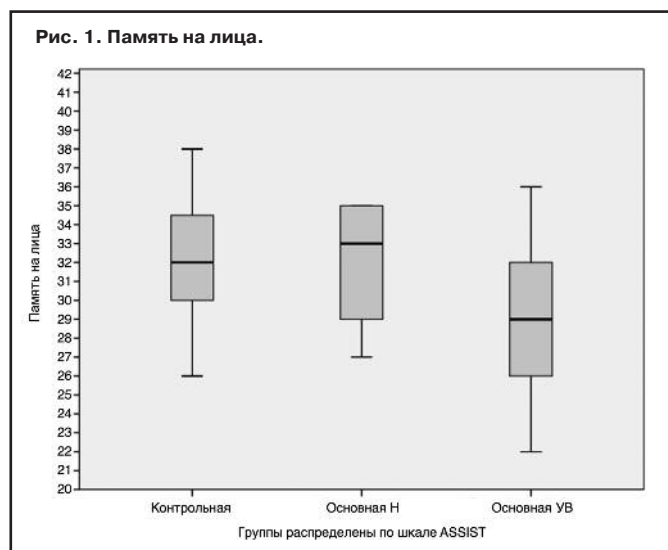
Память на лица проверялась следующим образом: в первой части респондентам было показано 20 лиц, которые предлагалось запомнить; во второй части исследования 20 ранее показанных лиц смешивались с 20-ю новыми. Задача респондентов – решить, видели ли они это лицо ранее.

Для оценки способности устанавливать тонкие различия между эмоциями респондентам случайным образом предлагалось 40 лиц (5 счастливых, 5 грустных и 10 нейтральных, мужских и женских соответственно). Задача респондентов – определить эмоциональную валентность на каждом лице, используя следующую градацию оценок: очень грустное, умеренно грустное, немного грустное, нейтральное, немного счастливое, умеренно счастливое и очень счастливое.

Сравнение 3 групп показало: участники «Основной Н» группы имели наибольшее количество корректных узнаваний лиц. В группе «Основная УВ» – зарегистрировано наименьшее количество правильных узнаваний (**рис. 1**,

Таблица 3. Статистические межгрупповые критерии сравнения для трех групп

	Негативная субшкала (PANSS)	Субшкала Анергия (PANSS)	Память на лица (PennCNP)	Тонкие различия между эмоциями (PennCNP)
$\chi^2$ Краскала–Уоллиса	8,892	7,51	9,046	8,973
<i>p</i>	0,012	0,023	0,011	0,011



**табл. 3).** В тесте на способность устанавливать тонкие различия между эмоциями группа «Основная УВ» продемонстрировала лучший показатель, в сравнении с группами «Основная Н» и «Контрольная», результаты последних были очень близки (**рис. 2; табл. 3**).

Сравнение «Основной» и «Контрольной» групп не выявило различий в степени выраженности негативной симптоматики. Было проведено повторное сравнение негативных симптомов в группах «Основная Н», «Основная УВ» и «Контрольная». Рассматривалось количество баллов в субшкалах: «Негативная», «Общая», «Нарушение мышления», «Анергия» и «Депрессия» по шкале PANSS. Сравнительный анализ выявил различия в субшкалах «Негативная», «Анергия»: наименьший показатель – в «Основной Н» группе, а наивысшие баллы – в группе «Основная УВ», что свидетельствует о том, что в «Основной Н» группе негативные симптомы менее выражены, чем в двух других группах. Данные представлены на **рис. 3 и 4, в табл. 3**.

Анализ полученных данных позволяет констатировать, что участники из «Основной Н» группы чаще проживали в семье, сохраняли работоспособность. Респонденты из «Основной УВ» группы, употреблявшие больше алкоголя,

имели снижение социального положения (разводы, потеря работы и социального статуса), подобные данные имели участники из «Контрольной» группы. Полученные результаты могут выступать в поддержку бытующего среди населения мнения: алкоголь «облегчает» симптомы шизофрении. Но так как данное исследование – сравнительное поперечное и одномоментное, полученные результаты могут только косвенно констатировать такое влияние алкоголя на течение шизофрении.

**Заключение (выводы)**

Группы с различными количественными параметрами употребления алкоголя (различный уровень проблемного риска) имеют статистически достоверные различия в психометрических показателях. Группа «Основная Н» (ASSIST – 1–10) показала самый низкий уровень негативной симптоматики и анергии (по шкале PANSS), более высокую способность вспоминать лица и снижение способности устанавливать тонкие различия между эмоциями (PennCNP) в сравнении с «Контрольной» (по ASSIST – 0) и «Основной УВ» (ASSIST – свыше 11). Полученные данные позволяют предполагать наличие модифицирующего влияния коли-

чественных параметров алкоголя на шизофрению, необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие данное утверждение.

#### Литература/References

1. Tsai J, Rosenbeck RA. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis. *Psychiatry Res* 2013; 210 (1): 16–20.
2. Kerner B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. *Psychiatry Res* 2015; 225 (3): 395–401.
3. Thoma P, Daum I. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67 (6): 367–83.
4. Drake RE, Osber FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia. A prospective community study. *J Nervous Mental Dis* 1989; 177 (7): 408–14.
5. Савельев АП, Спикина АА, Софонов АГ. Нейрокогнитивный дефицит и социальное функционирование при шизофрении: комплексная оценка и возможная коррекция. *Соц. и клин. психиатрия*. 2012; 22 (1): 33–7. / Savelev AP, Spikina AA, Sofonov AG. Neurokognitivnyi defitsit i sotsial'noe funktsionirovanie pri shizofrenii: kompleksnaia otsenka i vozmozhnaia korrektsiia. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2012; 22 (1): 33–7. [in Russian]
6. Kahn RS et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371 (9618): 1085–97.
7. Dry MJ et al. Dose-related effects of alcohol on cognitive functioning. *PLoS One* 2012; 7 (11): 50970–7.
8. Нестерович АН, Голубович ВВ, Гелда АП. Дефицит ингибиторных систем головного мозга в рамках современных представлений о шизофрении. *Военная медицина*. 2013; 2: 123–31. / Nesterovich AN, Golubovich VV, Gelda AP. Defitsit ingibitornykh sistem golovnoogo mozga v ramkakh sovremennykh predstavlenii o shizofrenii. *Voennaia meditsina*. 2013; 2: 123–31. [in Russian]
9. Kalkman HO, Loetscher E. GAD 67: the link between the GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic- and glutamatergic theories of psychosis. *J Neural Transm* 2003; 110 (7): 803–12.
10. Ахмадеев АВ, Калимуллина ЛБ. Нарушения глутаматергической трансмиссии в базолатеральном ядре миндалевидного комплекса при формировании алкогольной зависимости. *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова*. 2016; 102 (4): 385–97. / Akhmadeev AV, Kalimullina LB. Narusheniia glutamatergicheskoi transmissii v bazolateral'nom iadre mindalevidnogo kompleksa pri formirovanii alkogol'noi zavisimosti. *Ros. fiziol. zburn. im. I.M.Sechenova*. 2016; 102 (4): 385–97. [in Russian]
11. Kapasova Z, Szumlanski KK. Strain Differences in Alcohol Induced Neurochemical Plasticity: A Role for Accumbens Glutamate in Alcohol Intake. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32 (4): 617–31.
12. Хоменко НВ. Социальные когнитивные функции при шизофрении. *Военная медицина*. 2011; 1: 144–6. / Khomenko NV. Sotsial'nye kognitivnye funktsii pri shizofrenii. *Voennaia meditsina*. 2011; 1: 144–6. [in Russian]

#### Сведения об авторах

**Хмара Наталия Викторовна** – ассистент каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии УО «ГомГМУ», соискатель каф. психиатрии и медицинской психологии УО «Белорусский ГМУ». E-mail: grintuch1@gmail.com

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

# История кафедры психиатрии в Рязани (к 130-летию юбилею Рязанской областной клинической психиатрической больницы им. Н.Н.Баженова и 75-летию юбилею Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова)

И.А.Федотов<sup>✉1</sup>, Д.И.Шустов<sup>1</sup>, А.В.Мерин<sup>1</sup>, Е.А.Шитов<sup>1</sup>, М.А.Ландышев<sup>1,2</sup>, Г.А.Соловьева<sup>2</sup>, Е.К.Еремина<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава  
 России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9;  
<sup>2</sup>ГБУ «Рязанская областная клиническая психиатрическая больница им. Н.Н.Баженова».  
 390035, Россия, Рязань, ул. Баженова, д. 35  
 ✉if@psychiatr.ru

В статье приводится обзор истории становления и развития кафедры психиатрии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. Выделены основные научные направления кафедры, подробно описан профессиональный путь заведующих и их вклад в развитие рязанской научной школы.

**Ключевые слова:** Рязань, кафедра психиатрии, история.

**Для цитирования:** Федотов И.А., Шустов Д.И., Мерин А.В. и др. История кафедры психиатрии в Рязани (к 130-летию юбилею Рязанской областной клинической психиатрической больницы им. Н.Н.Баженова и 75-летию юбилею Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова). Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (6): 52–57.

## The history of Psychiatry Department in Ryazan (to the 130<sup>th</sup> anniversary of the Ryazan regional clinical psychiatric hospital named after N.N.Bazhenov and to the 75<sup>th</sup> anniversary of Ryazan State Medical University)

I.A.Fedotov<sup>✉1</sup>, D.I.Shustov<sup>1</sup>, A.V.Merinov<sup>1</sup>, E.A.Shitov<sup>1</sup>, M.A.Landyshchev<sup>1,2</sup>, G.A.Solovieva<sup>2</sup>, E.K.Eremina<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Ryazan, ul. Vysokovol'tnaia, d. 9;  
<sup>2</sup>Ryazan regional clinical psychiatric hospital named after N.N.Bazhenov. 390035, Russian Federation, Ryazan, ul. Bazhenova, d. 35  
 ✉if@psychiatr.ru

The article provides an overview of the history of formation and development of the Psychiatry Department of Ryazan State Medical University. The main scientific directions of the department was described. Also the professional trajectories of department's heads and their contribution to the development of the Ryazan scientific school was described detailed.

**Key words:** Ryazan, Department of psychiatry, history.

**For citation:** Fedotov I.A., Shustov D.I., Merinov A.V. et al. The history of Psychiatry Department in Ryazan (to the 130<sup>th</sup> anniversary of the Ryazan regional clinical psychiatric hospital named after N.N.Bazhenov and to the 75<sup>th</sup> anniversary of Ryazan State Medical University). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (6): 52–57.

История рязанской психиатрической школы тесно связана с именем врача-психиатра, ученого с мировым именем – Николая Николаевича Баженова (1857–1923). Он окончил медицинский факультет Московского университета, работал в частной психиатрической больнице М.Ф.Беккера, где создавалась Московская школа психиатрии под руководством С.С.Корсакова. Н.Н.Баженов был первым «чистым» российским психиатром, так как ранее специалисты в этой области были еще и невропатологами. Многократно он проходил обучение у ведущих европейских психиатров того времени (рис. 1) [1].

В 1885 г. в связи с предполагающейся постройкой психиатрической больницы Рязанское земство обратилось в Медицинский департамент с просьбой о назначении директора. На этот пост был предложен молодой, энергичный и эрудированный Н.Н.Баженов, и с этого времени он принял руководство психиатрическим отделением в городе и занялся постройкой «Голенчинской лечебницы (открылась 27 августа 1888 г.). Собственно, организация и постройка психиатрической больницы и привлекла Н.Н.Ба-

женова в Рязань, так как он лелеял мысль об открытии загородной лечебницы, где можно было бы дифференцировать содержание больных по их состоянию, применять в широких масштабах сельскохозяйственный труд на пригородной ферме, создать условия для максимально возможного нестеснения больных, вплоть до введения системы «открытых дверей». Эта система, впервые в России, была введена им в Голенчинской больнице.

Многие идеи Н.Н.Баженова были прогрессивны и намного опередили свое время. Кроме указанного выше режима «нестеснения» и реабилитации через вовлечение в трудовую деятельность («семейный патронаж»), он также в 1888 г. публикует статистическое исследование, в котором устанавливает, что поступление психиатрических больных из разных уездов в губернскую психиатрическую больницу обратно пропорционально расстоянию уезда от больницы и что больные из дальних уездов, ввиду позднего стационарирования, дают меньший процент выздоровления («закон полезного действия психиатрической больницы»). В дальнейшем Н.Н.Баженов неоднократно возвращался к необходимости децентрализации психиатриче-

Рис. 1. Профессор Н.Н.Баженов.



Рис. 2. Профессор А.Б.Александровский.



Рис. 3. Доцент М.А.Травинская.



Рис. 4. Профессор С.Ф.Семенов.



ской помощи, приближению ее к населению. Кроме того, он ввел систему семейного патронажа, когда психически больных передавал в крестьянские семьи для реабилитации и вовлечения в трудовую деятельность. Также профессор Н.Н.Баженов «привозил» в Рязань все передовые идеи психиатрической науки. Так, в отчете лечебницы от 1905 г. уже фигурируют такие диагнозы как «dementia praecox» и «амения», которые были описаны в немецкой литературе лишь за 5–8 лет до этого [2]! После Рязани он организовывал психиатрические службы в Санкт-Петербурге, Москве, Воронеже. Читал много лекций в России и за рубежом, был первым председателем Общества психиатров и невропатологов. Рязанская областная клиническая психиатрическая больница до сих пор носит его имя.

Кафедра психиатрии в Рязани появилась вместе с переводом 3-го Московского медицинского института в 1952 г. Организацией перевода кафедры, а также первым ее заведующим был Анатолий Борисович Александровский (1899–1961). Анатолий Борисович окончил медицинский факультет в Ростове-на-Дону, затем – Институт красной профессуры. Был главным врачом Московской психиатрической больницы им. З.П.Соловьева, с 1937 г. становится руководителем отдела психоневрологической помощи Наркомздрава, в последующем – членом Коллегии Наркомздрава, руководителем Главного управления больницы и поликлиники. В 1940-х годах Анатолий Борисович был назначен главным врачом старейшей в стране Преображенской психиатрической больницы. Также он был основателем первой клиники и кафедры психиатрии в Республике Албания (Тирана). В этот же период он в течение нескольких лет возглавляет кафедру психиатрии 3-го Московского медицинского института и в течение первого года – кафедру в Рязани (рис. 2).

Научная деятельность А.Б.Александровского получила отражение в статьях по нейрофизиологическим и биохимическим проблемам психиатрии, докладах на научных съездах и конференциях. Фундаментальным научным трудом Анатолия Борисовича явилась монография «Рецидивы шизофрении и пути их профилактики». В ней изложены результаты изучения клиники начального периода рецидивов и обострений шизофрении более чем у тысячи больных, освещаются вопросы патогенеза и профилактики этого заболевания. Именно А.Б.Александровским впервые в психиатрии было дано тщательное описание клиники начального периода рецидивов и обострений шизофрении («пререцидивного» периода согласно терминологии автора), был выделен ряд форм продромального и инициального периода развития процесса. В статье «О купировании рецидивов шизофрении серпазиллом

(алкалоид раувольфии) в пререцидивном периоде» (1958 г.) впервые показана возможность предотвращения начинающегося рецидива. Анатолий Борисович Александровский изучал также роль следовых состояний в патогенезе шизофрении. Полученные данные являются уникальным научным материалом, составляющим гордость отечественной психиатрии [3].

После отъезда А.Б.Александровского некоторое время возглавляла, а затем длительное время работала на кафедре в качестве доцента, Мария Александровна Травинская (рис. 3). Ее ранние научные работы были посвящены изучению патогенеза галлюцинаций с позиции нейрофизиологии. Было показано, что галлюцинации имеют не одинаковый генез: в одних случаях галлюцинации являются результатом очагов патологической инертности, застойности процесса возбуждения, в других – результатом торможения. Также М.А.Травинскую интересовал вопрос коморбидности психического заболевания и гриппа и влияние последнего на психическое здоровье в целом.

Но больший процент ее работ был посвящен изучению алкоголизма. В своих работах она уделяла большое внимание лечению алкогольной зависимости с помощью рвотных средств, таких как антабус и плаун баранец (растение, произрастающее в Закарпатье). В основе лечебного воздействия алкоголь-баранцовой или алкоголь-антабусной реакции лежит выработка отвращения к спиртным напиткам с помощью тошнотной и рвотной реакции на привычные алкогольные напитки по механизму отрицательного условного рефлекса. Ее работы стали одними из первых в СССР исследованиями использования данных препаратов и не утратили свою ценность на сегодняшний день. М.А.Травинская также считала, что «при лечении алкоголизма антабусом, ценным вспомогательным средством является гипноз, поскольку лечебное внушение быстро приводит к нормализации нарушенных алкоголь-антабусной интоксикацией функций организма, а также значительно ускоряет образование отрицательного условного рефлекса на алкоголь, делает его более стойким». Наркологическая и психотерапевтическая тематика развивается на нашей кафедре до настоящего времени.

Следующим заведующим кафедрой был Сергей Федорович Семенов (1912–1986). Он окончил аспирантуру при кафедре психиатрии 2-го Ленинградского медицинского института и в 1941 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «О течении органической эпилепсии». В 1942 г. работал ординатором в клинике нервных болезней Ташкентского медицинского университета. С 1943 г. находился на войне в качестве ординатора, консультанта-психиатра. С 1946 по 1952 г. заведовал детским отделением в Психо-

Рис. 5. Профессор А.К.Стрелюхин.



неврологическом институте им. В.М.Бехтерева. Основные труды С.Ф.Семенова в ранний период были посвящены травматической эпилепсии у детей и взрослых. После защиты диссертации в 1953 г. он возглавил кафедру психиатрии Рязанского медицинского института, где начал заниматься проблемами аутоиммунных процессов в развитии ряда психических заболеваний (рис. 4). С.Ф.Семенов внес значительный вклад в изучение этой проблемы. В 1972 г. вышла монография, написанная совместно с его учениками – «Аутоиммунные процессы при врожденных энцефалопатиях, эпилепсии и шизофрении». Также Сергей Федорович Семенов работал в психиатрической больнице им. Н.Н.Баженова г. Рязани с такими выдающимися психиатрами, как С.Г.Жислин, А.К.Ануфриев и будущим профессором Томского НИИ психического здоровья Е.Д.Красиком.

В 1953–1958 гг. он заведовал кафедрой психиатрии Крымского медицинского института, где сосредоточил свое внимание на проблеме эпилепсии [4]. В 1954 г. защитил докторскую диссертацию «Зрительные агнозии и галлюцинации при черепно-мозговых ранениях затылочной области». С 1958 по 1964 г. руководил отделением Центрального НИИ судебной психиатрии им. В.П.Сербского. В 1958 г. выходит его первая монография «Эпилепсия». С 1964 и до 1980 г. работал заместителем директора по научной работе Московского НИИ психиатрии, развивая биологическое направление в психиатрии. Кроме того, им были изданы монографии «Шизофрения» (1964 г.) и «Зрительные агнозии и галлюцинации» (1965 г.). В крымский период своей научной деятельности он изучал роль кинестетического анализатора и его нарушений в клинике эпилепсии, шизофрении и других заболеваний. После многолетней работы в Московском НИИ психиатрии в 1980 г. он был переведен на Украину и возглавил кафедру психиатрии в Луганске. Сергей Федорович Семенов автор более 100 научных работ. Под его руководством выполнено 5 докторских и 23 кандидатские работы. Методология исследования аутоиммунных процессов продолжала использоваться на кафедре психиатрии РязГМУ еще длительное время после профессора С.Ф.Семенова.

С 1954 по 1973 г. кафедру возглавлял профессор, доктор медицинских наук Александр Константинович Стрелюхин (1902–1982). Он является выходцем из Саратовской психиатрической школы. До приезда в Рязань он заведовал кафедрой психиатрии в Краснодаре и Душанбе. Ему принадлежит около 90 научных работ, касающихся различных актуальных вопросов психиатрии. Особого внимания заслуживают его работы по вопросам наркоманий, разработке которых посвящены две его диссертационные работы: диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук на тему «Клиника опиоманий», защищенная в 1937 г. и докторская диссертация «Клиника острого отравления гашишем», ко-

торую он успешно защитил в 1943 г. В этой работе А.К.Стрелюхин описал также гашишные психозы, которые протекали или по типу делирия со спутанностью, или по типу органического заболевания головного мозга, сходного по клинической картине с прогрессирующим параличом. В своей работе он четко отграничил гашишные психозы с шизофреноподобной симптоматикой от шизофрении (что снова приобрело свою актуальность в настоящее время в связи с распространением каннабиноидных психоактивных веществ). А.К.Стрелюхин проводил опыты по однократному применению гашиша на себе, благодаря чему подробно описал клинику такого опьянения.

В 1958 г. А.К.Стрелюхину было присвоено почетное звание Заслуженного деятеля науки. Интересны работы Александра Константиновича и в области клиники эпилепсии, особенно такой ее формы, как «мигрень-эпилепсия», выполненные по материалам Рязанской психиатрической больницы и оформленные в виде монографий.

Ряд работ Александра Константиновича посвящены вопросам пограничной психиатрии, судебно-психиатрической экспертизы, а также клинике различных психических заболеваний, в том числе шизофрении, инволюционных, инфекционных и других психозов. Александр Константинович занимался и разработкой вопросов общей психопатологии, в частности, расстройствами восприятия. Он описал своеобразные нарушения восприятия, которые им были названы предсудогогаллюцинациями.

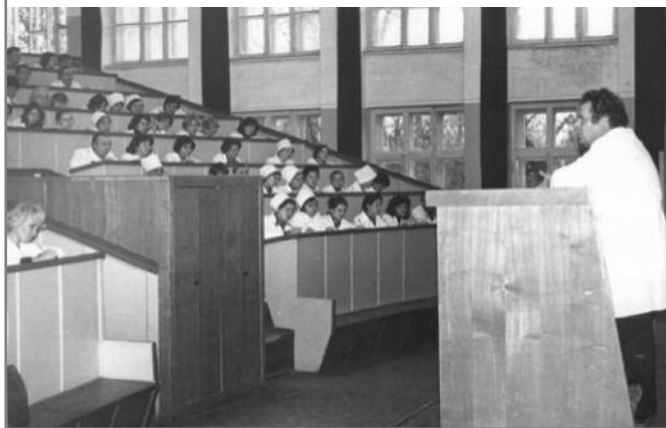
А.К.Стрелюхин принимал активное участие в научной разработке ряда психиатрических проблем, привлекая к их решению врачей Рязанской областной психиатрической больницы и диспансера. Научные работы рязанских психиатров касались самых актуальных вопросов психиатрии. Авторский коллектив увеличивался за счет привлечения все новых и новых врачей, принимающих участие в разработке наиболее близких им вопросов психиатрии. Работы отдельных практических врачей опубликованы в «Журнале невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова», а также в ряде сборников.

Профессор А.К.Стрелюхин принимал активное участие в организации и проведении работы по повышению квалификации психиатров, возглавляя курсы специализации на местной базе, а также в проведении декадников для врачей участков, здравпунктов промышленных предприятий, организуемых областным отделом здравоохранения. Александр Константинович оказывал систематическую консультативную помощь психиатрическим больницам области и диспансерам; особенное внимание он уделял психоневрологическому диспансеру, где еженедельно проводил консультативный прием.

Под его руководством и при его консультации выполнено и защищено 2 докторские и 14 кандидатские диссертации. Некоторые его ученики возглавляют кафедры психиатрии в других вузах. Большую работу выполнял Александр Константинович по рецензированию диссертационных работ, выступая в качестве оппонента при защите как кандидатских, так и докторских диссертаций [5, 6].

Как педагог, Александр Константинович пользовался заслуженной любовью и уважением студентов и врачей (рис. 5). Он сумел организовать и направить работу большого коллектива врачей, заставить их внимательнее присматриваться к выполняемой ими повседневной работе, глубже ее анализировать, сопоставлять и оценивать факты, что делает практическую работу более интересной и содержательной. На протяжении ряда лет Александр Константинович являлся председателем Рязанского областного научного общества невропатологов и психиатров и руководителем научной базы института психиатрии РСФСР. Он был награжден орденом «Знак почета» и медалью «За доблестный труд».

Рис. 6. Профессор В.И.Григорьев.



В этот же период постоянным преподавателем кафедры была доцент, кандидат медицинских наук Евдокия Никифоровна Шелест, которая некоторое время выполняла обязанности заведующего кафедрой. Она была участницей Великой Отечественной войны с 1941 по 1945 г. Служила младшим врачом 208-го гвардейского стрелкового полка, ординатором госпитального взвода медико-санитарного батальона (дивизии). Участвовала в Сталинградской битве. Награждена орденами Отечественной войны 2-й степени, Красной Звезды, пятью медалями. Основной тематикой ее научных интересов были психозы у больных инфекционными и соматическими заболеваниями в позднем возрасте.

С 1971 и по 1995 г. кафедрой заведовал ученик А.К.Стрелюхина – профессор Виктор Иванович Григорьев (1935–1995). В 1960 г. он поступил в аспирантуру и прошел путь от аспиранта до заведующего кафедрой. Во время заведования кафедрой профессором В.И.Григорьевым глубоко изучалась проблема алкоголизма и подсознательной психической деятельности (рис. 6). Его идеи заметно опережали время, и, может быть, для их полного осуществления ему не доставало ни психиатрической философии, ни адекватных его запросам нейрофизиологических методик. Поэтому профессору приходилось самому формулировать и философско-методологическую базу, как было с идеей психосенсорной проводимости, и осуществлять техническое конструирование приборов, используя собственные широкие познания.

В.И.Григорьева интересовала теория сознательного и бессознательного, гипноз и его терапевтическое использование, а также поиск исцеляющего «алкогольного» белка – своего рода философского камня зависимости.

Одним из самых им любимых и существенных вкладов в методологию науки стала концепция психосенсорной проводимости (ПСП). Еще при работе над кандидатской диссертацией при изучении ипохондрической соматофрении молодой ученый обратил внимание на сверхбыструю трансформацию ипохондриками неосторожных слов о симптомах какой-нибудь болезни в соматическое ощущение присутствия этих симптомов при полном игнорировании реальной связи между информацией, полученной со стороны, и симптомами. «Способность к неосознанной переработке информации и переносу результата неосознанной психической деятельности в сферу сознания» он назвал «психосенсорной проводимостью». Григорьев считал, что ПСП является универсальным механизмом формирования психопатологии, когда «подсознательная переработка информации и возврат в сферу сознания нового для испытуемого ощущения, переживания, образа, состояния или интеллектуального озарения» воспринимается субъектом в качестве реальности. В процессе исследования ПСП В.И.Григорьевым и его учениками

А.А.Ландышевым и С.С.Петровым была выстроена оригинальная концепция внушаемости, в законченном виде развитая и усовершенствованная в диссертационной работе А.П.Ховрачева (1999 г.).

Под руководством своего учителя, профессора А.К.Стрелюхина, В.И.Григорьев защитил докторскую диссертацию «Алкоголизм в клиническом и биологическом аспектах и вопросы его лечения» (1970 г.). В диссертации помимо описания малоизвестных, но кардинальных синдромов алкогольной зависимости («синдром декомпенсации восстановления самочувствия» и др.), он предложил два новаторских психотерапевтических подхода, которые впоследствии выдающимся отечественным наркологом И.Н.Пятницкой (1988 г.) были отнесены к одной из психотерапевтических школ лечения алкоголизма в СССР. Основной принцип первого метода заключался в выработке аверсивной реакции не к органолептическим свойствам алкоголя, как в общеизвестной методике условно-рефлекторной психотерапии, а к самому состоянию опьянения, вторая методика заключалась в поэтапном внушении системы изменения отношения к алкоголю с формированием позитивной психологической защиты по типу «сверхкомпенсации», позволяющей достичь стойкой долговременной ремиссии.

В работе «Систематика клинических проявлений алкоголизма» была предпринята попытка более детальной систематизации проявлений влечения к алкоголю и спонтанных защитных реакций. Наблюдения, проведенные в данной работе, позволили разделить реагирование на алкоголь на три фазы (первая фаза – ответная реакция организма на прием алкоголя, вторая – симптомы последствия, третья фаза – проявления в отдаленном периоде после интоксикации или интоксикаций). Также предлагаемая систематизация ответных реакций на алкоголь позволила более полно и дифференцированно проследить динамику становления и развития алкоголизма.

В 1970–1983 гг. В.И.Григорьевым и его учеником А.В.Шуваловым методом анафилаксии с десенсибилизацией *in vivo* и реакции преципитации Оухтерлони было продемонстрировано антигенное отличие сыворотки крови больных алкоголизмом в острых алкогольных состояниях от сыворотки крови здоровых добровольцев и больных алкоголизмом в состоянии ремиссии. На основании проведенной работы антигенная добавка была названа авторами «защитно-токсическим сывороточным фактором алкоголизма» или ЗТФ. Предполагалось, что ЗТФ, будучи выделен в «чистом виде», мог бы послужить источником антисыворотки (антител против алкоголизма как болезни) и использоваться при лечении людей. Однако попытки выделить «новый» белок или ЗТФ не увенчались успехом до сегодняшнего дня. Скорее всего, на роль ЗТФ могли претендовать так называемые аддукты белков с ацетальдегидом, которые были выделены чуть позже и скорее имеют диагностическое, но не лечебное значение [7].

Под руководством В.И.Григорьева прошли подготовку доктор медицинских наук, профессор Д.И.Шустов, несколько кандидатов медицинских наук. Так, Людмила Николаевна Юрченко затем длительное время работала на кафедре в качестве ассистента, ее научные интересы касались психотерапии алкогольной зависимости: она разрабатывала методику предметно-опосредованной психотерапии – модификацию метода А.Р.Довженко. Другая ученица профессора В.И.Григорьева – Нина Степановна Динева также работала в должности ассистента, занималась изучением электроэнцефалографии.

В 1980-е годы из кафедры выделился курс наркологии под руководством профессора В.И.Гусева, который в дальнейшем преобразован в кафедру психиатрии и психотерапии факультета дополнительного профессиональ-

ного образования. В течение 24 лет ее возглавлял профессор Сергей Сергеевич Петров, который был также учеником В.И.Григорьева.

Долгое время в этот период на кафедре работал кандидат медицинских наук Александр Александрович Ландышев (1941–1989). После окончания Рязанского медицинского института он работал в течение 3 лет врачом-психиатром в Ашланской психиатрической больнице Кировской области, исполнял обязанности главного врача. В 1967 г. поступил в аспирантуру при кафедре психиатрии Рязанского медицинского института, которую успешно закончил в 1970 г. Назначен на должность ассистента кафедры психиатрии в 1970 г. Защитил кандидатскую диссертацию в 1971 г. по теме: «Экспериментальное исследование патодинамической структуры больных хроническим алкоголизмом».

Во время работы на кафедре он курировал студенческий научный кружок, проводил занятия с тематическим разбором больных. Вел активную лечебную и консультативную работу в стационаре и диспансере, активно занимался психотерапией больных неврозами и алкоголизмом. Многие годы был казначеем и членом правления областного общества невропатологов и психиатров.

А.А.Ландышев является автором более 20 научных работ, опубликованных в центральных и местных научных изданиях. Круг научных интересов: исследование психологических особенностей и их динамики в процессе лечения у больных с пограничными состояниями и алкоголизмом; соотношение вегетативных функций и высшей нервной деятельности при хроническом алкоголизме; вопросы патогенеза хронического алкоголизма (в том числе иммунологические аспекты); проблемы внушаемости; установочная деятельность при различных психических заболеваниях; изучение структуры личности больных сахарным диабетом; создание комнат психологической разгрузки на промышленных предприятиях. В последние годы жизни изучал особенности бессознательной психической деятельности у больных шизофренией, планировал оформить результаты исследования в виде диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Длительное время доцентом кафедры, а затем консультантом больницы работал кандидат медицинских наук, доцент Владимир Васильевич Марочкин, который с 1995 по 1996 г. исполнял обязанности заведующего кафедрой. Сферой его научных интересов было изучение вопросов эндогенных психических расстройств, а именно психопатологии бредаобразования, их связи с аддиктивной патологией. Многим он также запомнился как уверенный клиницист, консультации которого помогали практикующим врачам в выборе правильного лечения и решении экспертных вопросов.

Также значительный след в истории кафедры оставил кандидат медицинских наук, доцент Андрей Павлович Ховрачев (1965–2005), который был учеником В.И.Григорьева и продолжал развивать психотерапевтическое направление на кафедре. Он глубоко изучил теоретические и практические вопросы классической и эриксоновской гипнотерапии. Одним из результатов его научной деятельности стала диссертация «Аффективные механизмы реализации внушения у больных алкоголизмом», защищенная в 1999 г. Диссертация Андрея Павловича по своему научному значению и глубине изучения вопроса намного превосходит рамки квалификационной работы на соискание звания кандидата медицинских наук. Во взглядах Андрея Павловича, изложенных в диссертации, явно прослеживается органичный сплав традиционной советской школы гипносуггестивной психотерапии (школа И.П.Павлова, теория установки Узнадзе) и новых для России 1990-х годов зарубежных направлений (психоанализ, селф-психология). В диссертации освещен вопрос внушаемости боль-

Рис. 7. Профессор Д.И.Шустов.



ных психотическим и непсихотическим алкоголизмом, шизофренией и здоровых лиц. Выявлены парадоксальные данные о высокой внушаемости больных шизофренией. Дано объяснение внешне противоречивых данных с точки зрения теории переноса и аффективного компонента отношений между субъектом исследования и экспериментатором. Предложены важные в практическом значении рекомендации по психотерапии больных алкоголизмом и шизофренией.

Демонстрации гипноза и клинические демонстрации больных, которые он проводил для студентов, замотивировали многих выбрать психиатрию в качестве своей специальности. Также он стоял у истоков транзакционного анализа (ТА) в Рязани, многое сделал для его развития и внедрения в психотерапевтическую практику. В частности, используя новаторские техники, длительное время подерживал ремиссии больных шизофренией.

Имел глубокие познания в области клинической психологии и психологии личности, профессионально интересовался изучением мотивации и волевых процессов, пассивной и активной жизненной стратегии личности, категориями свободы и ответственности. В области психологического консультирования занимался профотбором, проводил командные тренинги.

Его трагическая кончина обрвала многие его начинания, но до сих пор его труды актуальны и являются основой для развития психиатрии и психотерапии.

С 1996 г. по настоящее время кафедру возглавляет доктор медицинских наук, профессор, эксперт РАН, тренер и супервизор по ТА (TSTA) Европейской ассоциации транзакционного анализа (ЕАТА), лауреат Золотой медали ЕАТА 2018 г. Дмитрий Иванович Шустов (рис. 7). Дмитрий Иванович был учеником профессора В.И.Григорьева, занимался в студенческом научном кружке у А.А.Ландышева и прошел профессиональный путь от аспиранта до профессора. Под его руководством была создана научная школа по суицидологии в наркологии, которая до настоящего времени продолжает готовить новых ученых и развивать это актуальное для России направление исследований.

Кроме того, Дмитрий Иванович стоял у истоков ТА в России и, в целом, в странах бывшего СССР. В 1992 г. он впервые прослушал вводный 101 курс ТА у N.Duhamell, и стал одним из первых ТА-психотерапевтов в России. На фотографии, которая опубликована в подборке материалов об истории ЕАТА на ее официальном сайте, Д.И.Шустов изображен среди участников того курса, который стал историческим моментом для ТА в России [8].

В 1994 г. он основал и возглавил Рязанскую ассоциацию транзакционного анализа, которая существует до настоя-



щего времени и объединяет большинство обучающихся и практикующих специалистов из Москвы, Рязани и других городов. В дальнейшем он неоднократно был делегатом в ЕАТА от России и выполнял важные функции объединения и развития.

Дмитрий Иванович как ученый внес очень значительный вклад в научное направление развития ТА. Его докторская диссертация была посвящена изучению аутоагрессивного поведения у пациентов с алкогольной зависимостью, где он доказал, что выявление данных паттернов важно и для диагностики, и для психотерапевтического лечения этого очень актуального для России заболевания. После его докторской диссертации в профессиональный лексикон российских наркологов и психотерапевтов устойчиво вошли такие ТА-термины как «сценарий», «послание “Не живи”», «перерешение» и пр. На наш взгляд, главным доказательством важности заслуг профессора Д.И.Шустова на этом поприще является включение ТА в перечень официально признанных методов психотерапии, рекомендуемых профессиональным сообществом наркологов России для использования при лечении аддиктивных пациентов.

Профессор Д.И.Шустов автор ряда монографий: «Аутоагрессия, суицид, алкоголизм» – результат научных изысканий в рамках диссертации доктора медицинских наук, которая выдержала несколько переизданий, «Руководство по клиническому транзакционному анализу» – опыт преподавателя и клинициста, и, конечно же, «Психотерапия алкогольной зависимости», выход которой был приурочен к 55-летию автора. Последняя книга опять же опережает свое время, ведь в ней собраны все последние методы психотерапии, применимые к терапии алкогольной зависимости.

Под руководством Д.И.Шустова были защищены более 10 докторских и кандидатских диссертаций. Его ученики работают профессорами (профессор кафедры психиатрии А.В.Меринов, заведующий кафедрой психиатрии и психотерапии факультета дополнительного профессионального образования Д.С.Петров, заместитель директора МНИПЦ наркологии, доктор медицинских наук О.Ж.Бузик, доцент Е.А.Шитов, ассистент И.А.Федотов, ассистент С.А.Новиков и др.).

К сожалению, уже ушел из жизни еще один ученик профессора Д.И.Шустова – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры Николай Михайлович Вольнов. Его кандидатская диссертация была посвящена изучению аутоагрессивного поведения у военнослужащих. Также он запомнился многим как великолепный клиницист, решающий самые сложные экспертные вопросы и длительное время возглавлявший 3-е клиническое отделение Областной клинической психиатрической больницы. Большинство практикующих врачей и сотрудников кафедры постигали азы клинической работы под его наставничеством.

В 2018 г. кафедра отмечает свой юбилей вместе с Университетом, подразделением которого является, и Клиникой, на базе которой располагается все это годы. Надеемся, что понимание истории, преемственности и большого фундамента, который заложен поколениями предшественников, поможет молодым врачам и ученым сделать правильный выбор своего профессионального пути и предназначения.

#### Сведения об авторах

**Федотов Илья Андреевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. психиатрии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: if@psychiatr.ru

**Шустов Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: dmitri\_shustov@mail.ru

**Меринов Алексей Владимирович** – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. психиатрии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: merinovalex@me.com

**Шитов Евгений Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: evgendoctov@yandex.ru

**Ландышев Михаил Александрович** – канд. мед. наук, доцент каф. клин. психологии и психотерапии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова», ГБУ «РОКПБ им. Н.Н.Баженова». E-mail: convallaria@bk.ru

**Соловьева Галина Авенировна** – рук. психологической службы ГБУ «РОКПБ им. Н.Н.Баженова»

**Еремина Евгения Константиновна** – канд. пед. наук, медицинский психолог ГБУ «РОКПБ им. Н.Н.Баженова»

#### Литература/References

1. Стрелюхин А.К. Жизнь и деятельность профессора Н.Н.Баженова за время его работы в Рязани. *Вопр. психоневрологии*. 1965; с. 64–5. / Strelukhin A.K. Zhizn' i deiatel'nost' professora N.N.Bazhenova za vremia ego raboty v Riazani. *Vopr. psikhonevrologii*. 1965; s. 64–5. [in Russian]
2. Федотов И.А., Доровская В.А. Некоторые аспекты истории психиатрической помощи в Рязанской Губернии до 1910 года (по материалам очерка заслуженного врача РСФСР П.Э.Штейнлехнера). В кн.: *Актуальные вопросы психического здоровья*. Вып. 7. Рязань, 2017; с. 173–9. / Fedotov I.A., Dorovskaya V.A. Nekotorye aspekty istorii psikhiatricheskoj pomoshchi v Riazanskoj Gubernii do 1910 goda (po materialam ocherka zaslužennogo vracha RSFSR P.E.Shteinlekhnera). V kn.: *Aktual'nye voprosy psikhicheskogo zdorov'ia*. Вып. 7. Riazan', 2017; s. 173–9. [in Russian]
3. История кафедры психиатрии Ростовского государственного медицинского университета: от Императорского Варшавского университета до наших дней. *Коллективная монография*. Под ред. А.О.Бухановского, В.А.Солдаткина. Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО РостГМУ, 2014. / *Istoriia kafedry psikhiiatrii Rostovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta: ot Imperatorskogo Varshavskogo universiteta do nashikh dnei*. Kollektivnaia monografiia. Pod red. A.O.Bukhanovskogo, V.A.Soldatkina. Rostov-na-Donu: GBOU VPO RostGMU, 2014. [in Russian]
4. Полищук Ю.И., Баскакова С.А. Российско-украинские связи и взаимовлияния в развитии отечественной психиатрии XX столетия. *Соц. и клин. психиатрия*. 2009; 19 (2): 64–8. / Polishchuk Yu.I., Baskakova S.A. Rossiisko-ukrainskie sviazi i vzaimovlianiia v razvitiu otechestvennoi psikhiiatrii XX stoletia. *Sots. i klin. psikhiiatriia*. 2009; 19 (2): 64–8. [in Russian]
5. Александр Константинович Стрелюхин (к 60-летию со дня рождения). *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1963; 63 (11): 1571. / Aleksandr Konstantinovich Strelukhin (k 60-letiiu so dnia rozhdenniia). *Zburn. nevropatologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 1963; 63 (11): 1571. [in Russian]
6. Некролог. Александр Константинович Стрелюхин. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1979; 79 (10): 1460–1. / Nekrolog. Aleksandr Konstantinovich Strelukhin. *Zburn. nevropatologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 1979; 79 (10): 1460–1. [in Russian]
7. Шустов Д.И. Романтическая психиатрия в исполнении профессора В.И.Григорьева. В кн.: *Актуальные вопросы психического здоровья*. Вып. 5. Рязань, 2015; с. 5–9. / Shustov D.I. Romanticheskaia psikhiiatriia v ispolnenii professora V.I.Grigor'eva. V kn.: *Aktual'nye voprosy psikhicheskogo zdorov'ia*. Вып. 5. Riazan', 2015; s. 5–9. [in Russian]
8. Федотов И.А., Маркова Е.С., Шустов Д.И. История Европейской Ассоциации Транзакционного Анализа глазами ее президентов. *Клин. и медицинская психология: исследования, обучение, практика*. 2016; 4 (14). URL: <http://medpsyru/climp> (дата обращения: 25.04.2018). / Fedotov I.A., Markova E.S., Shustov D.I. Istoriia Evropeiskoi Assotsiatsii Transaktionnogo Analiza glazami ee prezidentov. *Klin. i meditsinskaia psikhologiiia: issledovaniia, obuchenie, praktika*. 2016; 4 (14). URL: <http://medpsyru/climp> (data obrashcheniia: 25.04.2018). [in Russian]

# 26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)



8 - 11 АПРЕЛЯ 2019г.



# Психиатрия и психотерапия

## Журнал имени

# П.Б.ГАННУШКИНА

# Время – деньги

**Зигмунд Фрейд** – основатель  
теории психоанализа



**Огюст Анри Форель** – создатель  
психологической картины мозга  
человека



Benjamin Rush



**Бенджамин Раш** – автор первых  
американских трудов в области  
психиатрии

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



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



# CONSIQIUM MEDICUM

Личный кабинет

ЖУРНАЛЫ

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

МЕРОПРИЯТИЯ

ЛЕКАРСТВА

МЕДТЕХНИКА

КОМПАНИИ

ВАКАНСИИ

ПАРТНЕРЫ

Эндокринология

## Свежие номера



Consilium Medicum №11, 2014

Применение нового противовоспалительного препарата...

Влияние фенспирида на клинико-иммунологический статус больных саркоидозом

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов...



Справочник поликлинического врача №12, 2014

Клиническая фармакология современного противовирусного препарата

Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций...

Доказательная база применения лизинприла при...



Гинекология №6, 2014

Качество жизни женщин как критерий эффективности лечения...

Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...

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

Ваша собственная выборка статей и получение анонсов по интересующей тематике

## ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

### Топ просмотров



11-й Международный симпозиум по эстетической медицине – SAM Symposium

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

Онлайн-трансляция и архив прошедших медицинских мероприятий

## ЛЕКАРСТВА



Белара®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Низкодозированный монофазный комбинированный оральный контрацептив Белара®, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормегестона ацетата.



Кардионат®

Кардиология

Компания: STADA CIS

Кардионат® (мельдония дигидрат) - препарат нового поколения, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей, синтетический аналог гамма-бутиробетавина.



Мидиана®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Мидиана® – комбинированный низкодозированный оральный контрацептив. В его состав входят этинилэстрадиол – 30 мкг и дроспиренон – 3 мг.

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

## СМ-НАВИГАТОР

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

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

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

