



журнал имени

П.Б.ГАННУШКИНА

№3 | том 19 | 2017

психиатрия и психофармакотерапия





**«Consilium Medicum»**

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



**«Справочник Поликлинического Врача»**

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



**«Системные гипертензии»**

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



**«Кардиогазета»**

- для кардиологов и терапевтов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



**«Кардиосоматика»**

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



**«Участковый Терапевт»**

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



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

- 2 номера в год.
- тираж 20 000 экз.



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

- 4 номера в год.
- гл. редактор И.Н.Захарова
- тираж 5 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



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

- 1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



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

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.



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

- 4 номера в год.
- тираж 15 000 экз.



**Неврология и Ревматология – приложение 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



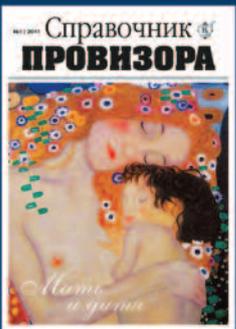
**«Дневник психиатра»**

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



**«Женская Консультация»**

- для акушеров-гинекологов
- 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.



**«ЖКТ»**

- для гастроэнтерологов
- 4 номера в год
- тираж 5 000 экз.



**Dental Tribune**

Стоматологическая газета (лицензионный проект)

- для стоматологов
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



**«Участковый Педиатр»**

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



**«Газета Невролога»**

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



Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б.Ганнушкина – рецензируемый научно-практический журнал для профессионалов в области здравоохранения.

Основан в 1999 году П.В.Морозовым  
Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б.Ганнушкина индексируется в следующих электронных поисковых системах/базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Google Scholar

Том 19, №3, 2017 / Vol. 19, No. 3, 2017



Журнал имени П.Б.Ганнушкина  
Gannushkin Journal

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  
И.П.Анохина, акад. РАН  
Н.А.Бохан, чл.-кор. РАН  
Ф.Е.Вартанян, д.м.н., проф.  
Э.Б.Дубницкая, д.м.н., проф.  
Н.Н.Иванец, чл.-кор. РАН  
М.В.Иванов, д.м.н., проф.  
С.В.Иванов, д.м.н., проф.  
Б.А.Казаковцев, д.м.н., проф.  
В.В.Калинин, д.м.н., проф.  
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  
F.E.Vartanian, prof. Dr. Sci.  
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.Яблensкий (Перт)  
С.А.Алтынбеков (Алматы)  
Т.И.Галако (Бишкек)  
Н.В.Измайлов (Баку)  
Н.А.Марута (Харьков)

А.Э.Мелик-Пашаян (Ереван)  
О.А.Скугаревский (Минск)  
Н.И.Ходжаева (Ташкент)  
С.Soldatos (Афины)  
D.Moussaoui (Касабланка)

E-mail: prof.morozov@gmail.com

Электронная версия: www.con-med.ru

ММА «МедиаМедика»/ММА «MediaMedica»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Директор

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 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор

Б.А.Филимонов

Исполнительный директор

Э.А.Батова

Арт-директор

Э.А.Шадзевский

Дизайнер

Д.А.Антонова

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

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 №ФС77-64502.

Общий тираж 30 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

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.hmpm.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. 2017 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

В ФОКУСЕ

Психогенные депрессии: современный взгляд на возрастные особенности клинической картины и терапии. Сравнительная характеристика особенностей преморбидных депрессий у больных молодого и позднего возраста (пилотное исследование). Часть 2  
Н.Н.Иванец, М.А.Кинкулькина, Д.И.Морозов, Т.И.Авдеева 4

IN FOCUS

Psychogenic depressions in different ages: actual view of the clinical and therapy features. Comparative analysis of psychogenic depressions premorbid characteristics in young and old age patients (pilot study). Part 2  
N.N.Ivanets, M.A.Kinkulkin, D.I.Morozov, T.I.Avdeeva 4

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Субъективная оценка больными действия анксиолитиков: зависимость от структуры тревожных расстройств  
Г.Г.Незнамов, М.В.Метлина, Н.И.Богданова, Н.А.Кузнецов, С.А.Сюняков 10

RESEARCHER – TO THE PRACTICE

The subjective evaluation by patients of the effects of anxiolytics: the dependence on the syndromal structure of anxiety disorders  
G.G.Neznamov, M.V.Metlina, N.I.Bogdanova, N.A.Kuznetsov, S.A.Syunyakov 10

Метод определения пороговых критериев в клинических рейтинговых шкалах, разработанных на основе модели Раша  
М.А.Ассанович 19

The method of defining cut-off criteria in clinical rating scales developed using Rasch model  
M.A.Assanovich 19

Подростковые депрессии: взгляд на проблему (по данным зарубежных публикаций)  
Н.А.Мазаева 25

Adolescent depressions: a view on the problem (by the foreign publications)  
N.A.Mazaeva 25

Лоразепам и клоназепам: обзор новейших данных по применению (часть 2: лоразепам)  
Р.А.Беккер, Ю.В.Быков 35

Lorazepam and clonazepam: an updated review on their clinical use (part 2: lorazepam)  
R.A.Bekker, Yu.V.Bykov 35

Вальпроаты: нетрадиционное применение в психиатрии  
В.В.Калинин 39

Valproates: non-traditional use in psychiatry  
V.V.Kalinin 39

Роль мемантина в терапии постинсультных состояний: механизм действия и практические результаты  
Р.А.Беккер, Ю.В.Быков 44

Memantine in post-stroke states: mechanism of its therapeutic activity and results of its clinical use  
R.A.Bekker, Yu.V.Bykov 44

СУЗДАЛЬСКАЯ ШКОЛА  
Итоги многоступенчатого научного конкурса школы молодых психиатров «Суздаль-2017»  
Л.Н.Горобец 54

SUZDAL SCHOOL  
Results of the multistage scientific contest of the Suzdal School for young psychiatrists  
L.N.Gorobets 54

ДИСКУССИЯ  
Личностные расстройства (психопатии): сохранять ли в психиатрических классификациях и лечить ли антипсихотиками?  
В.Д.Менделевич 57

DISCUSSION  
Personality disorders (psychopathy): whether to keep psychiatric classifications and whether to use antipsychotics for treatment?  
V.D.Mendelevich 57

Комментарий к статье «Личностные расстройства (психопатии): сохранять ли в психиатрических классификациях и лечить ли антипсихотиками?»  
Д.С.Данилов 60

Response to the article «Personality disorders (psychopathy): whether to keep psychiatric classifications and whether to use antipsychotics for treatment?»  
D.S.Danilov 60

ИНФОРМАЦИЯ  
Пресс-релизы 62

INFORMATION  
Press-releases 62

# Психогенные депрессии: современный взгляд на возрастные особенности клинической картины и терапии. Сравнительная характеристика особенностей преморбидна психогенных депрессий у больных молодого и позднего возраста (пилотное исследование). Часть 2

Н.Н.Иванец<sup>✉</sup>, М.А.Кинкулькина, Д.И.Морозов, Т.И.Авдеева  
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»  
 Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
<sup>✉</sup>nivanets@mail.ru

Проведен сравнительный анализ факторов, повышающих уязвимость к стрессу и формирующих преморбидную основу для развития психогенных депрессий у больных молодого и позднего возраста. Изучены депрессии, возникшие после психотравмирующих ситуаций, в группах по 30 человек молодого и позднего возраста. В результате у больных обеих групп выявлен комплекс преморбидных факторов, облегчающих развитие психогенных депрессий. В позднем возрасте преморбидная уязвимость к стрессам и депрессии была несколько выше. Возрастные отличия большинства факторов преморбидна (особенности личности; социоэкономических показателей, семейного и микросоциального окружения) не достигли уровня статистической значимости. Только психоорганический синдром выявлялся достоверно чаще у 56,7% больных позднего возраста и 26,7% молодых;  $p=0,036$ . На следующих этапах исследования запланировано сравнительное изучение возрастных особенностей клинической картины и терапии психогенных депрессий молодого и позднего возраста.

**Ключевые слова:** депрессия, психогенная депрессия, стресс (психотравмирующая ситуация), факторы преморбидна, уязвимость к стрессу, поздний возраст, больные депрессией молодого (позднего) возраста.

**Для цитирования:** Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Морозов Д.И., Авдеева Т.И. Психогенные депрессии: современный взгляд на возрастные особенности клинической картины и терапии. Сравнительная характеристика особенностей преморбидна психогенных депрессий у больных молодого и позднего возраста (пилотное исследование). Часть 2. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (3): 4–9.

## Psychogenic depressions in different ages: actual view of the clinical and therapy features. Comparative analysis of psychogenic depressions premorbid characteristics in young and old age patients (pilot study). Part 2

N.N.Ivanets<sup>✉</sup>, M.A.Kinkulkina, D.I.Morozov, T.I.Avdeeva  
 I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2.  
<sup>✉</sup>nivanets@mail.ru

In this study carried out comparative analysis of factors increasing vulnerability to stress and forming premorbid base for development of psychogenic depressions at patients of young and late age. The stress-induced depression is studied in young and old age groups, both included on 30 patients. In result: all patients have premorbid factors complex increasing risk of development psychogenic depression. Elderly vulnerability to stresses and depression's risk tend higher level. There were no significance age differences of most premorbid factors (personality disorders; socioeconomic status; a support from family and microsocial environment). We found one significant difference in risk factors for stress-induced depression: organic lesions of central nervous system had at 56.7% of old age patients and 26.7% of young patients ( $p=0.036$ ). At following phases the study we plan to compare a clinical pattern and therapy characteristics of psychogenic depressions in young and late age.

**Key words:** depression, psychogenic (stress-induced) depression, stress (life stressor; stressful event), premorbid factors; vulnerability to stress, late (old) age, young (old) age patients with psychogenic depression.

**For citation:** Ivanets N.N., Kinkulkina M.A., Morozov D.I., Avdeeva T.I. Psychogenic depressions in different ages: actual view of the clinical and therapy features. Comparative analysis of psychogenic depressions premorbid characteristics in young and old age patients (pilot study). Part 2. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (3): 4–9.

По данным литературы, субъективное чувство одиночества является значимым фактором преморбидна, повышающим риск развития психогенных депрессий в позднем возрасте. Для тревожно-фобических и демонстративных личностей чувство одиночества в позднем возрасте может иметь другое значение. Чувствительность и зависимость от эмоций лиц близкого окружения тревожно-фобических личностей выравнивает значимость и «объективность» факторов отдельного проживания

и эмоциональной депривации для порождения чувства одиночества. Эмоциональное отвержение в семье, рабочем коллективе вызывает чувство одиночества в семье и одиночества среди людей. У демонстративных личностей чувство одиночества вызывает дефицит персонального внимания и суммарного объема общения. При развитии психогенных депрессий в данных случаях фактором преморбидна является личностная акцентуация, а чувство одиночества выступает в роли психотравмы. Тревожно-фоби-

**Таблица 4. Характеристики социально-экономического статуса и связанных преморбидных факторов у больных психогенными депрессиями молодого возраста и больных позднего возраста, проживающих в семье и отдельно**

	Больные молодого возраста (n=30)		Больные позднего возраста (n=30)			
			одинокие		в семье	
Материальное положение	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хорошее	10	33,3	2	18,2	4	21,1
Удовлетворительное	16	53,3	4	36,4	10	52,6
Плохое	4	13,3	5	45,5	5	26,3
<b>Жилищные условия</b>						
Хорошие	8	26,7	3	27,3	6	31,6
Удовлетворительные	15	50,0	5	45,5	10	52,6
Плохие	7	23,3	3	27,3	3	15,8
<b>Отношения в семье/с близким окружением (для проживающих отдельно)</b>						
Гармоничные	10	33,3	3	27,3	5	26,3
Гиперопека	7	23,3	1	9,1	6	31,6
Формальные	6	20,0	2	18,2	3	15,8
Прагматичные	4	13,3	4	36,4	4	21,1
Конфликтные	3	10,0	1	9,1	1	5,3

ческие и истерические личности относятся к типичным факторам преморбидности психогенных депрессий [6, 11, 16, 21, 25–27, 35, 41–44, 49, 62, 76, 83, 88, 91–93, 101, 102, 106, 108, 112, 119].

В нашем исследовании больные психогенными депрессиями позднего возраста спонтанно не жаловались на одиночество. При расспросе чувство одиночества подтвердили 8 из 11 больных позднего возраста, проживающих отдельно и не работающих. Чувство одиночества отметили 6 больных позднего возраста, проживающих в семье. Все больные с «одиночеством в семье» имели акцентуации личности: по две – истерического и зависимого типов, по одной – психастенического и тревожного, что совпадает с данными литературы.

Материальное положение как социоэкономический показатель включает следующие компоненты описания: основные источники дохода; отдельно вклад от каждого места работы, выплат по пенсии или инвалидности и других источников; субъективный и объективный уровень доходов, возможность обеспечить себя, семью, оказывать финансовую помощь; нуждаемость в материальной помощи при невозможности самостоятельно достичь доходов выше уровня прожиточного минимума [20, 24, 45, 50, 61, 72, 85, 105].

Основные сведения о материальном положении и жилищных условиях были получены при опросе больных и отражали их субъективную оценку. Также опрашивались члены семьи и лица из близкого окружения. Оценка благосостояния включала уровни: «хорошо», «удовлетворительно» и «плохо». Для минимальной объективизации уровня доходов дополнительно применялся тест-вопрос: «Какой процент дохода вы тратите только на питание?» (по данным литературы, скрининг-тест имеет высокую диагностическую чувствительность в оценке материального положения) [3, 51]. Результаты представлены в **табл. 4**.

Группы больных с разным субъективным уровнем материального достатка описывались в молодом возрасте вне зависимости от условий проживания (большинство больных жили в семье) и позднем возрасте – отдельно для больных, проживающих в семье, и одиноких (учитывая, что доля проживающих отдельно составляет 36,7% группы позднего возраста).

Группа с «хорошим» материальным положением: 33,3% молодых больных; 21,1% больных позднего возраста, живущих в семье, 18,2% – проживающих в одиночестве. Одиноким больным позднего возраста тратят на еду 50–75%

дохода; все остальные больные молодого и позднего возраста – менее 50%.

Группа с «удовлетворительным» материальным положением: 53,3% больных молодого возраста; 52,6%, живущих в семье и 36,4% проживающих в одиночестве больных позднего возраста. Работающие больные со своей семьей тратят на еду около 50% дохода. Больные молодого и позднего возраста без работы, молодые больные с двумя и более детьми без супруга, одинокие больные позднего возраста тратят на еду до 75% дохода и больше, в этой же подгруппе больные ограничивают себя в покупке мяса и мясных продуктов.

Группа с «плохим» материальным положением: 13,3% больных молодого возраста; 26,3% проживающих в семье и 45,5% живущих отдельно больных позднего возраста. Основные источники дохода: пособия по инвалидности и пенсионные выплаты. Практически у всей группы на еду тратится 75% дохода и более; 8 из 11 больных позднего возраста, живущие в одиночестве, указали, что вынуждены тратить все деньги только на еду. Остальные 3 одиноких пациента позднего возраста совмещали доходы от пенсии и дополнительной работы, что сохраняло некрупные суммы после расходов на еду, но не позволяло им отнести себя к группе удовлетворительного достатка.

По данным отечественных авторов, наименее обеспеченную часть населения России формируют семьи с детьми и пенсионеры, не имеющие дополнительных источников дохода. Доход семей с двумя и более детьми и неполных семей с одним ребенком в 85% случаев ниже порога бедности. Средний возраст популяционных групп с высоким, средним и низким уровнем доходов достоверно растет. В группе с высоким уровнем доходов доля лиц старше 50 лет (14%) была в 2 раза ниже, чем лиц младше 25 лет (27%); возрастные отличия выборки с низким достатком были противоположны – 24% лиц старше 50 лет и 9% моложе 15 лет. В 1999 г. у 66% пенсионеров вся пенсия тратилась на покупку еды, размера 5% пенсий хватало только на питание «впроголодь». В 2004 г. большинство пенсионеров (62%) оценивали свои доходы как низкие, и 34% отнесли уровень доходов к среднему. Для сравнения: у работающих лиц среднего возраста частота низкого и среднего уровня доходов была почти равной (46 и 50%). Размер 80% пенсий, потраченных полностью, позволял покупать достаточный объем еды. Около 1/2 пенсий при экономии расходов на еду позволяли сохранить небольшие остаточные суммы, из которых 59% пенсионеров оплачивали комму-

нальные услуги и 52% – покупали лекарства (обе статьи расходов содержат льготы для пенсионеров). Только 12–14% пенсионеров иногда могли покупать на доходы пенсии одежду и обувь [3, 36, 39, 51].

Информация литературы совпадает с данными нашего исследования. В среднем материальное положение пенсионеров было худшим в сравнении с доходами населения среднего возраста. Группу самого низкого достатка в основном образовали одинокие пенсионеры, пенсионеры без работы, одинокие молодые больные с ребенком и больные молодого возраста, имеющие семью с двумя и более детьми. Меньшинство больных из перечисленных категорий вошли в группу среднего уровня достатка, и, как правило, такие пациенты эпизодически или постоянно получали финансовую помощь из дополнительных источников. По данным литературы, плохое материальное положение, особенно в позднем возрасте и при одиночестве, относится к значимым факторам преморбиды психогенных депрессий и может само играть роль психотравмы. Низкий финансовый уровень тесно связан с другими негативными социальными факторами [1, 3, 10, 19, 25, 26, 34, 36, 39, 41, 48, 51, 52, 61, 105].

Отдельные данные литературы спорят с мнением большинства авторов о прямой связи материального неблагополучия с развитием депрессии. Исследование С. West и соавт. (1998 г.) выявило, что риск развития депрессии в позднем возрасте достоверно повышает плохое соматическое здоровье, связанные с ним нетрудоспособность и ограничения в повседневной жизни и социальную изоляцию. При многофакторном анализе связь уровня доходов и риска развития депрессий не обнаружена [129]. Согласно с предыдущим мнением и некоторые отечественные авторы. В работе Л.С. Шиловой (1998 г.) – лица в возрасте старше 60 лет из общей популяции, в списке из 15 возможных причин соматических и психических расстройств выбрали 5 субъективно главных и располагали их в порядке значимости. Фактор материального неблагополучия занял только пятое место. Результат необычен еще и тем, что в годы проведения исследования (1996–1998 гг.) среднее материальное положение пенсионеров в России не превышало порог бедности. Опрошенные лица позднего возраста отметили, что нервные перегрузки и накопление усталости для них более значимы в развитии заболеваний, чем материальное неблагополучие [55].

При анализе материального положения обнаружено, что уровень доходов многих больных не был постоянным. Колебания имели небольшую амплитуду (например, не позволяли сменить уровень достатка с плохого на умеренный), но временный прирост доходов помогал больным пережить периоды финансового неблагополучия, не оставаясь надолго ниже критических порогов прожиточного минимума. Источником являлась финансовая помощь из потоков, курсирующих между родственниками, общий рисунок которых быстро менялся и был трудноуловим. Внутри одной семьи преобладали вертикальные и горизонтальные финансовые потоки (между поколениями и супругами). Схемы обмена между родственниками из нескольких семей были сложнее. Механизм быстрой динамической смены направления и размера потоков финансовой помощи направлен на защиту актуально слабого (по финансовому статусу) члена семьи, определяя точное место и размер вмешательства. В нашем исследовании некоторые описания потоков финансовой помощи в семьях представлены в условной упрощенной форме. Одновременная финансовая поддержка двумя сторонами друг друга является примером условности. В реальности финансовые потоки разделены во времени, но тип ситуации облегчает смену направления, и инверсия потока происходит часто и быстро. В тексте последовательное описание ди-

намики событий заменено на условный поперечный срез, где с целью упрощения восприятия все события представлены синхронными. Больные, лишенные финансовой помощи родственников, в основном оценивали свое материальное положение как плохое. Наиболее страдали от отсутствия поддержки одинокие неработающие пенсионеры и больные молодого возраста с детьми. Материальное положение больных всех возрастов, проживающих с семьями и родственниками, которые оказывают финансовую поддержку, в среднем было лучше и стабильнее. Больным позднего возраста помогали дети, работающие супруги и другие родственники. Работающие больные позднего возраста финансово поддерживали неработающих супругов-пенсионеров, эпизодически помогали детям. В молодом возрасте неработающим больным помогали супруги, родители, реже – другие родственники. Работающие больные постоянно или периодически материально поддерживали взрослых детей. Финансовая поддержка требовалась взрослым детям без стабильных источников дохода (учащимся в вузах) и имеющим постоянную работу и собственную семью детям до 25–30-летнего возраста.

В отечественной и зарубежной литературе колебания доходов больных, связанные с финансовыми потоками между родственниками, представлены достаточно подробно. Направление и размер денежной помощи меняется динамически быстро, защищая члена семьи, переживающего финансовый кризис. Небольшая стабильная материальная поддержка помогает преодолеть индивидуальные кризисные проблемы (смена и потеря работы, временная нетрудоспособность, пенсионный возраст, ожидание прибыли своего бизнеса, время пребывания на бирже труда, риск нового направления карьеры; длительный период нетрудоспособности женщин при уходе за ребенком). В отечественной литературе от 1995 до 2010 г. заметна положительная динамика роста числа лиц с резервом доходов, способных финансово помогать бедным членам семьи. В 1999 г. работа жителей области России оплачивалась так плохо, что произошла инверсия типичного направления финансовой помощи: 37% пенсионеров эпизодически и 17% – регулярно оказывали финансовую помощь взрослым работающим детям; дети помогали родителям-пенсионерам только в быту. В 1998 г. пенсионеры с доходом ниже прожиточного минимума в 62,4% не получали никакой помощи, в 28% финансовую помощь оказывали дети, в 2,8% – внуки, и только 4,6% получали выплаты из органов социальной защиты [1, 3, 18, 21, 25, 34, 36, 39, 48, 51, 52, 55, 100].

По данным литературы, население зарубежных стран (США, страны Европейского союза), в отличие от России, не одобряет материальную помощь семьи совершеннолетним детям. Противопоставленные в крайней форме мнения родителей сведены к тезисам: «детям не следует помогать, они взрослые самостоятельные люди» (родители в США); «долг родителей – помогать детям при любых обстоятельствах, всеми возможными методами» (родители в России) [40, 84, 122].

Представленные тезисы скорее отражают гротеск сравнения культур и далеки от объективной ситуации. В США в условиях обычной жизни помощь взрослым детям не требуется. Если возникают проблемы, при решении которых дети испытывают серьезные финансовые затруднения (бедность, потеря работы, развод), родители оказывают необходимую помощь. В России помощь родителей взрослым детям часто носит постоянный характер [25, 39, 40, 84, 122].

Анализ с учетом конкретных условий показывает, что отличия позиций российских и зарубежных родителей относительно помощи взрослым детям не столь значительны. И в США, и в России помощь взрослым детям необходима в случае серьезных проблем. Но в России регулярно

встречаются ситуации, нетипичные для развитых стран: здоровые взрослые дети имеют свою благополучную семью, в которой оба супруга работают с полной занятостью, но общий доход семьи ниже прожиточного минимума одного человека. Причина – ограничение уровня доходов лиц молодого возраста как часть федеральной экономической политики. Условия оплаты труда лиц 18–23 лет обнаруживают отчетливый момент безусловной остановки роста зарплаты. При увеличении объема работы размер зарплаты остается на постоянном уровне заранее фиксированного «потолка» доходов молодого возраста. В следующие 5 лет рост зарплат сдерживается близко к нулевому темпу, неявно замораживая доходы лиц молодого возраста еще на 5 лет, в течение которых молодым лицам недоступны места работы без ограничений доходов. Низкий уровень доходов лишает молодые семьи возможности самостоятельно обеспечить себя. Материальная помощь родителей часто необходима детям до возраста 25–30 лет [18, 39, 40, 84, 100].

Материальное положение и качество жилищных условий – связанные признаки. Условия жилья больные психогенными депрессиями молодого и позднего возраста оценивали субъективно по трем уровням: «хорошо», «удовлетворительно», «плохо». Результаты представлены в **табл. 4**.

Оценили свои жилищные условия как хорошие 26,7% молодых больных; 31,6% живущих в семье и 27,3% проживающих отдельно больных позднего возраста. Из 17 больных в группе 13 имеют свою отдельную квартиру или дом (часть дома). На человека в среднем приходится 18–20 м<sup>2</sup> площади жилья.

Удовлетворительными назвали жилищные условия 50,0% молодых больных; 52,6% живущих с семьей и 45,5% проживающих отдельно больных позднего возраста. Из 30 больных в группе 8 не имеют жилья в собственности. На человека в среднем 15–16 м<sup>2</sup> жилой площади.

Плохие жилищные условия отметили 23,3% больных молодого возраста; 27,3% больных позднего возраста, живущих с семьей, и 15,8% проживающих отдельно. Собственное жилье имели 5 больных из 13. Снимают комнату или квартиру 5 больных (отдельно, с семьей, с друзьями), 2 больных проживают в общежитии, 1 больной занимает комнату в коммунальной квартире. Качество снижает теснота жилья – в среднем 13–14 м<sup>2</sup> жилой площади на человека. При этом включение в государственную программу бесплатного улучшения жилищных условий начинается от показателя 12 м<sup>2</sup> на человека, исключая такую возможность для всей описанной группы больных депрессией с жильем низкого качества. Больных этой же группы отличает плохой уровень материального достатка, что не позволяет им самостоятельно оплатить улучшение жилищного статуса.

В современной России на одного члена семьи в среднем приходится около 20 м<sup>2</sup> жилой площади, в Германии показатель составляет 35 м<sup>2</sup> на человека, Швеции – 40 м<sup>2</sup>, США – 70 м<sup>2</sup> [47].

Приблизительно 1/2 обследованных больных обеих возрастных групп оценили свои материальные и жилищные условия как удовлетворительные. Группы хорошего материального и жилищного статуса объединяет более молодой средний возраст, состав семьи из 3 или 2 человек. Плохое материальное и жилищное положение объединяет основной состав из семей с детьми и неработающих пенсионеров. Единственное отличие – одинокое проживание улучшает жилищные условия в сравнении с проживанием в квартире аналогичного размера и числом комнат семьи из нескольких человек.

Формально признаки материального благополучия и жилищных условий близко связаны, но в современной России расстояние между признаками почти лишает их

взаимного влияния. Уровень доходов большинства семей принципиально ниже минимальной стоимости жилья. Фактически главным и единственным источником жилья остаются наследование и смена собственников в пределах одной семьи, жилищная мобильность для большинства населения недоступна. Поэтому в типичной семье со средним достатком жилье любого качества – уникальная собственность, и потеря квартиры или дома является катастрофическим, необратимым событием. Государственные программы по улучшению условий жилья практически прекратили работу. Доход не более 5–10% российских семей позволяет обновить жилищные условия, ожидание может занять годы, внезапно осложняясь требованием крупных доплат или необходимостью судебного вмешательства [3, 19, 21, 25, 39, 47, 48, 51, 105].

Низкий социально-экономический статус в целом (отсутствие работы, занятость на неквалифицированной работе с низкой оплатой, плохое материальное положение с учетом всех источников финансирования, доход только от пенсии или пособия по инвалидности, неудовлетворительные жилищные условия) повышает риск развития и углубления депрессии; в свою очередь, депрессия способствует ухудшению социально-экономических показателей [103, 105].

Основным источником сведений о семье и микросоциальном окружении в исследовании были лица, сопровождающие больных при обращении к врачу. Характер взаимоотношений изучался в совместном общении с больным и родственниками при сборе анамнеза, планировании помощи при лечении в стационаре. После купирования депрессии отмечались участие в реабилитации, сотрудничество с врачом и продуктивность помощи. Очевидно, что больные психогенными депрессиями молодого и позднего возраста преимущественно получали поддержку семьи и родственников. Больных молодого возраста в 56,7% опекал член семьи или близкий родственник; в 26,7% случаев помощь оказывал близкий друг (подруга). Почти все проживающие в семье больные позднего возраста получали помощь семьи и родственников (89,5%); в остальных 10,5% случаях помощником была близкая подруга (друг). Больные позднего возраста, проживающие отдельно, в 45,5% получали помощь от близкой подруги (друга), в 27,3% помогали соседи, с которыми были налажены хорошие формальные отношения. В отдельных случаях участие в судьбе больных молодого и позднего возраста принимали сослуживцы (в том числе бывшие), знакомые. Результаты совпадают с данными литературы [13, 15, 21, 30, 41, 50].

При оценке отношений больных с семьей (одиноких больных с помогающими лицами) применялась типология, разработанная Ю.М.Даниловым (1986 г.), включающая пять моделей семейных отношений: гармоничные, с гиперопекой, формальные, прагматичные и конфликтные. В представленных описаниях отмечено вероятное участие каждого типа семьи в лечении и реабилитации больных депрессией [13, 15].

Гармоничные отношения построены на взаимной симпатии. Больные депрессией получают необходимую эмоциональную поддержку, помощь в лечении и реабилитации, семья продуктивно сотрудничает с врачом.

Семья с гиперопекой проявляет заботу о больном без чувства меры. В ремиссии больной по-прежнему отстраняется от самостоятельной деятельности и принятия решений. Гиперопека усиливает депрессивные идеи самоуничтожения, замедляет выздоровление и реадaptацию больных.

Семья с формальными отношениями существует под давлением внешних обстоятельств, вынуждающих к совместному проживанию. Общение в рамках устоявшегося

стереотипа лишено эмоций. Родственники часто оказывают помощь в лечении и реабилитации, не требующую эмоциональной поддержки. Получая помощь от равнодушно настроенной семьи, больные депрессией обостренно ощущают свою «обременительность».

Прагматичное отношение формируется в семьях, где проживание больного несет материальную выгоду (использование жилья, имущества, льгот). Добившись лечения дома, родственники избирательно выполняют назначения из стандарта контроля лечения и ухода. При меркантильной мотивации проживания больного в семье выгода быстро обесценивается и забывается, минимальные обязательства по лечению и уходу вызывают утомление, переходящее в отвращение. Со временем у родственников развивается стойкая немотивированная неприязнь к больному. Лечение депрессии включает стратегическую цель разделения больного с семьей. Купирующую терапию оптимально полностью проводить в стационаре. Из стационара пациент непосредственно направляется в доступное учреждение медико-социальной реабилитации (специализированные центры, психотерапевтические отделения и кабинеты психиатрических больниц и психоневрологических диспансеров, поликлиник) с обязательным участием психиатра и психотерапевта (другие специалисты – опционально). Удачны программы с частичным или полным проживанием вне дома. В других случаях план мероприятий снижает длительность пребывания в семье до минимума. Реабилитацию и реадaptацию завершают поиск и переезд больного на новое место жительства [13–15, 19, 30, 41, 45, 66].

Семья с конфликтными отношениями погружает больных депрессией в непрерывный поток психотравмирующих событий, поддерживающих депрессию и облегчающих путь новым стрессам. Лечение начинается с изолирования больного от семьи и купирования депрессии в стационаре. На этапе реабилитации изоляция от семьи сохраняется, программы мероприятий выносятся максимум деятельности и общения за пределы дома. Смена места жительства, проживание отдельно от семьи не менее 1 года закрепляет адаптацию больных. Больной в ремиссии, стабильной не менее 12 мес, при желании может вернуться в семью. Если за прошедшее время семья не распалась, супруги искренне желают ее сохранить, но отношения постоянно осложняют конфликты, необходимую помощь оказывает семейная психотерапия. Работа с семейным психотерапевтом начинается с внешнего решения (снижения остроты) конфликтов, продолжается обучением супругов методам продуктивного общения («правила конфликта», отказ от конфликта в пользу других форм коммуникации). Эффект терапии закрепляют и поддерживают регулярные совместные и самостоятельные тренинги [13, 15, 19, 30, 41, 66].

В нашем исследовании больные распределились по типам семейных отношений, которые отражены в **табл. 4**.

Больные молодого возраста с психогенными депрессиями наиболее часто (33%) имели гармоничные семьи. Реже встречались гиперопекающие и формальные отношения (23,3 и 20% соответственно). Прагматичные (13,3%) и конфликтные (10,0%) отношения были редкими, молодые больные обычно уходили из таких семей до обращения к врачу.

У больных позднего возраста, проживающих в семье, наиболее часто встречались гармоничные и гиперопекающие отношения (31,6 и 26,3%). Прагматичное отношение отмечено в семьях 21,1% больных, другие типы были редкими. У одиноких больных позднего возраста отношения с помогающими в уходе лицами чаще складывались на прагматичной основе (36,4%). Гармоничные отношения имели 27,3% больных в рамках близкой дружбы.

### Заключение

У больных психогенными депрессиями молодого и позднего возраста набор факторов преморбидной «почвы» (уязвимость к стрессу и предрасположенность к развитию психогенной депрессии) совпадал с данными литературы. Возрастные отличия проявлялись в количестве и тяжести факторов преморбиды.

Высокие уровни соматической заболеваемости больных молодого и позднего возраста (83,3 и 90,0%) формировали преморбид психогенных депрессий вне зависимости от возраста. Большая частота соматических заболеваний у одного больного в позднем возрасте типична для общей популяции позднего возраста. Роль отличий в частоте соматических заболеваний в молодом и позднем возрасте в развитии психогенной депрессии требует продолжения анализа на следующих этапах исследования. Расчет объема выборки, необходимого для достижения статистической значимости отличий соматической заболеваемости больных психогенными депрессиями молодого и позднего возраста, показал, что при уровне  $p=0,05$  общее число больных в сравниваемых группах должно быть не менее 132.

Частота встречаемости личностных акцентуаций и распределение типов личности было сходным в группах молодого и позднего возраста, наиболее часто встречались типичные для преморбиды психогенных депрессий тревожно-фобические и истерические типы личности.

Органическое поражение центральной нервной системы, типичный фактор «почвы» для развития психогенных депрессий, достоверно чаще отмечалось у больных позднего возраста (56,7%) и выявлено у 26,7% молодых больных. В молодом и позднем возрасте причины психоорганического синдрома отличались: у больных позднего возраста преобладала сосудистая этиология, тогда как в молодом возрасте обнаруживались только остаточные симптомы травматического генеза, а сосудистый фактор полностью отсутствовал. Как следствие – в молодом возрасте уровень уязвимости к стрессу, связанный с психоорганическим синдромом, оставался стабильным, в позднем возрасте волнообразно менялся вместе с общими колебаниями состояния всей сердечно-сосудистой системы.

Большинство больных имели высшее образование, без отличий между возрастными группами. В литературе фактор относится к защите от стрессов, на материале исследования мощность других факторов преморбиды и тяжесть стрессов, вероятно, существенно превышали влияния уровня образования на развитие психогенных депрессий.

Трудовая занятость относится к факторам защиты от стрессов, заметно отличалась у больных молодого и позднего возраста, но неоднородность групп сравнения не позволила рассчитать статистическую значимость отличий. Не работали 27,8% больных молодого возраста и 53,3% – позднего возраста, более 1/2 последней группы составили пенсионеры, отсутствующие среди молодых больных, нарушая сопоставимость групп. Кроме того, 4 из 9 пенсионеров продолжали работать.

Работа пенсионеров оценивается как один из наиболее значимых механизмов защиты от стресса. Главное значение имеет оптимизация уровня доходов, так как размер большинства пенсий не позволяет полноценно существовать без других источников дохода. Для больных, получающих финансовую помощь родственников, значимость менее острая, но для одиноких пенсионеров работа является необходимым условием нормальной жизни. Другие положительные моменты (сохранение большого числа социальных контактов, избегание стресса ухода на пенсию, уменьшение от чувства одиночества) имеют меньшее значение в предотвращении психогенных депрессий, чем

финансовая стабильность. Работе пенсионеров мешает ряд условий: возможность выбора только низкооплачиваемой, неквалифицированной работы (дополнительно снижает защитную роль трудовой занятости), ухудшение соматического здоровья в позднем возрасте, в течение нескольких лет неизбежно приводящее к снижению и потере трудоспособности, реализация пенсионной реформы, которая в перспективе снижает доходы пенсионеров с условием обязательной работы в пенсионном возрасте. Остается открытым вопрос о связи двух факторов защиты от стресса: работы на пенсии и соматического здоровья. Часть авторов считают, что работа в позднем возрасте ускоряет декомпенсацию соматической патологии. Другие высказывают мнение, что работа на пенсии, напротив, позволяет поддерживать активность и жизненный тонус, замедляя развитие соматических заболеваний.

Меньшая часть больных психогенными депрессиями имели собственную семью (40,0% в молодом и 36,7% в позднем возрасте), отсутствие собственной семьи повышает уязвимость к стрессу. Больные теряли свои семьи в молодом возрасте чаще после развода, в позднем – после смерти супруга, отличия на уровне статической тенденции ( $p=0,085$ ). В материале исследования около 3/4 данных событий относились не к факторам преморбида, а являлись стрессом, вызвавшим текущую депрессию. Для достижения уровня достоверности отличий  $p=0,05$  между числом разводов и вдов среди больных молодого и позднего возраста достаточно увеличить суммарный объем сравниваемых групп до 32 больных.

Среди больных, не имеющих своей семьи, в молодом возрасте большинство проживали с другими родственниками, в позднем возрасте, обычно после смерти супруга, больные чаще оставались жить в одиночестве, не желая ломать стабильный образ жизни в случае попытки вхождения в семью взрослых детей. Отличия между одиноким проживанием больных молодого и позднего возраста без семьи находились на уровне статической тенденции ( $p=0,061$ ). Одинокое проживание, недостаток или отсутствие семейной и иной микросоциальной поддержки, включая психологическую, финансовую, бытовую помощь, относятся к факторам преморбида психогенных депрессий и чаще встречались среди больных позднего возраста. Расчет необходимого объема выборки для достижения статистической значимости отличий между частотой одинокого проживания больных молодого и позднего возраста без семьи показал, что при  $p=0,05$  общее число больных в сравниваемых группах должно быть не менее 58.

Плохие материальные и жилищные условия входят в число типичных факторов уязвимости к психогениям. Наиболее часто такие условия отмечали одинокие пенсионеры без работы и молодые больные в семье с двумя и более детьми (в неполной семье – с одним ребенком).

Наличие семьи, родственников, круга общения не всегда являлось защитой от стрессов. Устойчивые патологические паттерны семейных отношений повышают уязвимость к психогенной депрессии у лиц с другими факторами риска либо становятся источником психотравмы.

Больной с уже развившейся депрессией в семье может остаться без помощи, или пребывание в семье ухудшает течение депрессий. У больных молодого возраста семьи с прагматичным или конфликтным отношением были редки, так как больные быстро их покидали. В позднем возрасте больным депрессией было сложнее отказаться от семейной гиперопеки и еще сложнее от меркантильных интересов семьи или помогающих лиц.

У большинства больных психогенными депрессиями молодого и позднего возраста существует комплекс преморбидных факторов, тесно взаимосвязанных и часто взаимно отягощающих, совместно повышающих уязвимость к стрессу и облегчающих развитие депрессии, включая повторные депрессии по «облегченному пути стресса».

### Литература/References

1. Абазиева КГ. Работать или не работать после пенсии: гендерные аспекты выбора. *Terra Economicus. Экономич. вестн. Ростовского гос. университета.* 2009; 7 (1): 67–74. / Abazieva K.G. Rabotat' ili ne rabotat' posle pensii: gendernye aspekty vybora. *Terra Economicus. Ekonomich. vestn. Rostovskogo gos. universiteta.* 2009; 7 (1): 67–74. [in Russian]
2. Авербух Е.С., Телешевская М.Э. Неврозы и неврозоподобные состояния в позднем возрасте. Л.: Медицина, 1976. / Averbukh E.S., Teleshevskaja M.E. *Nevrozy i nevrozopodobnye sostoiianiia v pozdnem vozraste.* L.: Meditsina, 1976. [in Russian]
3. Александрова А., Гришина Е. Городская бедность в России и социальная помощь городским бедным. *Экономич. вестн. о вопросах переходной экономики «Beyond transition».* 2005; 16 (2): 15–8. / Aleksandrova A., Grishina E. *Gorodskaja bednost' v Rossii i sotsial'naiia pomoshch' gorodskim bednym.* *Ekonomich. vestn. o voprosakh perekhodnoi ekonomiki "Beyond transition".* 2005; 16 (2): 15–8. [in Russian]
4. Безнос С.А. Оценка влияния различных патогенных факторов на уровень социального функционирования и качества жизни психически больных позднего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. <http://dlib.rsl.ru/rsl/01003000000/rsl01003168000/rsl01003168626/rsl01003168626.pdf> / Beznos S.A. *Otsenka vliianiia razlichnykh patogennykh faktorov na uroven' sotsial'nogo funktsionirovaniia i kachestva zbizni psikhicheski bol'nykh pozdnego vozrasta.* *Autoref. dis. ... kand. med. nauk.* M., 2008. <http://dlib.rsl.ru/rsl/01003000000/rsl01003168000/rsl01003168626/rsl01003168626.pdf> [in Russian]
5. Будза В.Г., Антохин Е.Ю. Психогенные факторы невротических расстройств в позднем возрасте. *Обозр. психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева.* 2005; 2 (1): 19–23. / Budza V.G., Antokhin E.Yu. *Psikbogennye faktory nevroticheskikh rasstroistv v pozdnem vozraste.* *Obozr. psikhiiatrii i med. psikhologii im. V.M.Bekhtereva.* 2005; 2 (1): 19–23. [in Russian]
6. Вельтищев Д.Ю. Аффективная модель стрессовых расстройств: психическая травма, ядерный аффект и депрессивный спектр. *Соц. клин. психиатрия.* 2006; 16 (3): 104–8. / Vel'tishchev D.Yu. *Affektivnaia model' stressovykh rasstroistv: psikhicheskaia travma, iadernyi affekt i depressivnyi spektr.* *Sots. klin. psikhiiatriia.* 2006; 16 (3): 104–8. [in Russian]

Полный список литературы см. на нашем сайте в Интернете.

### Сведения об авторах

**Иванец Николай Николаевич** – чл.-кор. РАН, проф., д-р мед. наук, зав. каф. психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», засл. деятель науки РФ, дир. НОКЦ «Психическое здоровье» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: nivanets@mail.ru

**Кинкулькина Марина Аркадьевна** – чл.-кор. РАН, проф., д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», зам. дир. по научной и инновационной деятельности НОКЦ «Психическое здоровье» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: kinkulkina@gmail.com

**Морозов Дмитрий Игоревич** – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и наркологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: morozov.dmitrii@gmail.com

**Авдеева Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: t.i.avdeeva@gmail.com

# Субъективная оценка больными действия анксиолитиков: зависимость от структуры тревожных расстройств

Г.Г.Незнамов<sup>1</sup>, М.В.Метлина<sup>✉1</sup>, Н.И.Богданова<sup>2</sup>, Н.А.Кузнецов<sup>2</sup>, С.А.Сюняков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В.Закусова». 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница им. Ю.В.Каннабиха» Департамента здравоохранения г. Москвы. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 47

✉ mariannamet@mail.ru

Проведен анализ особенностей субъективной оценки (СО) больными с генерализованным тревожным, тревожно-фобическим и тревожно-ипохондрическим расстройствами действия однократных тестовых доз Афобазола (15 мг) и феназепам (1 мг), особенностей СО и терапевтического действия препаратов при длительном (14 дней) применении. По результатам корреляционного анализа установлена взаимосвязь параметров СО тестовой дозы Афобазола и феназепам (переносимость, желание продолжить прием препарата и др.) с клинической картиной тревожных расстройств. Выявлены количественные различия СО больными действия тестовых доз феназепам в зависимости от структуры тревожных расстройств со снижением показателей при ее усложнении – при тревожно-фобических и тревожно-ипохондрических расстройствах и отсутствие таких закономерностей для Афобазола. Особенности СО больными действия изученных анксиолитиков объясняются различием их interoцептивных эффектов и сигнальных свойств.

**Ключевые слова:** субъективная оценка, тревожные расстройства, терапевтическая динамика, анксиолитики, однократные тестовые дозы, феназепам, Афобазол.

**Для цитирования:** Незнамов Г.Г., Метлина М.В., Богданова Н.И. и др. Субъективная оценка больными действия анксиолитиков: зависимость от структуры тревожных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (3): 10–18.

## The subjective evaluation by patients of the effects of anxiolytics: the dependence on the syndromal structure of anxiety disorders

G.G.Neznamov<sup>1</sup>, M.V.Metlina<sup>✉1</sup>, N.I.Bogdanova<sup>2,1</sup>, N.A.Kuznetsov<sup>2,1</sup>, S.A.Syunyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.V.Zakusov Institute of Pharmacology. 125315, Russian Federation, Moscow, ul. Baltijskaja, d. 8;

<sup>2</sup>Ju.V.Kannabih Psychiatric Hospital of the Department of Health of Moscow. 125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 47

✉ mariannamet@mail.ru

Analysis of single-dose of Afobazole (15 mg) and phenazepam (1 mg) efficacy based on the patient's self-report and of the efficacy of the course treatment (14 days) based on the self-report and of the therapeutic action of anxiolytics was performed in patients diagnosed with generalized anxiety disorder, panic disorder (PD) and hypochondriac disorder (HD). The correlation was detected between self-report parameters of single-dose action (tolerability, wish continue drug administration) of Afobazole and phenazepam and clinical presentations of anxiety disorders. The quantitative differences of phenazepam single-dose self-report parameters were established between patients with different diagnosis (lower in PD and HD) while there were no such differences in patients treated with Afobazole. Differences in self-report parameters can be accounted for differences in interoceptive and signal properties of both anxiolytics.

**Key words:** subjective evaluation, self-report, anxiety disorders, therapeutic dynamics, anxiolytics, single-dose, phenazepam, Afobazole.

**For citation:** Neznamov G.G., Metlina M.V., Bogdanova N.I. et al. The subjective evaluation by patients of the effects of anxiolytics: the dependence on the syndromal structure of anxiety disorders. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (3): 10–18.

### Введение

В реализации терапевтического действия психотропных средств, наряду с их фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, важная роль принадлежит субъективному фактору, представленному индивидуальным восприятием больными, в том числе подсознательным, позитивных и нежелательных эффектов препаратов [1–7]. Результаты плацебо-контролируемых клинических исследований и целенаправленного изучения действия плацебо также свидетельствуют о том, что субъективные и психологические факторы в значительной мере определяют эффективность психофармакотерапии [8–11]. При этом наибольшая частота плацебо-эффекта у больных с психической патологией наблюдается при аффективных и тревожных расстройствах, достигая 60% и более [11]. По нашим данным, плацебочувствительность, исследованная при приеме тестовой дозы плацебо, зависит от психопатологической картины тревожных нарушений, достигая при простых по структуре тревожных расстройствах (при генерализованном тревожном расстройстве – ГТР) 82,6%, и значительно снижаясь при сложных тревожно-ипохондрических рас-

стройствах (ТИР) до 15,8% [12].

С теоретических позиций можно полагать, что субъективный компонент действия психотропных препаратов имеет сложную структуру. Она включает социально зависящую составляющую в виде сложившейся у каждого конкретного пациента системы ценностных ориентаций, связанных с субъективной картиной болезни, особенностями отношения к лекарственной терапии, применению психотропных средств, и клинико-фармакологическую, обусловленную формированием индивидуальных эффектов препаратов, связанных с субъективной оценкой (СО) зависимой от их фармакологической активности механизмов действия, interoцептивных проявлений и сигнальных свойств, особенностей личностно-типологических характеристик и текущего состояния пациентов [4, 13, 19, 20].

Исследования СО больными действия различных психотропных препаратов (как одного из инструментальных характеристик субъективного фактора) также свидетельствуют о ее детерминированности множеством параметров, основными из которых являются особенности лич-

Показатель		Исследованные группы больных (n=117)					
		Афобазол (n=80)			феназепам (n=37)		
		ГТР (n=25)	ТФР (n=30)	ТИР (n=25)	ГТР (n=11)	ТФР (n=15)	ТИР (n=11)
Пол	муж.	4 (16%)	17 (57%)	11 (44%)	2 (18,2%)	5 (33,3%)	4 (36%)
	жен.	21 (84%)	13 (43%)	14 (56%)	9 (81,8%)	10 (66,7%)	7 (64%)
Средний возраст, лет		36,08±10,03	32,45±8,46	35,83±9,68	36,4±11,67	33,87±10,9	35,2±10,6
Длительность заболевания, мес		21,67±21,18	42,88±51,87	53,09±43,09	18,13±18,45	39,76±48,21	52,48±45,15
Длительность настоящего состояния, мес		4,08±3,76	5,88±5,69	7,61±5,66	5,13±3,96	6,64±5,31	7,05±5,29

Примечание. Показатели приведены в виде:  $M \pm \delta$  – среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение.

ностно-типологических черт пациентов, их текущего состояния (нозология, психопатологическая картина расстройств, психофизиологические характеристики и соматоневрологический статус) [4, 23] и фармакологические свойства анализируемых лекарственных средств [5, 20].

В связи с такой многокомпонентной структурой факторов, определяющих характер СО действия психотропных средств для каждого конкретного препарата у больных с определенными психопатологическими расстройствами, формируется своя палитра индивидуальных субъективных эффектов [20]. При этом многими авторами указывается на существенную взаимосвязь субъективного компонента действия психотропных средств, объективных параметров состояния больных и фармакодинамических и фармакокинетических характеристик препаратов [1, 14]. Вероятно, этим объясняется и принципиальная возможность прогноза терапевтической эффективности психотропных препаратов у больных с различными психопатологическими расстройствами по СО действия их первых однократных доз [14–16, 29].

Учитывая указанную взаимозависимость объективного и субъективного параметров действия психотропных средств, можно полагать, что СО больными эффектов конкретных препаратов может являться их дополнительной клинико-фармакологической характеристикой, по аналогии с оценкой в экспериментальной фармакологии интегральных и сигнальных свойств препаратов, своеобразных эквивалентов субъективного компонента фармакологического эффекта [13, 17, 18].

Проведенный нами цикл исследований субъективного фактора в реализации действия анксиолитиков и препаратов, сочетающих в спектре активности анксиолитические и психостимулирующие свойства, у больных с тревожными и астеническими расстройствами выявил наличие существенных различий взаимосвязей СО действия однократных тестовых доз препаратов с объективными клинико-фармакологическими параметрами при психопатологически различных состояниях [19, 21, 22]. В частности, установлено, что в формировании СО действия анксиолитиков Афобазола и феназепама важное значение имеют личностно-типологические характеристики, особенно у больных с простыми по структуре тревожными расстройствами [4].

В развитие исследований указанной проблемы выполнена настоящая работа, целью которой являлась характеристика особенностей СО больными действия различающихся по спектру фармакологической активности и механизмам ее реализации анксиолитиков (Афобазола и феназепама) при разной психопатологической структуре тревожных расстройств.

## Материал и методы

Стандартизованное открытое клинико-фармакологическое исследование особенностей СО действия анксиолитиков – селективного анксиолитика, производного бензимидазола – Афобазола (МНН фабомотизол), обладающего

избирательным противотревожным эффектом с активирующим компонентом и нейропротекторными свойствами [24, 26], и типичного бензодиазепина феназепама, с характерным для препаратов этой группы сочетанием в терапевтических дозах анксиолитического действия с гипно-седативным и миорелаксантным [27]: проведено у 117 больных (женщин и мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет. В исследование включались пациенты с диагностированными в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра ГТР (F41.1), тревожно-фобическим расстройством (ТФР) в виде агорафобии с паническими нарушениями (F40.01) и ТИР с нозофобиями (F45.2). Не включались больные с органической патологией, эндогенными психическими заболеваниями и эпилепсией в анамнезе, текущими соматическими и неврологическими заболеваниями, аддитивными расстройствами, беременные и женщины в периоде грудного вскармливания, больные, участвовавшие ранее в данном исследовании или принимающие участие в любом другом медицинском исследовании. Включение в исследование осуществлялось после подписания одобренного локальным этическим комитетом информированного согласия и случайного распределения больных в группы, получавшие Афобазол и феназепам. Для больных, принимавших до включения в исследование препараты с психотропной активностью, предусматривался wash-out период не менее 7 дней.

Дизайн исследования включал изучение СО больными действия 1-й однократной дозы Афобазола (15 мг) или феназепама (1 мг), регистрацию особенностей терапевтического действия и эффективности препаратов на 3, 7 и 14-й дни курсового применения в суточных дозах, соответственно, 30 и 2 мг, СО больными результатов терапии на 14-й день. Использование для анализа 1-й однократной дозы препаратов, эквивалентной 50% их терапевтической суточной дозы, основывалось на результатах предшествующих исследований, показавших, что у здоровых лиц и больных с невротическими и невротоподобными расстройствами при их однократном приеме достаточно полно реализуется весь спектр клинико-фармакологических эффектов анксиолитиков и препаратов стимулирующего типа действия [27].

Для оценки действия и эффективности препаратов использовались следующие методики и шкалы:

- Шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС), составленная на основе «Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами» [32]. При оценке по шкале ШОВС, наряду с показателями отдельных симптомов, использовалась группировка симптоматики, отражающей отдельные клинико-фармакологические эффекты препаратов: тревожные нарушения – анксиолитический – влияние на тревогу, повышенную раздражительность, аффективную лабильность; пониженное настроение – антидепрессивное или антигипо-

**Таблица 2. Показатели психопатологических расстройств и их терапевтическая динамика при применении Афобазола и феназепам у больных ГТР, ТФР и ТИР**

Показатели шкал	Афобазол <sup>1</sup>			Феназепам <sup>2</sup>		
	фон	7-й день	14-й день	фон	7-й день	14-й день
<b>ГТР</b>						
Тревожные нарушения	2,7±0,63	1,75±0,77 <sup>2</sup>	0,93±0,66	2,34±0,33	0,48±0,35 <sup>1</sup>	0,42±0,34
Пониженное настроение	0,35±0,64	0,25±0,49	0,12±0,26	0,36±0,86	0,09±0,22	0,12±0,22
Астенические расстройства	1,17±0,69	0,64±0,55	0,48±0,48	1,21±1,04	1,42±1,19	1,27±1,28
Расстройства сна	2,00±1,19	0,72±1,02	0,30±0,60 <sup>2</sup>	2,00±0,72	0,18±0,40	0,00±0,00 <sup>1</sup>
Дневная сонливость	1,17±1,31 <sup>2</sup>	0,74±0,86	0,65±0,78	1,18±0,50 <sup>1</sup>	1,45±1,63	1,36±1,69
Вегетативные расстройства	0,83±0,54	0,57±0,48 <sup>2</sup>	0,39±0,28 <sup>2</sup>	1,06±0,64	0,30±0,35 <sup>1</sup>	0,21±0,34 <sup>1</sup>
НАМ-А	22,70±4,05	11,13±4,61	6,65±4,04	21,09±3,80	7,18±6,43	5,45±6,76
ВАШ-А	5,13±2,09	3,82±2,28	3,96±2,44	5,33±1,50	5,76±2,99	5,01±2,6
MFI-20	60,35±15,85	55,35±16,43	48,17±13,59 <sup>2</sup>	51,82±11,91	53,64±20,86	50,82±19,04 <sup>1</sup>
Когнитивные способности – CCSE	27,09±2,65	28,30±2,30	29,09±1,90	27,45±1,92	28,27±2,05	28,45±1,86
<b>ТФР</b>						
Тревожные нарушения	2,26±0,76	1,44±0,84 <sup>2</sup>	1,32±0,86 <sup>2</sup>	2,16±0,72	0,64±0,64 <sup>1</sup>	0,51±0,58 <sup>1</sup>
Пониженное настроение	0,54±0,77	0,17±0,30	0,14±0,36	0,44±0,47	0,11±0,27	0,42±0,62
Астенические расстройства	0,9±0,77	0,57±0,73	0,52±0,62 <sup>2</sup>	0,64±0,37	1,09±1,25	1,16±1,26 <sup>1</sup>
Расстройства сна	1,45±1,0	0,76±0,89 <sup>2</sup>	0,76±0,86 <sup>2</sup>	1,90±0,93	0,10±0,28 <sup>1</sup>	0,10±0,28 <sup>1</sup>
Дневная сонливость	1,48±1,24	1,10±1,21 <sup>2</sup>	0,93±1,16 <sup>2</sup>	0,60±0,91	1,60±1,24 <sup>1</sup>	1,53±1,41 <sup>1</sup>
Невротические расстройства	1,47±0,58	0,89±0,58	0,90±0,53	1,18±0,60	0,67±0,63	0,65±0,61
Вегетативные расстройства	0,76±0,44	0,34±0,36 <sup>2</sup>	0,34±0,37 <sup>2</sup>	1,00±0,49	0,24±0,48 <sup>1</sup>	0,24±0,44 <sup>1</sup>
НАМ-А	23,38±5,52	12,62±7,15 <sup>2</sup>	11,97±6,95 <sup>2</sup>	24,53±3,83	7,20±6,58 <sup>1</sup>	6,33±6,92 <sup>1</sup>
ВАШ-А	5,08±2,11	3,63±2,08	3,92±4,40	5,30±1,62	4,4±2,63	4,69±2,91
MFI-20	57,52±13,48	50,66±16,19	49,86±18,06	56,64±15,07	51,33±16,57	51,27±17,71
Когнитивные способности – CCSE	26,07±3,6	27,03±3,03	28,48±1,77	27,60±2,41	27,73±2,22	28,27±1,79
<b>ТИР</b>						
Тревожные нарушения	2,63±0,80	1,85±0,93 <sup>2</sup>	1,76±0,87	2,27±0,85	0,70±0,67 <sup>1</sup>	0,91±0,83
Пониженное настроение	0,52±0,60	0,33±0,58	0,49±0,66	0,48±0,61	0,09±0,22	0,21±0,31
Астенические расстройства	0,99±0,49	0,59±0,45 <sup>2</sup>	0,56±0,55 <sup>2</sup>	0,88±0,50	1,55±1,22 <sup>1</sup>	1,61±1,12 <sup>1</sup>
Расстройства сна	1,54±1,02	1,06±0,94	1,10±0,92	1,45±1,12	0,18±0,60	0,18±0,60
Дневная сонливость	1,24±0,86	0,84±1,14 <sup>2</sup>	1,04±1,10 <sup>2</sup>	0,82±0,83	2,09±1,14 <sup>1</sup>	2,09±1,04 <sup>1</sup>
Невротические расстройства	1,68±0,87	1,34±0,71	1,44±0,80	1,89±0,80	1,30±0,96	1,32±0,90
Вегетативные расстройства	0,81±0,57	0,56±0,47 <sup>2</sup>	0,55±0,44 <sup>2</sup>	1,00±0,53	0,06±0,20 <sup>1</sup>	0,06±0,20 <sup>1</sup>
НАМ-А	23,60±5,56	15,00±6,77 <sup>2</sup>	14,48±6,79	22,45±6,46	9,00±6,75 <sup>1</sup>	9,09±6,95
ВАШ-А	5,90±2,53	4,35±2,17	4,02±1,93	6,46±1,62	5,27±3,24	5,38±3,23
MFI-20	58,00±14,00	55,92±13,53	55,08±14,63	61,64±13,00	62,09±15,73	62,18±16,69
Когнитивные способности – CCSE	24,92±2,81	25,88±2,22	26,56±3,55	27,73±1,62	27,91±1,87	27,73±1,85

Примечание. Показатели приведены в виде: М±δ – среднее арифметическое ± стандартное отклонение. Цветом выделены достоверные изменения (p<0,05) по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона). <sup>1,2</sup> – статистически значимые различия показателей состояния и его динамики у больных аналогичных диагностических групп, получавших Афобазол<sup>1</sup> и феназепам<sup>2</sup>.

тимическое действие – влияние на суточные колебания настроения, локализованные витальные нарушения; астенические расстройства – влияние на показатели психической активности – повышенная истоцаемость, апатичность, психомоторная заторможенность; расстройства сна – гипнотическое – влияние на расстройства засыпания, нарушения глубины и длительности ночного сна; дневная сонливость – влияние на показатель уровня бодрствования, зависящее от направленности изменений, активирующее или седативное действие; невротические (неврозоподобные) расстройства – влияние на идеаторные навязчивости, сенестопатии, фобические расстройства, сверхценные образования; вегетативные расстройства – вегетотропное действие – потливость, тахикардия, лабильность вазомоторов [27].

- Шкала оценки тревоги Гамильтона (НАМ-А) [33].

- Шкала СО выраженности астении (MFI-20) и визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А) [34, 35].
- Шкала скринингового исследования когнитивных способностей J.Jacobs (CCSE) [36].
- Шкала общего клинического впечатления (CGI) – для оценки эффективности терапии [37].
- Методика СО большими действия препаратов, позволяющая количественно оценить основные параметры СО действия однократной тестовой дозы – переносимость препарата, желание продолжить его прием, а также усредненный суммарный показатель этих параметров, определяющий интегральную СО, дополнительно оценивалась выраженность успокаивающего и активирующего действия препаратов. СО курсового применения препаратов дополнялась показателями изменения мнения о препарате и общей оценки его эффективности [27].

Статистическую обработку данных проводили с использованием общей линейной модели непараметрических критериев Уилкоксона, Краскала–Уоллиса, Манна–Уитни и корреляционного анализа методом Спирмена. При проведении статистических расчетов использовались уровни достоверности при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ . Статистические расчеты производились при помощи программ Microsoft Excel 2013, IBM SPSS Statistics 22.

Общая характеристика исследованных больных представлена в **табл. 1**. Как следует из приведенных данных, по основным показателям аналогичные диагностические группы больных, получавшие Афобазол и феназепам, статистически не различались.

### Результаты исследования

Данные о состоянии исследованных больных и его изменениях при терапии Афобазолом и феназепамом в параметрах применявшихся шкал и методик приведены в **табл. 2**.

Анализ фоновых показателей свидетельствует о том, что до начала терапии состояние больных аналогичных диагностических групп, получавших Афобазол и феназепам, статистически практически не различается, за исключением параметра дневной сонливости в терапевтических группах больных с ТФР.

При курсовой терапии Афобазолом и феназепамом у больных ГТР, ТФР и ТИР подтвердились известные закономерности действия этих препаратов [24, 27, 30]. Афобазол проявлял анксиолитическое действие с активирующим компонентом, что наиболее полно проявлялось при ГТР и у больных ТФР с образно-чувственными фобиями в редукции тревоги, астении, пониженного настроения, сонливости, вегетативных и когнитивных дисфункций. При усложнении структуры расстройств (ТФР, ТИР) анксиолитическое действие препарата проявлялось, но в количественных показателях шкал ШОВС и НАМ-А оно было менее выраженным и принципиально не изменяло структуру фобий, навязчивостей и других невротоподобных расстройств. При применении феназепама анксиолитическое, гипноседативное и вегетостабилизирующее действие, позитивное влияние на аффективный компонент фобий, obsessions, ипохондрии, инсомнию и вегетативные дисфункции сочеталось с углублением выраженности астенических нарушений и проявлений дневной сонливости (по шкале ШОВС), отражающей снижение уровня бодрствования (**см. табл. 2**).

Данные СО больными с различными по структуре тревожными расстройствами действия 1-й однократной (тестовой) дозы и курсовой терапии препаратами, представленные в **табл. 3**, свидетельствуют о том, что при применении Афобазола основные параметры СО (переносимость препарата и желание продолжить его прием) и оценка успокаивающего и активирующего действия тестовой дозы препарата статистически не различались у больных с разной структурой тревожных расстройств. К завершению 14-дневного курса терапии Афобазолом у больных ГТР достоверно увеличились показатели СО действия препарата по сравнению с тестовой дозой, в отличие от отсутствия такой тенденции для основных показателей СО у больных ТФР и ТИР. У них повышалась СО активирующего и успокаивающего действия (при ТФР) и активирующего (при ТИР). Но при этом у больных ГТР к завершению терапии значение показателей изменения мнения о препарате и его эффективности были более высокими, чем при ТФР и ТИР.

Иные закономерности СО больными действия первых тестовых доз препарата отмечались при применении феназепама. Показатель желания продолжить прием феназепама и суммарный показатель у больных ГТР были не-

# АФОБАЗОЛ®

## ОРИГИНАЛЬНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ АНКСИОЛИТИК НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА



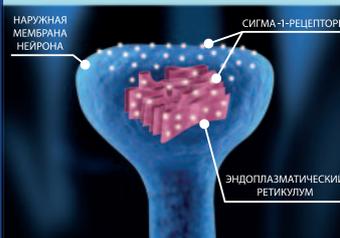
### ИННОВАЦИОННАЯ ОРИГИНАЛЬНАЯ ФОРМУЛА

#### fabomotizole



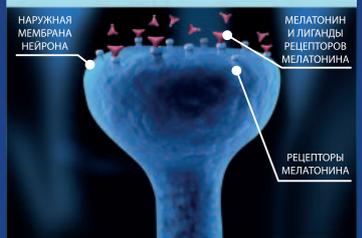
Афобазол® обеспечивает выраженное противотревожное, нейропротекторное и вегетостабилизирующее действие за счет влияния на 2 вида рецепторов: сигма-1-рецепторы и мелатониновые (MT-1,3) рецепторы<sup>1,2,3</sup>

#### ЭФФЕКТЫ АФОБАЗОЛА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА СИГМА-1-РЕЦЕПТОРЫ



- Афобазол® запускает сигма-белки – «ремонтный комплект» нейрона и восстанавливает чувствительность ГАМК – бензодиазепиновых рецепторов к эндогенным медиаторам торможения.
- Афобазол® тормозит избыточное высвобождение медиатора возбуждения глутамата.

#### ЭФФЕКТЫ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА МЕЛАТОНИНОВЫЕ-1,3 РЕЦЕПТОРЫ



- Лиганды мелатониновых рецепторов способствуют восстановлению циркадных ритмов и нормализации ритмов сна и бодрствования!
- Афобазол® способствует формированию адекватных поведенческих и эмоциональных реакций.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Незнамов Г.Г. Терапевтическая «ниша» Афобазола в психиатрической практике: обоснование. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина, 2015, №3.

<sup>2</sup> Инструкция по применению препарата Афобазол.

<sup>3</sup> Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность и переносимость терапии Афобазолом (результаты открытой мультицентровой натуралистической программы). РМЖ. 2007 г., № 4.

**Таблица 3. Показатели СО фармакологического эффекта однократной тестовой дозы и курсового применения Афобазола и феназепам больными с различными по структуре тревожными расстройствами**

Параметры СО	Афобазол		Феназепам	
	тестовая доза	14-й день	тестовая доза	14-й день
<b>ГТР</b>				
Переносимость препарата	7,70±5,17	10,09±2,27*	7,64±4,54	5,27±8,30
Желание продолжить прием препарата	5,74±5,77	8,83±3,56*	8,36±2,50 <sup>#3</sup>	5,55±6,85
Суммарный показатель	6,72±4,90	9,46±1,95*	8,00±3,36 <sup>#3</sup>	5,41±7,43
Активирующее действие	3,65±3,21	6,04±3,11*	4,27±3,64 <sup>#2</sup>	3,82±3,82
Успокаивающее действие	6,22±3,22	7,70±2,34*	8,18±2,79 <sup>#3</sup>	8,73±2,65
Изменение мнения о препарате		7,83±3,24		4,36±6,80
Эффективность лечения препаратом		8,26±2,88		7,18±3,57
<b>ТФР</b>				
Переносимость препарата	8,24±3,63	8,86±4,09	6,67±4,01	5,40±6,65
Желание продолжить прием препарата	6,62±5,07	6,72±5,28	7,00±2,95	3,47±7,45
Суммарный показатель	7,43±4,02	7,79±3,75	6,70±3,25	4,43±6,17
Активирующее действие	3,17±3,02 <sup>a</sup>	4,53±4,03*	1,00±2,39 <sup>a#1</sup>	2,73±3,49
Успокаивающее действие	5,62±3,14 <sup>a</sup>	6,55±3,59*	8,07±2,37 <sup>a#3</sup>	6,80±4,09
Изменение мнения о препарате		3,00±4,42		4,73±5,74
Эффективность лечения препаратом		5,86±3,74		6,33±4,82
<b>ТИР</b>				
Переносимость препарата	7,36±3,56	8,32±3,12	3,64±6,19	4,27±7,77
Желание продолжить прием препарата	6,64±3,63	4,84±4,77	4,36±5,66 <sup>#1</sup>	3,45±7,84
Суммарный показатель	7,00±3,10	6,58±3,53	4,00±5,70 <sup>#1</sup>	3,86±7,78
Активирующее действие	3,04±3,53	4,24±2,54*	2,09±2,63	3,55±3,86
Успокаивающее действие	6,04±3,06	5,59±3,04	5,18±3,28 <sup>#1,2</sup>	6,45±3,47
Изменение мнения о препарате		3,12±5,17		3,09±6,19
Эффективность лечения препаратом		4,29±3,59		4,82±5,86

Примечание. Показатели приведены в виде: M±δ – среднее арифметическое ± стандартное отклонение, \* достоверные различия (критерий Манна–Уитни) при p<0,05 по сравнению с первой тестовой дозой, <sup>#1-3</sup> – достоверные различия при p<0,05 между диагностическими группами, <sup>a</sup> – достоверные различия при p<0,05 между аналогичными терапевтическими группами, получавшими Афобазол и феназепам.

значительно выше, чем СО Афобазола, как и оценка выраженности у препарата активирующего и успокаивающего действия. При усложнении структуры тревожных расстройств нарастала тенденция к снижению основных показателей СО, достигая статической достоверности по отдельным из них. Кроме того, имелась отчетливая тенденция к снижению показателей СО действия феназепам к окончанию терапии по сравнению с тестовой дозой, особенно при ГТР и ТФР. При ТФР также имелись статистически достоверные различия СО больными активирующего и успокаивающего действия тестовых доз препаратов, адекватно отражающие наличие в спектре действия Афобазола активирующего, а феназепам – седативного компонента (см. табл. 3).

С позиции целевой установки настоящей работы представлялось важным оценить взаимосвязи СО больными действия анксиолитиков и структуры расстройств при синдромально различных тревожных состояниях. Результаты такого анализа приведены в табл. 4. Они свидетельствуют о том, что для основных показателей СО (переносимость, желание продолжить прием препарата и суммарный показатель) больными однократной дозы как Афобазола, так и феназепам выявляются статистически значимые корреляции с параметрами состояния при ГТР, ТФР и ТИР.

При ГТР для Афобазола это связи показателей СО преимущественно с невысокими значениями коэффициента корреляции (R) – до 0,5 с симптоматикой астении, нарушений сна и уровня бодрствования, для феназепам – высокие значения R (0,57–0,73) с характеристиками настроения, аффективной лабильностью и гиперестезией.

При ТФР для Афобазола расширяется спектр взаимосвязей СО с невысокими значениями R с фобическими нарушениями, когнитивными способностями, наряду с расстройствами сна, раздражительностью и гиперестезией. Для терапевтической группы феназепам при преобладании значений R более 0,5 на первый план выходят взаимосвязи показателей СО с ситуационной тревожностью и астенией. Совершенно иная структура связей СО с показателями состояния больных выявляется при ТИР. В группе Афобазола такие связи отсутствуют, а для феназепам они, с высокими значениями коэффициента корреляции, включают взаимосвязи СО с наиболее значимой для этих больных симптоматикой – тревогой, алгиями, идеаторными навязчивостями, сверхценными образованиями.

Кроме указанных корреляций также выявляются и множественные связи и между оценкой больными активирующего и анксиолитического эффекта тестовых доз препаратов, и психопатологической симптоматикой, а также показателями СО и соматовегетативными признаками заболевания, подтверждающие принципиальную важность особенностей состояния больных с тревожными расстройствами для формирования СО действия изучаемых анксиолитиков (см. табл. 4).

### Обсуждение результатов

Полученные данные о терапевтическом влиянии Афобазола и феназепам на состояние больных с тревожными расстройствами разной структуры подтверждают концепцию о сравнительно узком спектре действия анксиолитиков, проявляющегося преимущественно направленностью на тревогу и астено-вегетативную симптоматику и мало-

**Таблица 4. Достоверные коэффициенты корреляции СО действия однократной тестовой дозы Афобазола (15 мг) и феназепам (1 мг) и характеристик состояния больных с тревожными расстройствами разной структуры**

Показатели состояния больных	Показатели СО										
	переносимость препарата		желание продолжить прием		суммарный показатель		активирующее действие		успокаивающее действие		
	А	Ф	А	Ф	А	Ф	А	Ф	А	Ф	
<b>ГТР</b>											
Аффективная лабильность				-0,734							
Ситуационный характер настроения		-0,609					-0,570		-0,638		
Повышенная раздражительность			0,537		0,377						
Пониженное настроение				-0,562							
Суточные колебания настроения										-0,360	
Повышенная истощаемость	-0,379										
Психомоторная заторможенность											-0,628
Нарушение ночного сна			0,356		0,412						
Расстройства пробуждения			0,466		0,443						
Пониженный аппетит									-0,559		
Гиперестезия				-0,570							
Общая оценка адаптации	-0,352										
Дневная сонливость	-0,554										
Ситуационная тревожность										0,410	
Выраженность астении (MFI-20)								-0,548			
Выраженность астении (ВАШ-А)								0,399			
Тяжесть заболевания по CGI									-0,543		0,613
Алгии								0,394			
Лабильность вазомоторов								0,366			
Головные боли										-0,492	
Потливость									-0,704		
Ортостатические нарушения								-0,590	-0,579	-0,447	0,568
Гипотония								-0,358			
Тошнота		0,695					0,680				
Пароксизмальные вегетативные расстройства				0,779							
Тахикардия	-0,513					-0,380					
<b>ТФР</b>											
Тревога											-0,435
Повышенная раздражительность	0,366										
Аффективная лабильность			-0,319								
Повышенная истощаемость											-0,387
Расстройства пробуждения	0,507	-0,468									
Пониженный аппетит			-0,396		-0,333		-0,334				
Гиперестезия	0,321				0,311						
Навязчивости идеаторные									0,482		
Фобические нарушения			-0,381		-0,355						
Тревожные расстройства											-0,375
Астенические расстройства								-0,332			
Расстройства сна										-0,358	0,470
Ситуационная тревожность		-0,703		-0,680		-0,665					-0,468
Выраженность тревоги (HAM-A)											-0,505
Выраженность астении (ВАШ-А)		-0,467						-0,343			-0,406
Выраженность астении (MFI-20)		-0,516		-0,500		-0,451					
Когнитивные способности (J.Jacobs)			-0,402		-0,435						
Сухость во рту									0,523		-0,324
Потливость		-0,493		-0,540		-0,556					
Тошнота									-0,611		
Лабильность вазомоторов			-0,328								
Пароксизмальные вегетативные расстройства											-0,489

**Таблица 4. Достоверные коэффициенты корреляции СО действия однократной тестовой дозы Афобазола (15 мг) и феназепам (1 мг) и характеристик состояния больных с тревожными расстройствами разной структуры (продолжение)**

Показатели состояния больных	Показатели СО										
	переносимость препарата		желание продолжить прием		суммарный показатель		активирующее действие		успокаивающее действие		
	А	Ф	А	Ф	А	Ф	А	Ф	А	Ф	
Тяжесть состояния (CGI)											-0,327
<b>ТИР</b>											
Тревога		0,691				0,601					-0,544
Повышенная раздражительность											-0,467
Повышенная истощаемость								-0,578			
Ситуационный характер настроения								-0,399			
Нарушение ночного сна											-0,358
Расстройства пробуждения											-0,395
Пониженный аппетит								0,418			
Сенестопатии								-0,587			
Алгии		-0,706		-0,733		-0,779		-0,712			
Фобические нарушения											-0,625
Навязчивости идеаторные				0,521							
Сверхценные образования		0,715				0,640		-0,491			-0,634
Тревожные расстройства											-0,509
Расстройства сна											-0,413
Невротические расстройства								-0,434			-0,556
Выраженность тревоги (HAM-A)								-0,438			-0,493
Ситуационная тревожность								-0,365	-0,552		
Выраженность астении (ВАШ-A)											-0,373
Выраженность астении (MFI-20)											0,585
Потливость				0,598					0,559		-0,394
Сухость во рту	-0,383										
Лабильность вазомоторов	-0,377										
Ортостатические нарушения											-0,384
Тошнота								0,349			
Гипертензия											-0,347
Гипотония				-0,389							

Примечание. R – достоверные коэффициенты корреляции при  $p \leq 0,05$ , терапевтическая динамика симптоматики оценивалась по формуле Мп-Мо, где Мп – выраженность симптоматики в последний день терапии, Мо – до начала терапии. А – Афобазол, Ф – феназепам.

эффективных при усложнении структуры расстройств за счет фобий, obsessions, сверхценных образований [27, 28]. В соответствии с этим, при применении Афобазола и феназепам наиболее полная позитивная динамика психопатологических нарушений отмечалась при структурно простых тревожных расстройствах у больных ГТР. При этом, нашли подтверждение ранее полученные данные о том, что при таких состояниях Афобазол имеет преимущества перед бензодиазепинами [26, 28, 31] за счет активирующего компонента, определяющего, в отличие от феназепам, наряду с редукцией тревоги терапевтическое влияние на пониженное настроение, проявления астении, сонливости, когнитивных дисфункций. Можно полагать, что при таких относительно простых расстройствах Афобазол по спектральным характеристикам является более адекватным, чем бензодиазепины, приводящие преимущественно к усилению астенических проявлений за счет седативного и миорелаксантного эффектов. Аналогичные различия в проявлении стимулирующего действия Афобазола и седативного феназепам выявлялись также при ТФР и ТИР. У этих больных фобические расстройства, obsessions, ипохондрия, сверхценности (обозначенные в шкале ШОВС как невротические) становились менее интенсивными за счет ослабления тревоги, но структурно принципиально не изменялись под влиянием действия препаратов. В то же

время по количественным характеристикам терапевтической динамики показателей тревоги, расстройств сна имела статистически недостоверная тенденция к большей выраженности эффекта феназепам по сравнению с Афобазолом при всех вариантах тревожных расстройств.

СО больными действия Афобазола и феназепам имела свои особенности при синдромально разных тревожных состояниях. СО однократной тестовой дозы Афобазола (15 мг) статистически не различалась у больных ГТР, ТФР и ТИР при высоких значениях показателей переносимости и адекватности препарата состоянию (желания продолжить его прием). Однако у больных ГТР к завершению 14-дневного курса терапии происходило повышение показателей СО, что вероятно объясняется хорошей эффективностью у них препарата, в отличие от практической неизменности СО при ТФР и ТИР. Важно отметить, что низкие значения СО показателей изменения мнения о препарате и его эффективности у больных ТФР и ТИР в завершающий день применения Афобазола соответствуют данным о терапевтической недостаточности препарата при усложнении клинической картины тревожных расстройств [25]. СО действия однократной дозы феназепам (1 мг) при ГТР превышала ее показатели при ТФР (тенденция) и статистически значимо при ТИР, что соответствует различиям в эффективности препарата при этих рас-

стройствах. Важно отметить, что СО действия феназепама (по основным показателям) при завершении курсовой терапии снижалась по сравнению с тестовой дозой, вероятно, отражая несостоятельность первоначальных ожиданий больных, как и снижение СО эффективности терапевтического применения препарата в ряду ГТР→ТФР→ТИР.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о различиях в терапевтическом действии Афобазола и феназепама и особенностях их СО больными при структурно разных тревожных расстройствах. Результаты корреляционного анализа также выявляют различия взаимосвязей определяемых показателей СО больными действия изученных препаратов с разными паттернами клинических проявлений при ГТР, ТФР и ТИР.

При этом отчетливо выявилась и установленная ранее закономерность в формировании для каждого из препаратов индивидуальной характеристики взаимосвязей показателей СО с объективными параметрами клинико-фармакологических особенностей их действия. Как следует из полученных данных, в формировании индивидуальной палитры субъективного компонента действия анксиолитиков вносят вклад и психопатологические различия тревожных нарушений.

Можно также полагать, что для бензодиазепиновых анксиолитиков (на примере феназепама) характерны различия СО больными действия их тестовых доз в зависимости от структуры тревожных расстройств по сравнению с Афобазолом, отражающие особенности их терапевтической эффективности при различных состояниях. Вероятно, это связано с наличием отчетливых интерцептивных эффектов и сигнальных свойств у бензодиазепинов, установленных в экспериментальных исследованиях у бензодиазепинов, и их отсутствием у Афобазола [13, 36, 37].

## Литература/References

1. Van Putten T, May PR, Marder SR, Wittmann LA. Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch. Gen Psychiatry* 1981 Feb; 38 (2): 187–90.
2. Awad AG. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1993; 19 (3): 609–18.
3. Hogan TP. Subjective response to neuroleptics and outcome in schizophrenia: a re-examination comparing two measures. *Psychol Med* 1992; 22 (2): 347–52.
4. Незнамов ГГ, Сюняков СА, Сюняков Т.С. и др. Зависимость субъективной оценки действия анксиолитиков – феназепама и Афобазола от индивидуально-типологических особенностей больных с тревожными расстройствами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2014; 16 (5): 24–9. / *Neznamov G.G., Syunyakov SA, Syunyakov TS. et al. The dependence of the subjective evaluation of the effects of anxiolytics – fenazepam and Afobazol from individually-typological features of patients with anxiety disorders. Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2014; 16 (5): 24–9. [in Russian]
5. Moncrief J. The subjective experience of taking antipsychotic medication: a content analysis of internet data. *Acta Psychiatr Scand* 2009 Aug; 120 (2): 102–11.
6. Ахапкин Р.В. Объективная и субъективная оценки нежелательных явлений при изучении сравнительной переносимости антидепрессантов. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2003; 5 (3): 103–6. / *Akhapkin RV. Ob"ektivnaya i sub"ektivnaya otsenki nezbelatel'nykh iavlenii pri izuchenii sravnitel'noi perenosimosti antidepressantov. Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2003; 5 (3): 103–6. [in Russian]
7. Бородин В.И. Переносимость лечения у больных с депрессивными расстройствами (комплексный анализ). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / *Borodin VI. Perenosimost' lecheniia u bol'nykh s depressivnymi rasstroistvami (kompleksnyi analiz). Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. [in Russian]*
8. Лашин И.П. Плацебо и терапия. СПб.: Лань, 2000. / *Lashin IP. Platsebo i terapiia. SPb.: Lan', 2000. [in Russian]*
9. Reich J. The effect of personality on placebo response in panic patients. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178 (11): 699–702.
10. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD et al. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J neuroscience* 2005 Nov; 25 (45): 10390–02.
11. Аведисова А.С., Чахава В.О., Ляпова Н.В. Плацебо-эффект в психиатрии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2004; 6 (2): 57–60. / *Avedisova AS, Chakhava VO, Liupova NV. Platsebo-effekt v psikiatrii. Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2004; 6 (2): 57–60. [in Russian]
12. Незнамов ГГ, Сюняков СА, Бочкарев В.К., Яковлева Н.С. Клиническая характеристика реакций больных с тревожными расстройствами на прием тестовой дозы плацебо. *От Materia medica к современному медицинскому технологиям (материалы конференции)*. СПб., 1998; с. 116. / *Neznamov G.G., Siuniakov SA, Bockkarev VK, Iakovleva NS. Klinicheskaia kharakteristika reaktsii bol'nykh s trevozhnymi rasstroistvami na priem testovoi dozy platsebo. Ot Materia medica k sovremennym meditsinskim tekhnologiiam (materialy konferentsii)*. SPb, 1998; s. 116. [in Russian]
13. Калинина Т.С. Интерцептивные эффекты психотропных препаратов. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2008. / *Kalinina TS. Interseptivnye efekty psikbotroponnykh preparatov. Avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. M., 2008. [in Russian]*
14. May PR, Van Putten T, Yale C et al. Predicting individual responses to drug treatment in schizophrenia: a test dose model. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1976; 162 (3): 177–83.
15. Priebe S. Early subjective reactions predicting the outcome of hospital treatment in depressive patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1987; 76 (2 Aug): 134–8.
16. Priebe S, Bröker M. Initial response to active drug and placebo predict outcome of antidepressant treatment. *Eur Psychiatry* 1997; 12 (1): 28–33.
17. Волкова АВ, Калинина Т.С., Воронина Т.А. Сравнительное исследование интерцептивных эффектов афобазола и диазепама. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2010; 73 (10): 2–6. / *Volkova AV, Kalinina TS, Voronina TA. Sravnitel'noe issledovanie interotseptivnykh effektorov afobazola i diazepamata. Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2010; 73 (10): 2–6. [in Russian]
18. Калинина Т.С., Воронина Т.А., Петрянина Е.В. Дифференцированные стимульные свойства феназепама и лоразепама: специфичность и роль ГАМК-рецепторов. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2008; 71 (1): 3–7. / *Kalinina TS, Voronina TA, Petrianiina EV. Differentsirovannye stimulynye svoistva fenazepamata i lorazepamata: spetsifichnost' i rol' GAMA-retseptorov. Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2008; 71 (1): 3–7. [in Russian]
19. Реутова МА, Сюняков СА, Сюняков Т.С., Незнамов ГГ. Анксиолитик Афобазол® – субъективная оценка действия препарата больными с тревожно-астеническими расстройствами. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2010; 73 (9): 6–12. / *Reutova MA, Siuniakov SA, Siuniakov TS, Neznamov G.G. Anksiolitik Afobazol® – sub"ektivnaya otsenka deistviia preparata bol'nyimi s trevozhno-astenicheskimi rasstroistvami. Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2010; 73 (9): 6–12. [in Russian]
20. Реутова МА. Характеристика субъективной оценки действия афобазола и ладастена больными с тревожно-астеническими расстройствами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. / *Reutova MA. Kharakteristika sub"ektivnoi otsenki deistviia afobazola i ladastena bol'nyimi s trevozhno-astenicheskimi rasstroistvami. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2011. [in Russian]*
21. Реутова МА, Сюняков СА, Сюняков Т.С. и др. Субъективная оценка действия однократных тестовых доз и объективные показатели эффективности ладастена и плацебо у больных невротической. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2011; 74 (11): 6–13. / *Reutova MA, Siuniakov SA, Siuniakov TS. i dr. Sub"ektivnaya otsenka deistviia odnokratnykh testovnykh doz i ob"ektivnye pokazateli effektivnosti ladastena i platsebo u bol'nykh neurasteniei. Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2011; 74 (11): 6–13. [in Russian]

22. Незнамов Г.Г., Бочкарев В.К., Реутова М.А., Сюняков С.А. Паттерны межзональных связей ЭЭГ и их соотношение с субъективной оценкой однократной дозы феназепам у больных с тревожными расстройствами. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 112 (3): 50–6. / Neznamov G.G., Bockharev V.K., Reutova M.A., Siuniakov S.A. Patterny mezhzonal'nykh svyazei EEG i ikh sootnoshenie s sub"ektivnoi otsenkoi odnokratnoi dozy fenazepamata u bol'nykh s trevozbnymi rasstroistvami. Zbourn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2012; 112 (3): 50–6. [in Russian]
23. Naber D. A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance, and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (3): 133–8.
24. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазол. Эксперим. и клин. фармакология. 2001; 64 (2): 15–9. / Neznamov G.G., Siuniakov S.A., Chumakov D.V. i dr. Rezul'taty klinicheskogo izucheniia selektivnogo anksiolitika afobazol. *Eksperim. i klin. farmakologiya*. 2001; 64 (2): 15–9. [in Russian]
25. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Незнамов Г.Г. Терапевтическая «ниша» Афобазола в психиатрической практике: обоснование. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (3): 39–48. / Syunyakov T.S., Syunyakov S.A., Neznamov G.G. Afobazole iberapeutic niche: the reasoning. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2015; 17 (3): 39–48. [in Russian]
26. Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования. *Терапевт. арх.* 2016; 88 (8): 73–86. / Siuniakov T.S., Neznamov G.G. Otsenka terapeuticheskoi effektivnosti i bezopasnosti selektivnogo anksiolitika afobazola pri generalizovannom trevozhnom rasstroistve i rasstroistvakh adaptatsii: rezul'taty mnogotsentrovogo randomizirovannogo sravnitel'nogo s diazepamom issledovaniia. *Terapeut. arkh.* 2016; 88 (8): 73–86. [in Russian]
27. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. М.: Наука, 2007. / Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G., Zherdev V.P. Fenazepam: 25 let v meditsinskoj praktike. М.: Nauka, 2007. [in Russian]
28. Смуглевич А.Б., Морозова М.А. Терапия психических болезней. Руководство по психиатрии. Под ред. А.С.Тиганова. Т. 1. М.: Медицина, 1999; с. 250–313. / Smulevich A.B., Morozova M.A. Terapiia psikhicheskikh boleznei. *Rukovodstvo po psikiatrii*. Pod red. A.S.Tiganova. T. 1. М.: Meditsina, 1999; s. 250–313. [in Russian]
29. Neznamov G.G., Bockharev V.K., Seredenin S.B. Individual variability in the effects of single dose tranquilisers in neurotic patients: clinical, encephalographic and prognostic aspects. In: *Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs*, 1994; p. 151–9.
30. Смуглевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера, 2005. / Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. Klinicheskie efekty benzodiazepinovykh trunkvilizatorov v psikiatrii i obsbchei meditsine. М.: Media Sfera, 2005. [in Russian]
31. Смуглевич А.Б., Андриющенко А.В., Романов Д.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств пограничного уровня (сравнительное исследование анксиолитического эффекта Афобазола и Оксазепам у больных с расстройствами адаптации и генерализованным тревожным расстройством). *Рус. мед. журн.* 2006; (9): 725–9. / Smulevich A.B., Andriushchenko A.V., Romanov D.V. Psikhofarmakoterapiia trevozhnykh rasstroistv pogranchnogo urovnia (sravnitel'noe issledovanie anksioliticheskogo efekta Afobazola i Oksazepamata u bol'nykh s rasstroistvami adaptatsii i generalizovannym trevozhnym rasstroistvom). *Rus. med. zborn.* 2006; (9): 725–9. [in Russian]
32. Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и др. Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами. М., 1984. / Aleksandrovskii Yu.A., Rudenko G.M., Neznamov G.G. i dr. Unifitsirovannaiia sistema otsenki kliniko-farmakologicheskogo deistviia psikhotropnykh preparatov u bol'nykh s pogranchnymi nervno-psikhicheskimi rasstroistvami. М., 1984. [in Russian]
33. Hamilton M. The assesment of anxiety states by rating. *Br Soc Med Psychol* 1959; 32: 50–5.
34. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JM. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39 (5): 315–25.
35. Miller MD, Ferris DG. Measurement of subjective phenomenon in primary care research: the visual analogue scale. *Fam Pract Res J* 1993; 13: 15–24.
36. Jacobs JW, Bernhard MR, Delgado F, Strain JJ. Screening for organic mental syndromes in the medically ill. *Annals of Internal Medicine* 1977; 86: 40–6.
37. National Institute of Mental Health: 12-CGI. *Clinical Global Impression*. W.Guyy (Ed). ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology. Rev Ed Rockville. Maryland, 1976; p. 217–22.

**Сведения об авторах**

**Незнамов Григорий Георгиевич** – д-р. мед. наук, проф., зав. лаб. клин. психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В.Закусова». E-mail: neznamovpharm@mail.ru

**Метлина Марианна Вячеславовна** – науч. сотр. лаб. клин. психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В.Закусова». E-mail: mariannamet@mail.ru

**Богданова Наталья Ивановна** – врач-психиатр ГБУЗ «ПКБ им. Ю.В.Каннабиха»

**Кузнецов Николай Анатольевич** – врач-психиатр ГБУЗ «ПКБ им. Ю.В.Каннабиха»

**Сюняков Сергей Александрович** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клин. психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В.Закусова»

# Метод определения пороговых критериев в клинических рейтинговых шкалах, разработанных на основе модели Раша

М.А.Ассанович✉

УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80

✉70malas@gmail.com

В статье описан метод определения пороговых оценочных критериев клинических рейтинговых шкал, разработанных на основе модели Раша. Методика определения пороговых оценок показана на примере модифицированной шкалы оценки депрессии Гамильтона. Разработанные на основе модели Раша пороговые критерии характеризуются высокой стабильностью и согласованностью с клиническими данными. Новые оценочные критерии модифицированной шкалы Гамильтона значительно превосходят по диагностической эффективности пороговые критерии оригинальной шкалы Гамильтона.

**Ключевые слова:** модель Раша, модифицированная шкала оценки депрессии Гамильтона, пороговые критерии.

**Для цитирования:** Ассанович М.А. Метод определения пороговых критериев в клинических рейтинговых шкалах, разработанных на основе модели Раша. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (3): 19–24.

## The method of defining cut-off criteria in clinical rating scales developed using Rasch model

M.A.Assanovich✉

Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, ul. Gorkogo, d. 80

✉70malas@gmail.com

The article describes the method of defining cut-off criteria of clinical rating scales developed using Rasch model. Method of determining cut-off criteria is shown in example of modified version of the Hamilton Depression Rating Scale. Cut-off criteria developed on the basis of Rasch model are characterized by high level of stability and consistency with clinical data. New cut-off criteria of modified version of the Hamilton scale are far superior to diagnostic efficiency of the cut-off criteria of the original Hamilton scale.

**Key words:** Rasch model, modified version of the Hamilton Depression Rating Scale, cut-off criteria.

**For citation:** Assanovich M.A. The method of defining cut-off criteria in clinical rating scales developed using Rasch model. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (3): 19–24.

### Введение

Психометрические рейтинговые шкалы широко применяются в психиатрии. Чаще всего они используются для оценки выраженности психопатологической симптоматики у пациентов в процессе фармакотерапии. Результаты исследования с помощью рейтинговых шкал также полезны для точной квалификации тяжести состояния пациента и определения прогноза в динамике проводимой терапии [1].

Учитывая выполняемые диагностические функции, каждая клиническая психометрическая шкала должна соответствовать требованиям объективного, надежного и точного измерения. Одним из актуальных аспектов практического применения рейтинговых шкал является наличие обоснованных и валидных критериев оценки выраженности измеряемого конструкта. Данные критерии представляют собой пороговые оценки шкалы, образующие границы различных диапазонов выраженности измеряемого конструкта. Суммарные оценки шкалы, принадлежащие одному и тому же метрическому диапазону, отражают один и тот же уровень выраженности конструкта и одинаково интерпретируются [2].

В настоящее время в клинической психометрике существует 2 способа определения критериев интерпретации. Первый способ основан на внешнем критерии. Второй способ включает методы, основанные на распределении и стандартной ошибке измерения [2].

Первый способ выделения критериев интерпретации требует наличия изначально заданного внешнего критерия. В качестве внешнего критерия выбирается легко клинически интерпретируемый и откалиброванный фактор. Формируются 2 выборки испытуемых по принципу «слу-

чай–контроль». Испытуемые 1-й группы характеризуются наличием данного фактора, у испытуемых 2-й группы он отсутствует. Затем проводится ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) и рассчитывается отсекающее значение, которое и является критерием интерпретации. Отсекающее значение определяется по индексу Юдена (Yuden), максимизирующему сумму значений чувствительности и специфичности. В качестве внешнего критерия могут использоваться оценки экспертов, другие методики, имеющие статус «золотого стандарта». Например, с помощью экспертных оценок клиницистов можно сформировать 3 группы пациентов: с легкой, умеренной и значительной выраженностью конструкта. Далее после проведения ROC-анализа для 2 смежных групп определяются оценки, дифференцирующие 3 степени выраженности конструкта. Эти оценки и будут являться критериями интерпретации результатов исследования [2].

Недостатками подхода, использующего внешний критерий, являются зависимость критерия от субъективных оценок, особенностей популяции, нестабильность, отсутствие связи критериев интерпретации с измерительными свойствами психодиагностической методики.

Второй способ определения критериев интерпретации основан на параметрах распределения (дисперсии оценок) [2].

В ряде работ эмпирически показано, что разница между оценками, составляющая 0,5 стандартного отклонения, соответствует минимальным статистически значимым различиям между этими оценками. В других работах приводятся данные, что о минимальных статистически значимых различиях свидетельствует разница между оценками, равная одному стандартному отклонению. Величина стан-

дартного отклонения от средней оценки представляет собой условную и недостаточно обоснованную меру определения критериев интерпретации. Использование стандартного отклонения требует нормального распределения конструкта в популяции, что является редким явлением в клинической психодиагностике. Величина стандартного отклонения зависит от особенностей популяции, поэтому определенные на ее основе критерии интерпретации отличаются нестабильностью и имеют невысокую точность [2].

В последние годы в клинической психометрике стали активно использоваться новые подходы к построению и оценке диагностической эффективности клинических рейтинговых шкал. Одним из наиболее перспективных подходов является метрический анализ на основе модели Раша [3]. Модель Раша позволяет создать психометрическую шкалу, соответствующую таким принципам научного измерения, как аддитивность и инвариантность. В отличие от других способов конструирования психодиагностических шкал метрическая шкала Раша характеризуется стабильностью, независимостью от особенностей популяции, имеет равноинтервальную калибровку. Методологический аппарат метрической системы Раша дает возможность оценить конструктивную валидность каждого диагностического пункта, рассчитать статистику надежности. В результате реализации модели создается равноинтервальная шкала, в которой каждой общей оценке соответствует своя мера выраженности измеряемого конструкта, представленная в логитах. Расстояния между оценками на шкале соответствуют принципам аддитивной структуры и отражают метрические отношения между различными уровнями выраженности конструкта. В метрической системе Раша конструируется шкала, которая наиболее правдоподобно подходит для измерения данного психологического конструкта. Распределение оценок в этой шкале не зависит от свойств популяции [4].

Применительно к теме настоящей работы метрическая шкала Раша имеет важную особенность, позволяющую с высокой точностью определить пороговые критерии оценки выраженности измеряемого конструкта. Эта особенность заключается в том, что для каждой оценки по шкале, выраженной в логитах, рассчитывается индивидуальная ошибка измерения [5].

Цель настоящего исследования состояла в методологическом обосновании и оценке клинической валидности критериев оценки выраженности психопатологического конструкта, разработанных на основе модели Раша.

### Методология исследования

В качестве психометрической шкалы была выбрана модифицированная нами на основе модели Раша шкала оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression – HDRS). Модифицированная шкала (HDRSm-10), разработанная на основе модели Раша и включающая 10 диагностических пунктов, характеризуется удовлетворительными психометрическими свойствами, значительно превосходящими таковые у оригинальной шкалы HDRS. Все пункты шкалы имеют адекватную конструктивную валидность и оценивают выраженность депрессии на всем континууме шкалы. Модифицированная шкала имеет одну мерную структуру и высокие показатели надежности и дискриминативности [6].

Первичные данные включали протоколы исследования с помощью HDRSm-10 пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенями депрессии, а также здоровых участников исследования.

Пациенты с легким депрессивным эпизодом проходили амбулаторное лечение. Пациенты с умеренным и тяжелым депрессивным эпизодом находились на стационарном

лечении. Все пациенты проходили обследование на базе Гродненского областного клинического центра «Психиатрия–наркология» и Гродненской городской клинической больницы №3. Психодиагностическое обследование проводилось в течение первых 5 дней после выставления клинического диагноза. Для сравнительного анализа были сформированы 3 выборки первичных данных. Выборка 1 состояла из данных исследования группы участников из 551 человека. Группа включала здоровых лиц и пациентов с клинически верифицированным диагнозом депрессии разной степени тяжести. Возраст участников исследования составил 23–54 года, из них 231 мужчина и 320 женщин. Выборка 2 состояла из данных исследования новой группы участников в числе 333 человек. Группа участников исследования включала здоровых лиц и пациентов с клинически верифицированным диагнозом депрессии разной степени тяжести. Возраст участников составил 24–53 года, из них 145 мужчин и 189 женщин.

**Методология определения пороговых критериев** выраженности депрессии в шкале HDRSm-10 состояла в следующем.

Поскольку клиническая психометрическая шкала направлена на измерение латентного психопатологического конструкта, измерение последнего всегда включает случайную ошибку. При многократных исследованиях одного и того же участника исследования значения полученных оценок будут отличаться друг от друга в диапазоне, который определяется случайной ошибкой измерения. Случайная ошибка в каждом очередном исследовании также принимает неодинаковые значения, образуя дисперсию ошибки  $\sigma^2_{error}$  [7].

Стандартное отклонение случайной ошибки получило название стандартной ошибки измерения (SEM):  $\sqrt{\sigma^2_{error}}$  (1), где  $\sigma^2_{error}$  – дисперсия случайной ошибки [7].

Разделение шкалы на значимые метрические уровни, границы которых образуют пороговые критерии, основывается на определении статистически значимых метрических различий между шкальными оценками. Если оценки метрически различаются, они относятся к различным метрическим уровням выраженности конструкта и являются научно обоснованными критериями их интерпретации. Если оценки статистически не различаются, то они соответствуют одному и тому же метрическому уровню выраженности конструкта, и, следовательно, их критерии интерпретации одинаковы. Статистические различия между оценками определяются с помощью стандартной ошибки разницы между ними ( $SEM_{diff}$ ) с заданным уровнем вероятности. Значение  $SEM_{diff}$  рассчитывается на основе значения SEM каждой из оценок, между которыми определяется разница.

Пусть нам необходимо определить стандартную ошибку разницы между любыми 2 шкальными оценками  $X_i$  и  $X_j$ . Каждая оценка представляет собой переменную, принимающую различные значения при многократных исследованиях в диапазоне, образуемом своей стандартной ошибкой измерения:  $SEM_{X_i}$  для оценки  $X_i$  и  $SEM_{X_j}$  для оценки  $X_j$ . Разность между этими оценками ( $X_j - X_i$ ) также представляет собой переменную, значение которой изменяется при многократных исследованиях в диапазоне стандартной ошибки разности между этими оценками ( $SEM_{X_j-X_i}$ ). Задача состоит в определении значения  $SEM_{X_j-X_i}$ . Поскольку SEM представляет собой стандартное отклонение случайной ошибки шкальной оценки, то  $SEM_{X_j-X_i}$  является стандартным отклонением случайной ошибки разности между шкальными оценками  $X_i$  и  $X_j$ :  $SEM_{X_j-X_i} = \sqrt{\sigma^2_{error(X_j-X_i)}}$  (2), где  $\sigma^2_{error(X_j-X_i)}$  – дисперсия случайной ошибки разности оценок  $X_i$  и  $X_j$ . Как известно, дисперсия разности 2 переменных равна сумме дисперсий этих 2 переменных. Следовательно, формула расчета дисперсии ошибки разности оценок

$X_i$  и  $X_j$  будет иметь вид:  $\sigma^2_{error(X_j-X_i)} = \sigma^2_{error(X_j)} + \sigma^2_{error(X_i)}$  (3). Отсюда значение  $SEM_{X_j-X_i}$  можно определить по формуле:  $SEM_{X_j-X_i} = \sqrt{\sigma^2_{error(X_j-X_i)}} = \sqrt{\sigma^2_{error(X_j)} + \sigma^2_{error(X_i)}} = \sqrt{SEM^2_{X_j} + SEM^2_{X_i}}$  (4). Таким образом, стандартная ошибка разности 2 оценок равна квадратному корню суммы квадратов стандартных ошибок измерения каждой из этих оценок. Следовательно, для расчета стандартной ошибки разности между оценками ( $SEM_{diff}$ ) достаточно знать значения стандартных ошибок измерения этих оценок ( $SEM$ ).

Итак, если разность между оценками с приемлемым уровнем статистической значимости превышает величину стандартной ошибки этой разницы, то с высокой долей вероятности можно утверждать о принадлежности данных оценок разным уровням выраженности измеряемого конструкта. Приемлемый уровень статистической значимости определяется допустимой вероятностью отвержения нулевой гипотезы. В данном случае нулевая гипотеза состоит в том, что статистически значимое превышение разности 2 оценок над величиной стандартной ошибки измерения этой разности не будет свидетельствовать о действительных различиях между оценками. В исследованиях, посвященных разработке критериев интерпретации, для определения уровня статистической значимости различий между оценками эмпирически принята вероятность, равная 95% [2]. Распределение случайной ошибки подчиняется нормальному закону. Это дает возможность использования значений стандартизованных Z-оценок в качестве критериев статистической значимости разности между оценками. Каждому значению плотности вероятности соответствует определенная Z-оценка. Для вероятности 95% значение Z-оценки равно 1,96 [2]. Таким образом, разность между 2 шкальными оценками  $X_i$  и  $X_j$  будет статистически значимой, если соблюдается следующее условие:

$X_j - X_i / \sqrt{SEM^2_{X_i} + SEM^2_{X_j}} > 1,96$ . (5). Преобразуем данное выражение в более удобную форму:  $X_j - X_i > 1,96 \sqrt{SEM^2_{X_i} + SEM^2_{X_j}}$  (6). Выражение (6) можно определить как метрическое условие, определяющее принадлежность 2 шкальных оценок к статистически разным метрическим уровням с 95% вероятностью. Практическое использование данного метрического условия на основе модели Раша проводится следующим образом. Как мы уже отмечали выше, в ходе психометрического анализа в метрической системе Раша строится равноинтервальная шкала, на которой каждая суммарная оценка имеет свою метку, выраженную в логитах. Для каждой метки рассчитывается индивидуальная ошибка измерения. Метрическое условие (6) используется для разделения шкалы логитов на метрические уровни. Логиты, образующие границы уровней, являются пороговыми критериями. Каждому критерию, выраженному в логитах, соответствует определенная суммарная оценка. Процесс разделения шкалы на уровни проводится, начиная с метки шкалы, эквивалентной нулевой суммарной оценке. Данная метка соответствует оценке  $X_i$  в метрическом условии. Далее условие последовательно проверяется для каждой последующей метки шкалы. При этом в правую часть неравенства подставляются значения соответствующих ошибок измерения. Как только значение левой части неравенства станет больше правой, первый метрический уровень определен. При этом суммарная оценка шкалы, эквивалентная метке шкалы, выступающей в качестве оценки  $X_j$ , будет определена как нижний пороговый критерий 2-го метрического уровня. Предшествующая ей оценка представляет верхний пороговый критерий 1-го уровня. Далее в метрическое условие в качестве оценки  $X_i$  подставляется метка шкалы, образовавшая нижний пороговый критерий 2-го метрического уровня, и процесс повторяется до самой последней метки, которая эквивалентна максимальной суммарной оценке по шкале.

МЕМАНТАЛЬ®

МЕМАНТИН

Еще  
поиграем!ДОСТУПНЫЕ СТРАТЕГИИ  
СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

Биофармацевтическая эквивалентность оригинальному препарату подтверждена в Чехии и Голландии (Quinta Analytica) в соответствии с требованиями FDA

Терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату подтверждена в 6-месячном сравнительном исследовании у пациентов с деменцией средней и тяжелой степени тяжести при болезни Альцгеймера

\* По данным 6-месячного сравнительного исследования с оригинальным препаратом. ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ. 2015. 10. Сравнение эффективности и безопасности мемантала и оригинального препарата мемантин при легкой и умеренной деменции при болезни Альцгеймера (О.Ю. ШИРИЕВ, Д.Л. ШАПОВАЛОВ, Т.М. ПОЛЮЗОВА, О.В. ГОНЧАРОВА, Н.А. КУЗНЕЦОВА, Е.В. ЧЕРЕНОВА, Е.Ю. ФЕДОРОВА). Рег. номер: ЛП000824. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

**Таблица 1. Пороговые критерии оригинальной шкалы HRSD**

Степень тяжести депрессии	Традиционные критерии, баллы	Критерии, рекомендованные APA, баллы
Депрессия отсутствует	0–6	0–7
Легкая	7–17	8–13
Умеренная	18–24	14–18
Тяжелая	25 и более	19 и более

**Таблица 2. Метрические уровни и пороговые критерии выраженности депрессии в шкале HDRSm-10**

Метрический уровень выраженности депрессии	Логиты	SEM	Суммарная оценка, баллы
1	<b>-5,42</b>	<b>1,55</b>	0
	-4,15	0,88	1
	-3,36	0,65	2
	-2,86	0,55	3
	<b>-2,48</b>	<b>0,50</b>	4
2	<b>-2,16</b>	<b>0,46</b>	5
	-1,87	0,44	6
	-1,61	0,43	7
	-1,35	0,42	8
	<b>-1,10</b>	<b>0,42</b>	9
3	-0,85	0,42	10
	-0,61	0,42	11
	-0,36	0,42	12
	-0,11	0,42	13
	<b>0,14</b>	<b>0,43</b>	14
4	<b>0,40</b>	<b>0,43</b>	15
	0,67	0,44	16
	0,96	0,45	17
	1,25	0,46	18
	<b>1,56</b>	<b>0,48</b>	19
5	<b>1,89</b>	<b>0,49</b>	20
	2,23	0,50	21
	2,58	0,50	22
	<b>2,95</b>	<b>0,51</b>	23
6	<b>3,33</b>	<b>0,53</b>	24
	3,73	0,55	25
	4,18	0,58	26
	<b>4,69</b>	<b>0,62</b>	27
7	<b>5,31</b>	<b>0,71</b>	28
	6,23	0,92	29
	7,58	1,58	30

Примечание. Жирным шрифтом и курсивом выделены пороговые критерии метрических уровней выраженности депрессии. Пороговые критерии определялись по условию [6].

**Клиническая верификация** пороговых метрических критериев проводилась путем статистического анализа таблиц сопряженности клинических и метрических критериев. При этом строки таблицы включали частоты клинических критериев выраженности конструкта по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), столбцы таблицы содержали частоты метрических критериев. В ячейках на пересечении строк и столбцов локализовались совпадающие частоты. Статистический анализ заключался в определении максимальной частоты каждого клинического критерия, которая совпадала с максимальной частотой определенного метрического

критерия. Метрический критерий, совпавший по максимальной частоте с определенным внешним клиническим критерием, приобретал свойство клинической интерпретируемости, соответствующий данному внешнему критерию. Если внешнему клиническому критерию по максимальным частотам соответствовали 2 и более метрических критерия, то они объединялись в один общий критерий, имеющий 2 метрических уровня. В качестве статистических критериев определения значимой максимальной частоты использовался точный метод Фишера (ТМФ) [8].

**Оценка диагностической эффективности** пороговых критериев осуществлялась путем оценки степени согласованности классификации испытуемых по степени тяжести депрессии, выполненной на основе метрических критериев, с классификацией, построенной на основе клинических критериев МКБ-10. Оценка степени соответствия классификаций проводилась с помощью статистических критериев  $\chi^2$ , процента рассогласованности классификаций, индекса каппа Коэна, индекса выраженности эффекта (effect-size) V Крамера [9]. Оценка эффективности критериев классификации проводилась на данных исследования выборки 1 и выборки 2. Оцениванию подвергались новые критерии интерпретации в сравнении с существующими критериями оригинальной 17-пунктовой шкалы HRSD. Для проведения сравнительного анализа использовались 2 набора оригинальных пороговых критериев. Первый набор состоял из традиционных устоявшихся пороговых оценок, второй набор включал пороговые оценки, рекомендуемые Американской психиатрической ассоциацией (American Psychiatric Association – APA) [10]. Пороговые критерии обоих наборов представлены в **табл. 1**.

**Результаты**

В **табл. 2** представлены все оценки шкалы HDRSm-10, разделенные на метрические уровни.

Как следует из данных **табл. 2**, в шкале HDRSm-10 на основе модели Раша выделяются 7 метрических уровней. Это означает, что данная шкала с 95% вероятностью дифференцирует 7 степеней выраженности депрессии. Метрические уровни на схеме расположены последовательно сверху вниз и отражают возрастающие степени выраженности депрессии.

Эффективное практическое применение модифицированной шкалы HDRSm-10 требует согласования метрических критериев выраженности депрессии с внешними клиническими критериями. Клиническая валидизация метрических критериев интерпретации проводилась с помощью статистического анализа таблиц сопряженности классификации участников исследования на основе внешнего клинического критерия (по МКБ-10) и с классификацией на основе метрических критериев шкалы HDRSm-10. В **табл. 3** представлены частоты метрических уровней, определенных в модифицированной шкале HDRSm-10, в сопряжении с частотами клинических уровней в группах участников.

Исходя из практической целесообразности, метрические и клинические уровни должны быть согласованы таким образом, чтобы каждый метрический уровень соответствовал только одному клиническому. Это обеспечивает понятность и удобство интерпретации метрических критериев с клинической точки зрения. Как следует из

**Таблица 3. Показатели сопряженности частот метрических и клинических уровней выраженности депрессии и результаты оценки максимальных частот с помощью ТМФ**

Клинические уровни тяжести депрессии	Метрические уровни HDRSm-10						
	1	2	3	4	5	6	7
Здоровые (депрессия отсутствует)	<b>86*</b>	11	0	0	0	0	0
Депрессивный эпизод легкой степени	35	<b>132*</b>	0	0	0	0	0
Депрессивный эпизод умеренной степени	0	28	<b>132*</b>	<b>16*</b>	0	0	0
Депрессивный эпизод тяжелой степени	0	0	0	7	<b>78*</b>	<b>45*</b>	<b>4*</b>

Примечание. Звездочкой (\*) и жирным шрифтом выделены частоты, имеющие в столбцах достоверно (<0,05) максимальное значение по результатам оценки с помощью ТМФ.

**Таблица 4. Показатели согласованности с клиническими данными пороговых критериев оригинальной шкалы HDRS-17 и модифицированной шкалы HDRSm-10**

Показатель согласованности с клиническими критериями	Традиционные критерии HDRS-17		Критерии, рекомендованные APA HDRS-17		Критерии модифицированной шкалы	
	выборка 1	выборка 2	выборка 1	выборка 2	выборка 1	выборка 2
$\chi^2$ (df=3)	262,06	143,36	108,11	32,04	6,96	2,95
Уровень значимости $\chi^2$ (p)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,07	0,40
Индекс V Крамера	0,40	0,38	0,26	0,18	0,06	0,05
Процент рассогласованности с клиническими критериями	42,9	43,3	38,4	29,7	13,6	13,3
Коэффициент Каппа	0,43	0,39	0,50	0,60	0,82	0,82

анализа данной таблицы, в каждом столбце обнаруживается частота, имеющая максимальное значение. Это означает, что каждый метрический уровень эквивалентен только одному клиническому уровню.

Анализ данных **табл. 3** позволяет выполнить согласование метрических и клинических уровней, представленных в **табл. 2**. Первый метрический уровень (от 0 до 4 баллов) соответствует уровню отсутствия депрессии. Второй метрический уровень (от 5 до 9 баллов) согласуется с легкой степенью депрессии. Третий (10–14 баллов) и четвертый (15–19 баллов) метрические уровни соответствуют средней степени тяжести депрессии, установленной по клиническому критерию. Последние 3 метрических уровня (20–23, 24–27, 28 и более баллов) эквивалентны клинически диагностируемой тяжелой степени депрессии.

Таким образом, метрические критерии шкалы HDRSm-10, определенные на основе модели Раша, эффективно согласуются с клиническими уровнями выраженности депрессии. При этом клинический уровень умеренно выраженной депрессии включает 2 метрические и статистически отличающихся друг от друга подуровня. Клинический уровень тяжелой депрессии включает 3 дифференцированных метрических подуровня. Наличие нескольких метрических уровней в рамках одного клинического позволяет точнее и валиднее оценивать изменение выраженности депрессии в динамике терапии.

Сравнительная оценка диагностической эффективности оригинальных и новых критериев интерпретации проводилась на основе определения степени согласованности критериев оригинальной и модифицированной шкал с клиническими критериями оценки тяжести депрессии в соответствии с МКБ-10. Для оценки степени согласованности использовались следующие статистические критерии:  $\chi^2$ , индекс V Крамера, показатель рассогласованности в процентах, индекс Каппа. Оценка диагностической эффективности проводилась дважды на разных выборках данных (выборка 1 и выборка 2). Значения показателей диагностической эффективности представлены в **табл. 4**. В процессе оценки эффективности критериев шкалы HDRSm-10 несколько метрических уровней, эквивалентных одному и тому же клиническому уровню (**см. табл. 3**), объединялись в данный клинический уровень. В частности, третий и четвертый метрические уровни были объединены в один уровень умеренной степени тяжести депрессии, четвертый, пя-

тый и шестой метрические уровни объединены в один уровень тяжелой степени депрессии. Первый и второй метрические уровни представляли соответственно уровень отсутствия депрессии и легкую степень депрессии.

Оценка показателей, приведенных в **табл. 4**, обнаруживает выраженные различия в диагностической эффективности пороговых критериев оригинальной шкалы HDRS и критериев модифицированной шкалы. Пороговые критерии оригинальной шкалы показали выраженную рассогласованность с клиническими критериями МКБ-10. Степень рассогласования традиционных критериев с клиническими данными в обеих выборках превышает 40%, критериев APA – от 30 до 38%. Отмечаются достоверные различия по критерию  $\chi^2$  в обеих выборках ( $p < 0,0001$ ). Эффект различий (effect-size) между классификациями по значениям индекса V Крамера составил высокую степень выраженности. Значения коэффициента Каппа для критериев оригинальной шкалы также соответствуют невысокой согласованности с клиническими критериями. Полученные данные свидетельствуют о низкой диагностической эффективности как традиционных, так и рекомендованных APA пороговых критериев оценки тяжести депрессии оригинальной шкалы HDRS.

Критерии модифицированной шкалы, напротив, показали высокую эффективность при сопоставлении с клиническими критериями. Степень рассогласования с клиническими данными составляет менее 14%. Значения индекса Каппа отражают достаточно высокий уровень согласованности. Значения критерия  $\chi^2$  обнаруживают отсутствие достоверных различий с классификацией по клиническим критериям в обеих выборках. Значения индекса выраженности эффекта V (effect-size) свидетельствуют о слабой рассогласованности в выборке 1 ( $V=0,06$ ) и об отсутствии таковой в выборке 2 ( $V=0,05$ ).

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Метрические пороговые критерии оценки психопатологического конструкта, разработанные на основе модели Раша, обладают высокой степенью стабильности и воспроизводимости, эффективно согласуются с клиническими данными.
2. Разработанная нами на основе модели Раша модифицированная шкала оценки депрессии HDRSm позволяет оценить 7 метрических уровней выраженности депрес-

сии, хорошо согласуется с клиническими данными и значительно превосходит по своим диагностическим свойствам оригинальную шкалу HRSD.

### Литература/References

1. McDowell I *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. New York: Oxford University Press, 2006.
2. De Vet HCW, Terwee CB, Mokkink LB, Knol DK. *Measurement in Medicine*. Cambridge University Press, 2011.
3. DeMars C *Item response theory*. Oxford University Press, 2010.
4. Bond TG, Fox CM. *Applying the Rasch Model: Fundamental Measurement in the Human Sciences*. LEA, 2007.
5. Wright BD, Stone MH. *Measurement essentials*. Wilmington, Delaware: Wide Range, Inc., 1999.
6. Assanovich MA. Optimization of the Hamilton Depression Rating Scale using Rasch model. *Med Psibol Ross* 2015; 2. <http://mprj.ru>
7. Crocker L, Algina J. *Introduction to Classical and Modern Test Theory*. Cengage Learning, 2008.
8. Mehta CR, Patel NR, Tsiatis AA. Exact Significance Testing to Establish Treatment Equivalence with Ordered Categorical Data. *Biometrics* 1984; 40 (3): 819.
9. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol: General* 2012; 141 (1): 2–18.
10. Rush AJ, First MB, Blacker D. *Handbook of psychiatric measures*. Am Psychiatric Pub, 2008.

### Сведения об авторе

**Ассанович Марат Алиевич** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. медицинской психологии и психотерапии ГрГМУ.

E-mail: 70malas@gmail.com

— \* —

## Подростковые депрессии: взгляд на проблему (по данным зарубежных публикаций)

Н.А.Мазаева✉

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34.

✉nmazaeva@yandex.ru

Депрессия – одна из наиболее частых форм психической патологии у подростков с неясной этиологией и серьезными клинико-социальными последствиями.

*Цель:* анализ публикаций последних лет в поисках новых подходов к пониманию депрессивных расстройств у подростков.

*Материалы:* зарубежные публикации.

*Результаты.* Почти все авторы обращают внимание на высокую распространенность депрессивных расстройств у молодежи с двукратным преобладанием лиц женского пола. Широко обсуждаются эпидемиологические аспекты с акцентом на половозависимые различия. Приводятся факторы риска возникновения депрессий у подростков, к числу которых относят генетическую предрасположенность, негативные события в раннем детстве, отсутствие доверительных отношений с родителями, опережающий пубертат (особенно у девочек), отторжение сверстниками или недостаточную популярность в их среде, низкий уровень социализации и социальный стресс, а также некоторые свойства подростковой психики (чрезмерную эмоциональность, неэффективные стратегии аффективной регуляции, сензитивный неуверенный в себе склад личности с заниженной самооценкой). Согласно данным зарубежных исследователей, психофармакотерапия показана лишь при выраженных депрессиях с предпочтительным использованием антидепрессантов II поколения. Также широко обсуждаются психотерапевтические вмешательства и разнообразные программы по превенции депрессий.

*Выводы.* Многие дискуссионные аспекты тем не менее далеки от разрешения и требуют дальнейших исследований, включая рассмотрение депрессий с началом в детском, подростковом и взрослом возрастах в рамках единого заболевания.

**Ключевые слова:** подростки, депрессивные расстройства, факторы риска, превентивные вмешательства.

**Для цитирования:** Мазаева Н.А. Подростковые депрессии: взгляд на проблему (по данным зарубежных публикаций). Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (3): 25–34.

### Adolescent depressions: a view on the problem (by the foreign publications)

N.A.Mazaeva✉

Mental Health Research Center. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34

✉nmazaeva@yandex.ru

Depression is one of the most common mental health disorders with an unknown etiology and serious clinical and social results.

*Purpose.* To analyse recent publications in searching of any novelty in understanding of depressive disorders in youth.

*Materials.* Recent publications on the problem.

*Results.* The most of investigators draw attention to a high prevalence of depressive disorders in youth with double predominance of female adolescents. Epidemiological aspects with stress on sex-related differences are widely discussed. The vulnerability and risk factors for depression, such as genetic predisposition, adversity in childhood, unfavorable child-parent attachment, peer victimization, early pubertal timing (especially for girls), low levels social connectidness, sociocultural pressure and some peculiarities of the adolescent mentality (higher emotionality, ineffective emotion regulation strategies, hypersensitivity, low self-evaluation, lack of population among peers) were elucidated. Many authors consider that medicaments should be prescribed only to child and adolescents suffering from moderate to severe depression with the preference of the second-generation antidepressants. Psychological and different depressive prevention programs are also analysed.

*Conclusions.* The most debating aspects of the adolescent depression problem demand further investigations, including the classification of child-, adolescent- and adult-onset depressions as one and same disorder.

**Key words:** adolescents, depressive disorders, risk factors, preventive interventions.

**For citation:** Mazaeva N.A. Adolescent depressions: a view on the problem (by the foreign publications). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (3): 25–34.

Анализируя литературу по депрессиям, можно проследить расширение и видоизменение этого понятия на протяжении десятилетий. В Психиатрическом глоссарии (5-е издание) Американской психиатрической ассоциации за 1980 г. под депрессивным настроением подразумевалось чувство печали, безнадежности и упадка духа. В 2000 г. Американская ассоциация [1] предлагает уже более развернутое описание, определяющее депрессию как расстройство, характеризующееся сниженным настроением, раздражительностью, низкой вовлеченностью в приносящую удовольствие активность, изменениями аппетита и массы тела, нарушениями сна, беспокойством или замедлением когнитивных процессов и поступков, чрезмерной утомляемостью, падением самооценки, чувством собственной никчемности, слабостью сосредоточения, суицидальными мыслями или повторяющимися размышлениями о смерти. В DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV) рубрика депрессив-

ных расстройств включает большую депрессию, дистимическое расстройство, циклотимию, биполярное расстройство (БР) и депрессивные нарушения настроения, сопряженные с соматической патологией. В западной психиатрии традиционно разграничивают депрессивные расстройства, согласующиеся с критериями DSM-IV, и депрессивные симптомы, по своей выраженности еще им не соответствующие.

В детско-подростковом возрасте депрессии, отвечающие классическим параметрам развернутого аффективного расстройства, относительно редки, уступая место атипичным вариантам. Депрессивная оценка состояния подростков осложняется присущими им затруднениями в распознавании и понимании значения некоторых симптомов, недостаточностью эмоционального и психологического опыта. Сложные когнитивные нарушения, такие как чувство вины или дефицит способности к принятию решения, легкодоступные взрослым и старшим подросткам

для изложения, трудно идентифицируются дошкольниками и медленно взрослеющими детьми, что затрудняет использование некоторых диагностических критериев на определенных стадиях развития [2]. Хотя первые описания депрессивных расстройств у детей и подростков относятся к XVII в. [3], возможность их возникновения в столь раннем возрасте оставалась предметом дискуссии вплоть до последних десятилетий. В настоящее время расстройств настроения у детей и подростков считаются одними из наиболее частых психических нарушений.

### Эпидемиология

Так же, как и во взрослых контингентах, на протяжении десятилетий прослеживается рост частоты депрессий у детей и подростков. В 1983 г. J.Kashani и соавт. определили распространенность большой депрессии в американской преадоlesцентной популяции в 1,8% [4]. По данным M. Rutter и соавт. (1976 г.), 9–10-летние дети при повторном осмотре спустя 4 года с переходом в период adolescence демонстрировали почти 3-кратное повышение этого показателя [4]. При этом более 40% во время интервью жаловались на чувство угнетенности и страдания. У 14–16-летних распространенность достигала 4,7% для большой депрессии и 3,3% – для дистимического расстройства, в группе 18–24-летних эти показатели составляли 2,2–3,5% и 2,1–3,8% соответственно.

В 1987 г. J.Kashani и соавт. [4] опубликовали результаты обследования 150 подростков 14–16 лет, представлявших 7% обучающихся в государственных школах округа Колумбия. Из них у 7 (4,7%) были выявлены большая депрессия и сосуществующее с ней дистимическое расстройство. Еще 5 обнаруживали дистимическое расстройство, таким образом состояние 8% обследованных отвечало тому или другому типу депрессивного расстройства по DSM-III. В дополнение к ним 11 мальчиков и 22 девочки сообщили о легких депрессивных симптомах, которые не приводили к дисфункции и не требовали лечения. Еще 28 отметили у себя дисфорическое настроение длительностью от 2 нед до 1 года. Все подростки с депрессией обнаруживали и другие психические расстройства: тревожное, оппозиционное, расстройства поведения, злоупотребление алкоголем и наркотиками. Полученные J.Kashani и соавт. показатели соотносились с таковыми и в других публикациях того времени [5].

15 лет спустя в Руководстве по проявлениям депрессии у детей и подростков В.Waslick, R.Kandel, A.Kakouras [2] приводят уже следующие данные: на протяжении жизни хотя бы один эпизод большой депрессии отмечают 20–25% подростков старшего возраста, а дистимическое расстройство еще 3%, incidence rate за 1 год составляет по большой депрессии для 11–16-летних около 3%. По данным P.Lewinsohn и соавт. (1993 г.), этот показатель у старших подростков достигал для большой депрессии 8%, а дистимического расстройства – 0,08%, причем большая депрессия в 2 раза чаще отмечалась у лиц женского пола [6].

Обследовав 1845 школьников из 24 школ Тринидада и Тобаго, Н.Маһагајһ и соавт. (2006 г.) у 14% выявили депрессивные проявления, пик которых приходился на 16-летний возраст с показателем распространенности 15,9% [7]. J.Brodbeck и соавт. в 2011 г. привели данные ROOTS-исследования (British longitudinal cohort study) о 1238 подростках, у которых в 14-летнем возрасте в 8% случаев было выявлено аффективное, а в 6% – тревожное расстройство [8].

J.Gledhill и M.Garralda (2012 г.) обнаружили у 25% из 274 опрошенных посетителей первичного звена помощи в возрасте 13–18 лет субсиндромальные депрессии [9]. Упомянутые подростки занимали промежуточное место между здоровыми без депрессивных симптомов и теми, у кого имелось депрессивное расстройство. Спустя 6 мес

у 57% были выявлены персистирующие депрессивные симптомы, а у 12% развилось клинически выраженное депрессивное расстройство. Негативные жизненные события в катанестическом периоде и наличие депрессий в семье являлись стойкими предикторами такой динамики.

E.Noval-Aldaco и соавт. в 2014 г. приводят показатели распространенности большой депрессии – 0,4–2,5% у детей и 7–9% у подростков [3]. На заметное учащение большого депрессивного расстройства у подростков и молодых взрослых указывает также P.Jones (2013 г.) [20]. По его данным, 25% расстройств настроения на протяжении жизни приходится на возраст до 18, а 50% – до 30 лет.

В Швеции В.Treutiger и L.Lindberg (2012 г.) также фиксировали быстрый рост заболеваемости депрессией у подростков, при этом почти у 50% – субклинического уровня и преимущественно у девочек, что не случайно, так как они во всех возрастах считаются менее счастливыми в жизни, чем мальчики [10]. Авторы рассматривают субклинические депрессии в качестве одного из наиболее сильных предикторов будущих эпизодов депрессии и других расстройств, соотнося наличие депрессивных симптомов в юности с повышенным долгосрочным риском злоупотребления субстанциями, служебными проблемами и трудностями в семье.

Депрессия и сопряженное с ней суицидальное поведение представляют серьезную проблему для общества, ассоциирующуюся с высоким уровнем morbidity и смертности. R.O'Mara и соавт. (США) в 2013 г. пишут о 15–25% подростков, испытывавших депрессию. Показатель смертей вследствие суицидов достигал среди подросткового населения 6 на 100 тыс. 14% подростков сообщили о серьезном обдумывании суицида, 11% строили суицидальные планы, а 6% совершили суицидальную попытку в предыдущем году. И депрессия, и суицидальное поведение имели тенденцию к хронификации и зачастую простирались на взрослый возраст [11].

Будучи 1 из 4 наиболее значимых болезней у детей и подростков, депрессия представляет собой тяжелое бремя для самих больных, их друзей, семьи и учителей [12]. Депрессивные дебюты преобладают в период adolescence. 24% подростков по крайней мере 1 клинически выраженный депрессивный эпизод переносят в возрасте до 18 лет (McDowell и соавт., 2009 [12]). К 16 годам то и иное депрессивное расстройство отмечалось у 9,5%, 11,7% девочек и 7,3% мальчиков. Распространенность депрессии на протяжении жизни в популяции составляет около 20% к 18 годам и 17,4% – к 19 годам и старше. 90% подростковых депрессий разрешаются в течение 1,5–2 лет, но в 70% случаев отмечаются рецидивы на протяжении ближайших 5 лет [12].

Кратко остановимся на БР, которое хотя и считается самостоятельным заболеванием, но часто на начальных этапах, особенно у детей и подростков, протекает с картиной униполярной депрессии. Предполагается, что БР подвержены 1,6% популяции. Все большее признание находит концепция спектра между униполярной депрессией и БР. Помимо не очень качественного выздоровления между эпизодами, БР характеризуется высоким суицидальным риском на протяжении жизни (в 2 раза превышающим суицидальный риск при униполярной депрессии). По некоторым данным, от 15 до 20% лиц, страдающих БР, заканчивают жизнь самоубийством. В исследовании R.Hirschfeld и соавт. (2003 г.) 59% респондентов с БР сообщили о появлении первых симптомов в детстве и подростковости. Согласно более ранним сведениям, около 98% людей с БР обнаруживают его начальные проявления в возрасте до 25 лет.

По мнению J.Angst [14], при использовании широкого подхода 1/4–1/2 лиц, диагностированных как страдающие униполярной депрессией, фактически могут отвечать

критериям БР. Следствием ошибочной диагностики является назначение антидепрессантов, повышающих риск перехода состояния в маниакальное и гипоманиакальное. Основываясь на длительных проспективных исследованиях, V.Geller, M.P.Delbello (2006 г.) пишут об особо высоком риске развития БР у пациентов с очень ранним дебютом депрессии и со ссылкой на предшествующие работы указывают на переход в ювенильной популяции униполярной депрессии к БР в 48–61% случаев [15]. Распространенность субсиндромального БР на протяжении жизни до 18 лет включительно составляет 4,5%. БР с началом в детском возрасте обнаруживают высокую коморбидность с синдромом дефицита внимания/гиперактивности, расстройствами поведения, обсессивно-компульсивными расстройствами и несколько реже – с синдромом Туретта и pervasive нарушениями развития [15].

### Гендерные аспекты

Общепризнана большая подверженность депрессивным расстройствам лиц женского пола. D.Kandel и M.Davies еще в 1982 г. отметили преобладание девочек как в депрессивной группе, так и в группе с субсиндромальными депрессивными симптомами [16]. При этом у них наиболее типичным сопутствующим расстройством оказалась тревога. У мальчиков же в DSM-III в качестве сопутствующих депрессии расстройств перечислены брюзжание, негативизм, асоциальное поведение, злоупотребление алкоголем и субстанциями, не характерные для девочек.

Используя самоопросник у подростков 13–19 лет и их родителей, D.Kandel и M.Davies выявили у девушек значимо больше депрессивных симптомов, чем у их сверстников мужского пола. Авторы также обнаружили, что подростки сообщают о большем числе симптомов, чем их родители, а среди родителей матери больше подвержены депрессивным симптомам, чем отцы.

M.Vugne и соавт. (2015 г.) [17] поддерживают заключение других исследователей [18, 19] о значимом росте заболеваемости депрессиями в раннем и среднем периодах adolescence, особенно у девочек. Если в препубертате частота депрессий сопоставима у мальчиков и девочек, то в пубертате происходит драматический сдвиг в пользу девочек. Некоторые связывают такой сдвиг с более быстрым нарастанием эстрадиола у девочек-подростков. Кроме того, подъем половых гормонов в этом возрасте взаимодействует с изменениями в социальных ролях и приобретением большего нежелательного опыта. Диатез-стресс модель гендерных различий депрессии предполагает, что девочки перед наступлением пубертата подвержены большему числу факторов риска, которые, вступая во взаимодействие со стрессорами пубертатного периода, приводят к депрессии [19]. Высказываются предположения и о других социальных и биологических механизмах гендерных различий. Мужчины и женщины испытывают разные социальные роли, такие как принуждение к труду (trade force) или пониженная заработная плата, и как результат этих различий женщины подвержены большим негативным воздействиям, чреватых формированием пониженной самооценки, что может вести к более частому развитию депрессивных симптомов или хронического стресса.

Более чем двукратное преобладание среди подростков с большой депрессией девушек наблюдали N.Maharajh и соавт. [7]. E.Noval-Aldaco и соавт. [3] пишут об одинаковой распространенности депрессивных расстройств в детстве у мальчиков и девочек с существенным сдвигом к периоду adolescence соотношения в пользу девочек – 2:1. На двукратное преобладание среди подростков с депрессивными расстройствами лиц женского пола указывают также C.Roberts [12], M.Owens и соавт. [20].

Гендерные различия выявляются и во влиянии на психическое здоровье подростков экспозиции депрессий у их родителей, качества их социальных контактов. Так, исследование этих параметров у родителей детей, страдающих депрессиями, выявило, что у потомков женского пола усиленная социальная поддержка, оказываемая родителям, может положительно сказываться на психическом здоровье девочек. Применительно к мальчикам какой-либо значимой ассоциации между удовлетворенностью родителей социальными взаимоотношениями и депрессией у их потомков не было установлено [21].

### Клинические особенности и исходы

J.Vrook и соавт. (1983 г.) считают, что депрессивное настроение может быть и нормальным состоянием эмоций [22]. Потенциально оно способно пронизывать разные сферы личностного функционирования, играть адаптивную роль и соотноситься с познавательной активностью подростка (G.Klerman, 1978 [22]). Депрессивное настроение у нормальных подростков мало изучено, хотя, по данным M.Rutter и соавт. (1976 г.) [22], 2/5 подростков в возрасте 14–15 лет сообщают о наличии у них ощущения несчастья или депрессии. D.Offer (1975 г.) [22] отметил, что нормальные мальчики при отсутствии манифестных серьезных аффективных расстройств могли быть дифференцированы друг от друга на основании минимальных депрессивных симптомов. Авторы выявили ассоциированность депрессивного эмоционального настроения, включавшего постоянное чувство печали и одиночества, с плохим импульсивным контролем, неадекватными социальными взаимоотношениями, низкой «приспособляемостью», психической патологией и снижением стремления к образованию. Считается также, что индивидумов, предрасположенных к клинически выраженной депрессивной болезни, отличают сильное супер-эго, неудовлетворенные интерперсональные взаимоотношения, плохая эго-интеграция, заниженная самооценка, торможение мышления и склонность к обсессивным размышлениям. Сильное чувство вины, интернализация гнева, разного рода объективные потери, страх перед гневом других – вносят при разных обстоятельствах вклад в депрессивную болезнь.

Согласно T.Huberty (2012 г.), на этапе adolescence подростков (13–19 лет) часто описывают как унылых, урюмых, пребывающих в плохом настроении, раздражительных, эпизодически испытывающих чувство несчастья (unhappiness), но обычно без столь выраженного нарушения функционирования, чтобы требовалось вмешательство [23]. По мнению автора, за исключением подростковых лет нет других периодов и обстоятельств, когда бы проблемы с настроением были столь явными почти у всех детей. Тем не менее, несмотря на дурное расположение духа, часто случающееся у подростков, громадное большинство из них обнаруживают хорошее социальное, личностное и психологическое развитие.

В силу недостаточной аффективной регуляции депрессивные молодые люди менее способны своевременно ограничивать (прерывать) негативный аффект, чем их здоровые сверстники. В свою очередь, возможность регулировать аффект соотносится со зрелостью соответствующих мозговых структур. Депрессивные подростки не могут в достаточной степени развить эффективные умения для разрешения социальных проблем, что приводит к их отличию от окружающих и отвержению референтной средой как менее компетентных во многих областях в сравнении со сверстниками [2].

Существует точка зрения [2, 24, 25] о более высокой коморбидности с другими психическими болезнями рано начавшихся депрессий по сравнению с депрессиями, дебютирующими во взрослом возрасте. Депрессивные под-

ростки нередко обращаются к врачу с физическими симптомами, головной болью, хронической усталостью, гастроинтестинальными расстройствами, мышечно-скелетными болями и другими болевыми симптомами. Депрессия может быть коморбидным состоянием при осложненных общемедицинских болезнях, наблюдаться у детей с сахарным диабетом и ассоциироваться с некоторыми видами терапии, в частности фенобарбиталами при эпилепсии [2]. М.Вутне и соавт. [17] указывают на частую коморбидность подростковых депрессий с избыточной массой тела и ожирением.

В исследовании J.Kashani и соавт. [4] все подростки, состояние которых отвечало критериям большой депрессии или дистимического расстройства, имели также и другие психиатрические диагнозы, наиболее распространенным из которых оказалась тревога. В аспекте разграничения депрессивных и тревожных симптомов, часто сосуществующих на протяжении жизни, J.Brodbeck и соавт. [8] отмечают, что если негативная аффективность является общим компонентом депрессии и тревоги, то низкая позитивная аффективность более специфична для депрессии и слабо выражена при тревоге.

C.Roberts [12] пишет о подверженности молодых людей с депрессией сопутствующим расстройствам, таким как тревожное, поведенческие и личностное, злоупотреблению субстанциями, а также межперсональным конфликтам, неполноценным социальным связям и проблемам с образованием и занятостью. Депрессивная молодежь склонна к негативному настроению, повышенному риску безуспешности, наркотическим эксцессам и суициду. Начало депрессии в подростковом возрасте ассоциируется с большей, чем у взрослых, вероятностью формирования алкогольной зависимости, социальной фобии и агорофобии (Fernando и соавт., 2011 [12]).

Значимые нарушения сексуальной функции у депрессивных подростков старшего возраста, особенно мужского пола, отмечают E. Deumic и соавт. (2016 г.), которые считают заслуживающим внимания изучение их потенциально негативного воздействия на сексуальное функционирование в последующей жизни [26].

В ходе исследования влияния психотических симптомов на когнитивные функции детей и подростков с депрессивными расстройствами J.McCarthy и соавт. (2016 г.) выявили у них более низкие показатели IQ и более выраженный дефицит когнитивных функций, чем у больших депрессией без психотических симптомов [27].

J.Lewis и соавт. (2016 г.) приводят данные, оспаривающие коморбидность, подразумевающую взаимосвязь депрессивных и психотических переживаний. Психотические переживания отражают тяжесть психической болезни и ассоциируются с суицидальными мыслями и нелетальными самоповреждениями [28]. Эти находки предполагают, что психотические переживания и депрессивные симптомы имеют общую подлежащую болезненную основу. При этом психотические расстройства отражают повышенную остроту состояния и имеют слабую предикативную значимость в отношении шизофрении [28].

Прогноз пациентов с подростковой депрессией неоднозначен. В.Waslick и соавт. [2] полагают, что долгосрочный исход депрессии зависит от периода (препубертатного или пубертатного), в котором она манифестирует. Препубертатное начало у индивидуумов с депрессией в семейном анамнезе соотносится с большим риском рекуррентных депрессивных эпизодов и специфических нарушений настроения, а также предсказывает выраженные психические расстройства во взрослом возрасте, но необязательно типичные для аффективного спектра. При лонгитудинальном анализе чаще, чем у взрослых, можно обнаружить проблемы с асоциальным поведением и злоупотреблени-

ем субстанциями. По наблюдению авторов, продолжительность конкретного эпизода колеблется в широких пределах, но лишь у малого числа подростков превышает 5 лет. При этом депрессия у молодых сопряжена с относительно высоким риском развития гипоманий и маний в будущем. Депрессивная болезнь, диагностированная у детей и подростков, соотносится не только с серьезной психиатрической болезненностью, но и многими социальными проблемами в сфере образования, взаимоотношений со сверстниками. Это и формирование негативного представления о себе, начало наркоманий, большие семейные конфликты, суицидальные попытки, психиатрические госпитализации. Депрессии в сочетании с другими психическими расстройствами у подростков предрасполагают к суициду в большей степени, чем у взрослых. Показатели частоты суицидов у подростков, находившихся в стационаре по поводу депрессии, достигают 8%. Об аналогичных исходах сообщают B.Treutiger и L.Lindberg [10]: наличие депрессивных симптомов в юности предсказывает не только депрессию, но также и долгосрочный риск злоупотребления субстанциями, сложности с трудовой занятостью, брачные проблемы.

A.Nishida и соавт. (2016 г.) исследовали предикативное значение дистресса и психической патологии периода adolescence (1561 мужчина и женщина из Британской когорты 1946 г. р.) для последующего вплоть до пожилого возраста психического благополучия [29]. Авторы установили, что подростковая самоорганизация и поведенческие расстройства периода adolescence не являются предикативными, тогда как эмоциональные проблемы у подростков могут инверсивно взаимодействовать с благополучием в будущем и с низким уровнем удовлетворенности жизнью вследствие симптомов депрессии/тревоги в раннем пожилом возрасте. По их мнению, превенция и лечение adolescentных эмоциональных проблем могут иметь долгосрочный эффект, продолжающийся до старости.

### Предрасполагающие факторы и предикторы

Этиология детско-подростковых депрессий не ясна. По мнению В.Waslick и соавт. [2], депрессивные синдромы у подростков могут быть фенотипическим выражением финального общего пути для нескольких патологических процессов. Биосоциальная модель включает биологические, психологические и социально-средовые составляющие. Отмечен повышенный риск при наличии депрессий в семье, особенно у отцов и монозиготных близнецов. Авторы не исключают, что в случаях педиатрической депрессии речь идет о наличии генетического диатеза.

Модели взаимодействия страдающих депрессиями родителей и подростков в аспекте подверженности последних аффективной патологии привлекают внимание исследователей не одно десятилетие. J.Brook и соавт. [22] обследовали 246 студентов колледжа мужского пола (средний возраст 20 лет) и их отцов. В основном это были белые, относившиеся к среднему классу. Личностные свойства отца, относительный недостаток эго-интеграции, бедность объективных взаимоотношений и интерперсональных связей, депрессивное настроение ассоциировались с депрессивным настроением у сына. Более того, отцы подростков с частыми депрессивными колебаниями настроения обнаруживали склонность к маскулинности по типу «мачо», большому бунтарству и меньшей ответственности. Что касается техник социализации, отцы подростков добивались контроля над ними через чувство вины и силой насаждаемую дисциплину, не поощряя независимое поведение сыновей. Нечувствительность отцов к эмоциональным нуждам их сыновей в сочетании с плохой приспособляемостью подростков или негативистичным и враждебным поведением способствовали усилению у них

депрессивного настроения. Авторы полагают, что предрасположенность к более частым спадам настроения развивается у ряда подростков вследствие взаимодействия личностных характеристик отца, его практик социализации и личности подростка.

L.Allchin и соавт. [21] (Франция) исследовали зависимость между социальными взаимосвязями родителей и развившейся в молодом возрасте (22–35 лет) депрессией у их потомков, подвергнув анализу социальные сети родителей, количество родительских контактов и взаимность социальной поддержки. Родители дочерей считали, что оказывали больше поддержки окружающим, чем получали от них, и были неудовлетворены своими социальными взаимосвязями. В отношении потомков мужского пола такой зависимости не отмечалось. Направившись вывод о том, что родительские связи в период среднего детства имеют долгосрочные ассоциации с развитием депрессии у их потомков, на психическом здоровье которых положительно сказывается улучшение социальной поддержки их родителям.

По данным M.Laukkanen и соавт. (2016 г.) у 508 пациентов (13–17 лет), находившихся в психиатрическом стационаре, депрессии значимо чаще коррелировали с принадлежностью к женскому полу, проживанием в семье с одним родителем (58%) и значимо реже – с коморбидными психотическими и поведенческими расстройствами [30]. Ранний скрининг, позволяющий осуществить психиатрическое вмешательство в «семьях риска», важен для повышения семейного благополучия и улучшения копинг-стратегий.

Взаимозависимость между депрессией у родителей и их потомков хорошо известна [31–33]. Однако доказательств значимости гендерных, социоэкономических условий и родительских симптомов в трансмиссии депрессии внутри поколений остаются недостаточными. P.Ramchandani и соавт. (2008 г.) исследовали влияние депрессии отцов на психологическое функционирование их детей. Случаи, когда родители находились в депрессии в пре- и постнатальном периодах их детей, характеризовались наибольшим риском возникновения в последующем в 3- и 7-летнем возрасте психической патологии (в частности, поведенческих и эмоциональных расстройств) [31].

Экспозиция депрессивных симптомов матери создает одинаковый риск для мальчиков и девочек, тогда как негативный эффект отцовской депрессии слабее выражен у девочек. Социоэкономический статус родителей не углубляет и не сглаживает эти эффекты. Демонстрация депрессивных симптомов у обоих родителей создает больший риск, чем только у одного из них. Дети, подвергавшиеся повторной экспозиции родительской депрессии в возрасте 0–5 и 9–14 лет, сталкивались с большим риском, чем пережившие ее единожды [32].

L.Yang и соавт. (2016 г.) нашли подтверждение своей убежденности в разрушающем влиянии ранних стрессорных воздействий на нейрональное развитие в опытах на лабораторных крысах. Сепарация животных с матерью на 2–15-й день после рождения значимо редуцировала GABRA6-экспрессию в гиппокампе и провоцировала их депрессивное поведение (ангедонию) [34].

Особый интерес представляют данные M.Weissman и соавт. (2016 г.), обобщающие 30-летний период исследования 3 поколений с высоким и низким риском большой депрессии [35]. Лонгитудинальное ретроспективное когортное семейное проследивание охватило 91 семью и 251 внука (III поколение, средний возраст 18 лет). Биологические потомки с двумя предшествующими поколениями, пораженными большой депрессией, находились в высоком риске возникновения большой депрессии, предполагая потенциальную значимость семейного депрессив-

ного анамнеза для детей и подростков и по прошествии 2 поколений.

H.Maharajh и соавт. (2006 г.) установили, что индивидуумы с алкоголизмом в семейном анамнезе в 1,8 раза больше подвержены депрессии, чем не имеющие такой наследственности. Подростки из непрестижных школ более склонны к депрессии в сравнении с обучающимися в престижном заведении [7]. Авторы не выявили влияния этнической принадлежности на подверженность депрессии. Не найдено значимых достоверных взаимосвязей демографических переменных и депрессивных симптомов [36].

J.Gledhill и M.Garralda рассматривают негативные события жизни наряду с семейным отягощением депрессии в качестве устойчивых предикторов развития и персистенции депрессивного расстройства [9]. У подростков с психологическими проблемами в анамнезе вероятность развития депрессии в 3 раза выше, чем у не имевших их ранее [12]. Считается, что предрасположенность к депрессивным расстройствам в значительной степени определяется личностными характеристиками подростка, в частности низкой самооценкой и повышенной самокритичностью [37], а также неудовлетворенностью социальными связями.

Негативные события жизни могут играть роль преципитирующего, стрессорного фактора в развитии депрессии [2]. События-утраты (смерть близкого, члена семьи, разрыв романтических отношений) ассоциируются у детей с началом большой депрессии. Смерть близких от суицида создает не только повышенный риск большого депрессивного расстройства, но и появления суицидальных мыслей. События неуспеха, такие как невозможность достичь академических и социальных целей, взаимодействуя с предрасположенными дисфункциональными когнитивными схемами, способны инициировать или поддерживать дисфорическое состояние. Насилие в детстве также соотносится с повышенным риском развития депрессии. Формирование негетерогенной сексуальной идентичности чревато возникновением множественных проблем психического здоровья, включая депрессию и суицидальные мысли.

Нидерландские ученые H.Teunissen и соавт. (2011 г.) получили информацию о пубертатном статусе, наличии депрессивных симптомов и социальной позиции, в частности, популярности в среде сверстников, от 319 девочек и 294 мальчиков (возраст 11–14 лет) [38]. Авторы ссылаются на полученные ранее G.Patton и соавт. (2008 г.) данные о том, что опережающая пубертатная фаза у девочек предсказывает начало депрессивных симптомов и более чем в 2 раза увеличивает риск их сохранения в среднем и позднем пубертате. Раннее пубертатное развитие у девочек в связи с изменениями в их фигуре, утратой идеальной стройности ассоциируется с неблагоприятными проявлениями, издевательствами со стороны сверстников, чреватых социальной изоляцией. Вызванный таким образом биологически социальный стресс может стать особо значимым фактором риска депрессии у девочек. Известно, что в сравнении с мужчинами лица женского пола более склонны основывать самооценку на своих interpersonal отношениях. Согласно полученным H.Teunissen и соавт. результатам, высокая социальная репутация и признание в среде сверстников оказывают выраженный смягчающий и протективный эффект в отношении развития депрессивных расстройств при раннем созревании у подростков обоего пола.

По данным многовариантного анализа, включившего 105 беременных подростков в возрасте 17 лет и контрольную группу из 105 беременных старше 18 лет, Z.Kamalak и соавт. (2016 г.) установили, что наиболее важным факто-

ром, сопряженным с развитием депрессии во время вынашивания ребенка, явился период adolescence [39].

G.Lewis, P.Jones и I.Goodyer [28], проанализировав публикации по ROOTS-исследованию вплоть до июля 2015 г., выделили основные результаты. Так, ретроспективная оценка ранних факторов предрасположения выявила наименьший риск появления какого бы то ни было психиатрического диагноза в 14–17 лет у подростков с низкой вероятностью неблагоприятных событий в детстве. Наибольший – при наличии дисфункциональных отношений в семье, повышенном уровне семейных потерь, финансовых трудностях, психической болезни у матери, а также при высокой вероятности физического и/или эмоционального насилия в семье. Два последних варианта ассоциировались с возникновением депрессивных симптомов у подростков обоего пола, а вот нарушенное родительское отношение к ребенку оказалось значимо только для девочек. Однако далеко не все подростки, перенесшие несчастья в детстве, заболели депрессией. Неблагоприятные события в возрасте до 6 лет ассоциировались с депрессивными симптомами в 14 лет лишь у лиц с коротким аллелем гена транспортера серотонина, что соотносится с классическими, хотя и спорными данными о гено-средовом взаимодействии. Имеются определенные свидетельства того, что ген – транспортер серотонина может повышать восприимчивость к стрессам окружающей обстановки, воздействуя на мозговую функцию. E.Cortales и соавт. (2016 г.) ставят вопрос о возможной вовлеченности деформации в моноаминергической транзиттерной системе в этиологию нейробиологических болезней, включая депрессию [40].

Другой аспект – уровень кортизола при депрессии. Согласно ROOTS-исследованию уровни утреннего кортизола, превышающие нормативные, вряд ли являлись премаркерами развития депрессии у здоровых индивидуумов, но они могли быть предикативно значимы у мальчиков (но не у девочек), подтверждая гипотезу о большей чувствительности мужского пола к потенциальным нейротоксическим эффектам повышенного уровня кортизола. Несколько позже M.Dennison (2016 г.) в рамках того же ROOTS-исследования отмечает повышенный утренний уровень кортизола в сочетании с подпороговыми симптомами депрессии уже в 14-летнем возрасте, предсказывающий клинически выраженную депрессию в 17 лет [41].

Высказывается мнение, что фенотипически смыкающиеся болезни имеют схожую нейрональную основу. Генетические и использующие нейровизуализацию исследования позволяют предполагать единый биологический базис для многих психиатрических диагнозов, трансдиагностический общий фактор (называемый авторами общим дистрессом – general distress), лежащий в основе восприимчивости к психическим болезням вообще. Предметом обсуждения становится возможная зависимость между депрессивными симптомами и изменениями иммунологического статуса у больных депрессией. K.Hestad и соавт. (2009 г.) со ссылкой на других исследователей указывают на сопряженность депрессии с выраженными нарушениями в нейротранзиттерной системе [42]. Поскольку повышенный уровень кортизола отмечается у 30–50% депрессивных больных, высказывается предположение, что эндокринные нарушения, в частности гиперкортизолемиа, могут предрасполагать к возникновению депрессии. Имеются данные о взаимозависимости остроты депрессии и когнитивной несостоятельности с inflammation (воспалением). K.Hestad и соавт. (2009 г.) отмечают в сыворотке крови больных депрессией наряду с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов интерлейкин-1, 6, фактор некроза клеток опухоли  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ , простагландин  $E_2$ , повышенные титры антител к серотонину, а также нарушения со стороны гипоталамо-гипофизарной-

адреналовой оси. Последняя регулирует как аффективную, так и иммунную системы, участвуя, предположительно, в механизме их взаимодействия. Однако являются ли изменения в иммунной системе первичными или же они следуют за аффективными расстройствами, остается проблемой, требующей уточнения, так же как и возможность экстраполяции указанных иммунологических особенностей на подростковый контингент.

M.Dennison [41] отмечает, что наряду с гонадархе время наступления адренархе (ранней фазы сексуального созревания) является также серьезным фактором риска текущих и последующих проблем с психическим здоровьем. Автор допускает вариативность этиологии депрессии в зависимости от времени, к которому приурочено ее начало, и полности принадлежности подростка.

Ch.Vrijen и соавт. (2016 г.) проверили гипотезу о предикативной значимости для последующего развития депрессивной болезни скорости идентификации по выражению лица детьми в возрасте 11 лет таких эмоций, как счастье, печаль, гнев и страх [43]. В обследованном контингенте в интервале 11–19 лет у 19% развился первый депрессивный эпизод, 35% испытали симптомы ангедонии и 42% – симптомы печали. Как оказалось, скорость идентификации каждой отдельной эмоции не имела прогностической ценности. Развитие депрессии предсказывало сочетание удлиненного периода распознавания эмоции счастья при укорочении времени идентификации эмоции печали. Это же сочетание было значимо для последующего на протяжении 8-летнего катамнестического периода появления симптомов ангедонии. А вот в отношении симптома печали более быстрое распознавание эмоции печали в 11 лет не было предикативно. По мнению авторов, лежащий в основе такой восприимчивости механизм связан с системой вознаграждения (reward system). Возможность идентифицировать эмоции счастья намного быстрее, чем печали, может указывать на более способную к реагированию систему вознаграждения. Тогда как индивидуумы, не подверженные депрессии, устремляются к вознаграждающим стимулам (каким является созерцание счастливого лица), чувствительные к депрессии и ангедонии не проявляют такой склонности. Притупленная реакция на вознаграждающие стимулы ведет к потере интереса к окружению и вносит вклад в развитие депрессии. Авторы относят изменения в скорости идентификации лицевых эмоций к trait-маркерам депрессии и депрессивных симптомов, которые могут быть использованы при лечении и превенции. В соответствии с современной когнитивной нейробиологической моделью депрессии смещение эмоциональных процессов имеет место еще до начала спада настроения и только утяжеляется под влиянием видоизменения этих эмоциональных сдвигов.

Находки, полученные несколько ранее с помощью affective go-no-go task, вполне согласуются с когнитивной нейробиологической теорией депрессии, которая позиционирует происходящее вследствие ранних переживаний автоматическое смещение к негативному стимулу в ущерб позитивному, играющее каузальную роль в развитии депрессии [44].

Недавно разработанные нейронауками методологические подходы, ориентированные на клинические популяции, привели к значительному улучшению в понимании нейробиологических механизмов эмоциональной жизни. A.Guyer, J.Silk и E.Nelson (2016 г.) обсудили 3 положения, характеризующие взаимосвязь между нейробиологическим и аффективным развитием в период adolescence:

- 1) adolescence характеризуется высокой эмоциональной напряженностью и значительным повышением психопатологического уровня дисфункционального аффекта;

- 2) овладение управлением собственными эмоциями является основной задачей подросткового возраста в контексте социально-когнитивного взросления, процесс которого поддерживается изменениями во взаимосвязях внутри мозговых структур, вовлеченных в такие функции, как ментализация, самооценка, социальное научение и эмоциональное регулирование;
- 3) помимо созревания мозга, аффективное поведение подростков определяется множеством других психологических факторов, модифицирующих эмоциональное переживание [45].

Адоlescentes обнаруживают эмоции более частые, интенсивные и непостоянные в сравнении со взрослыми, проявляющиеся иначе, чем в детстве. Подростки более эйфоричны и депрессивны в ответ на события (например, контакт с друзьями), их позитивные чувства кратковременнее, чем у взрослых, но они обычно реагируют более эмоционально. Многие аффективные переживания в подростковом возрасте возникают в новом контексте, особенно те, которые связаны с новым опытом, приобретенным в социуме (интимная жизнь, романтическая влюбленность, ревность, отвержение или признание в среде сверстников и родных). Паттерны взаимодействия со сверстниками и сексуального поведения, выработанные в период ранней adolescence, имеют тенденцию сохраняться и во взрослой жизни. Высказывается предположение, что подростки (особенно девочки) обнаруживают при отвержении их сверстниками возрастозависимые подъемы нейронального ответа в областях мозга, вовлеченных в формирование аффекта, включая стриатум, инсулу и вентромедиальный префронтальный кортекс. При этом допускается, что повышенный нейрональный ответ на непринятие сверстниками может быть функцией пубертатного развития (J.Silk и соавт., 2013 [45]).

У многих подростков способности модулировать или направлять в нужное русло свою эмоциональную жизнь недостаточно развиты, что приводит к нарастанию дисфункции и несоответствию эмоций социальному контексту, неконгруентности степени их выраженности ситуационным требованиям. Провокативному влиянию таких эмоциональных переживаний, как страх, тревога и печаль, приписывают частые дебюты психических расстройств именно в период adolescence. Высокая распространенность депрессии и социальной тревоги у подростков может быть по крайней мере частично обоснована повышением нейрональной чувствительности к социально наказуемым стимулам. Хотя повышенная восприимчивость к ответной реакции сверстников – нормальное явление для подростков, она представляется особенно усиленной у молодых людей, испытывающих тревогу и депрессию.

Представляется важной предикция повторных госпитализаций и их профилактика у подростков. Согласно данным последних лет (D.Barker и соавт., 2010; C.Fontanella и соавт., 2008; S.James и соавт., 2010 [46]), несмотря на эффективное внутригоспитальное лечение, 1/3 подростков возвращаются в стационар на протяжении 1 года, большинство – в первые 3 мес после выписки. Надежные предикторы повторных поступлений отсутствуют, но, предположительно, к ним предрасполагают более молодой возраст, мужской пол, низкий социально-экономический статус, насилие в детстве и диагноз униполярной депрессии. Основываясь на исследовании 165 подростков 13–19 лет, госпитализированных с диагнозом большого депрессивного расстройства и/или дистимии и прослеженных в течение 6 мес после выписки, по N.Van Alphen и соавт. (2015 г.) приводят показатель рецидивов госпитализаций 12,1% [46]. Авторы считают наиболее значимыми, если не исключительными, предикторами рецидивов госпитализации сохраняющееся после выписки чувство безнадежности (безвыход-

ности) и наличие в течение 1 мес, предшествующего госпитализации, несмертельных суицидальных попыток.

### Протективные факторы и превенция депрессий

Как и применительно к любым психическим болезням, в отношении депрессий выявлено множество, хотя и мало-специфичных, факторов риска и предрасположения, тогда как протективные факторы еще требуют своего изучения. H.Eisenbarth и соавт. (2016 г.) среди 2023 кипрских подростков 15–18 лет выделили группу с высокой выраженностью черт эмоциональной черствости и бесчувствия (callous-unemotional traits), но при том, несмотря на сниженную эмпатию, отсутствием склонности к поведенческим нарушениям и асоциальной активности [47]. Последнее обстоятельство авторы связывают с малой восприимчивостью этих лиц к давлению со стороны сверстников и медиавоздействиям, пониженным стремлением к популярности и поиску ярких ощущений. Стабильность указанных личностных качеств в отсутствии расстройств поведения соотносилась также с низким риском развития тревоги и депрессии.

На основе исследования ассоциаций между нарушениями исполнительных функций, стратегий эмоционального регулирования и депрессивных симптомов у 579 подростков (средний возраст 12,06 года) L.Wante и соавт. (2016 г.) предлагают с целью превенции и лечения депрессии у подростков использовать клинические вмешательства, нацеленные на улучшение исполнительных функций [48]. V.Treutiger и L.Lindberg [10] также высказываются в пользу всеобъемлющих превентивных вмешательств, включающих когнитивно-бихевиоральные методы, которые можно осуществлять непосредственно в учебных заведениях применительно к группам риска, в частности, девочкам, нередко обнаруживающим субклинические депрессивные расстройства. K.Kindt и соавт. (2016 г.) пытались использовать когнитивно-бихевиоральную терапию в рамках программы по превенции депрессии для коррекции негативного когнитивного стиля у подростков, но не добились позитивного результата [49]. Y.Lee и соавт. (2016 г.) проанализировали стоимостные аспекты программ по превенции депрессии, проводимых непосредственно в австралийских школах в популяции 11–17-летних (как универсальных, так и мишень-направленных на школьников с субклиническими депрессивными симптомами), и нашли их высокоэффективными в стоимостном отношении [50].

Во многих исследованиях отмечают ассоциированность социальной поддержки с превенцией депрессий. G.Gariepy и соавт. (2016 г.) провели анализ 100 исследований на эту тему и убедились в вариабельности источников социальной поддержки в зависимости от возраста [51]. Наиболее важной для детей и подростков оказалась поддержка со стороны родителей. I.Jacobson и соавт. (2012 г.) пришли к заключению, что позитивная привязанность «родители–ребенок» в период adolescence может выступать в качестве компенсаторного фактора, который приглушает адверсивные эффекты тревоги и отчуждения, испытываемые в детстве, снижая риск развития тревоги и депрессии в последующем [52]. С учетом того, что дети отцов с хронической депрессией испытывают повышенный риск появления эмоциональных и поведенческих расстройств, P.Ramchandani и соавт. [31] выступают за адресные интервенции, снижающие риск развития депрессии у детей из соответствующих семей [53].

Согласно наблюдениям H.Maharajh и соавт. [7], к снижению частоты депрессий у подростков приводят посещения религиозных институтов и молитвы с семьей. H.Al-Khattab и соавт. (2016 г.) сообщают о том, что американские подростки африканского происхождения справляются со своими депрессивными симптомами посред-

ством общения с другими людьми (Being With Others typology) [53].

Данные ROOTS-исследования предполагают, что у подростков уровень физической активности не имеет каузальной связи с будущей депрессией, и физическая активность вряд ли может быть мишенью превентивных вмешательств при депрессии [28]. Тем не менее, проведя кросс-групповое исследование 11 110 подростков из 10 европейских стран, E.McMahon с большим коллективом исследователей (2016 г.) установили, что частота физической активности позитивно коррелирует с благополучием подростков и негативно – как с тревогой, так и депрессивными симптомами [54]. При этом положительный вклад частой физической активности и занятий спортом в более благополучное существование и снижение уровня тревоги и депрессивных расстройств отмечен у подростков обоего пола. Авторы находят профилактически значимым вовлечение детей в занятия физической культурой.

### Дискутабельные аспекты терапии депрессий у подростков

Наиболее распространенным методом лечения депрессий у подростков, так же как и у взрослых, остается фармакотерапия антидепрессантами, при этом на протяжении десятилетий не утихает дискуссия по поводу их суцидогенной активности. Еще 40 лет назад S.Montgomery и R.Pinder [55] указывали на высокую частоту фатальных исходов, особенно у детей, вследствие преднамеренной или непредумышленной передозировки антидепрессантов. В 1977–1984 гг. в Англии и Уэльсе на долю смертей, сопряженных с приемом антидепрессантов, приходилось 14–15%. Но имелись и отдельные сообщения о способности некоторых антидепрессантов, в частности миансерина и флувоксамина, редуцировать суицидальные мысли. Трициклические антидепрессанты считались более токсичными при передозировке в сравнении с тем, что появившимися антидепрессантами II поколения, а их назначение большим депрессией с повышенным риском суицида – проблематичным. Несмотря на некоторую противоречивость результатов, точка зрения о неэффективности применения трициклических антидепрессантов при депрессиях в детско-подростковом возрасте остается преобладающей [56, 57].

Имеются указания на высокую частоту начала биполярного течения и трансформации в маниакальное состояние при лечении трициклическими антидепрессантами препубертатных депрессий [15]. У подростков с коротким гипоманиакальным эпизодом в дебюте БР антидепрессанты могут провоцировать быструю цикличность [58].

D.Karlin и соавт. (2015 г.), обобщив 65 публикаций, пришли к выводу, что при фармакотерапии педиатрических БР наиболее часто используются в качестве монотерапии стабилизаторы настроения (литий), антиконвульсанты и антипсихотики. При лечении депрессивных фаз БР предпочтение отдают оланзапину/флуоксетину [59].

В американском «Review of Psychiatry» 2002 г. в разделе по фармакотерапии депрессий у детей и подростков [57] отмечен более благоприятный профиль побочных эффектов ингибиторов обратного захвата серотонина в сравнении с трициклическими антидепрессантами, который проявляется, в частности, в значительно меньшем риске фатальности при передозировке. Побочные эффекты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) дозозависимы. Наиболее часто наблюдаются гастроинтестинальные симптомы (тошнота, диарея), снижение аппетита и массы тела, беспокойство, головные боли, инсомния и гиперсомния, потливость, яркие сновидения, сексуальные дисфункции. Могут развиваться гипомания или мания, иногда экстрапирамидные симптомы, гипонатрие-

мия. Быстрое прерывание лечения СИОЗС (пароксетин, флувоксамин) с коротким периодом полужизни чревато развитием синдрома отмены и рецидивом депрессивного эпизода. Отмена этих препаратов должна длиться не менее 2 нед. У детей и подростков постоянный устойчивый период полужизни антидепрессантов, таких как пароксетин, сертралин и циталопрам, используемых в средних терапевтических дозах, составляет 14–16 ч, что значительно короче, чем у взрослых, и предполагает их 2-кратное назначение в день, по крайней мере, в низких дозах. В противном случае у детей и подростков могут появляться к вечеру элементы синдрома отмены, создаваться впечатление о недостаточной эффективности проводимой терапии или наличии побочных явлений. По мнению авторов, у юных пациентов указанные медикаменты метаболизируются быстрее в сравнении со взрослыми, что требует модификации частоты их приема.

Упоминается, что у детей и подростков с сезонным аффективным расстройством может быть эффективной светотерапия (но данных мало). Ее побочные эффекты – головная боль и напряжение в глазах, также возможен переход состояния в гипоманиакальное.

В датском Руководстве по лечению депрессий у молодых людей рекомендуется начинать антидепрессивную терапию с флуоксетина, поскольку его эффективность выше, а суицидальный риск ниже, чем при использовании других антидепрессантов [60]. При этом медикаментозное лечение следует прописывать только при выраженных депрессиях. В случае недостаточной эффективности флуоксетина показано назначение сертралина или циталопрама. Другие антидепрессанты, такие как миртазапин, венлафаксин и трициклические антидепрессанты, не рекомендуются.

Y.de Vries и соавт. (2016 г.) проанализировали частоту первичного назначения 2942 подросткам (средний возраст 14,2 года) в период 1994–2014 гг. антидепрессантов, в том числе трициклических и ингибиторов обратного захвата серотонина [60]. Ингибиторы моноаминоксидазы не рассматривались, так как их не следует назначать в качестве первого антидепрессанта. Оказалось, что в Нидерландах наиболее часто прописываемым молодым людям антидепрессантом в 1994–2003 гг. являлся пароксетин, а позднее – циталопрам, вопреки официальным рекомендациям. При этом начальные дозы у 60% подростков соответствовали рекомендуемым для взрослых. Приводятся ссылки на некоторых авторов, которые считают, что, в отличие от взрослых контингентов, у подростков циталопрам неэффективен. Указывается также, что прием циталопрама устойчиво ассоциируется с удлинением интервала QT (особенно в высоких дозах) и, как следствие, повышает риск torsade de pointes и неожиданной сердечной смерти. Эти данные привлекаются для обоснования предпочтительности применения флуоксетина, лишённого подобных нежелательных эффектов. Авторы также отмечают, что рекомендуемые дозы препаратов зависят от формы их выпуска (жидкая или таблетированная), возможности титрования.

В последние годы появились данные об эффективности и оправданности использования при депрессии психотерапевтических методов лечения [12, 37, 61, 62], но они еще не получили широкого распространения в детско-подростковой практике.

Обзор зарубежных публикаций показывает сохраняющийся стойкий интерес к проблеме подростковых депрессий, который поддерживается не только высокой распространенностью этой патологии, но и появлением новых нейробиологических и биосоциальных подходов, позволяющих раскрыть сложные нейробиологические механизмы эмоциональной жизни подростков. Тем не менее

природа депрессивных расстройств, дебютирующих в подростковом возрасте, по-прежнему не ясна, да и рассмотрение детско-подростковых депрессий и депрессий взрослого возраста в рамках единого заболевания нуждается, по-видимому, в дополнительных обоснованиях. В ряде публикаций отмечаются, наряду со сходством клинических картин в разных возрастных группах, и существенные различия в нейробиологических коррелятах и ответах на терапию. Это касается уровня базальной секреции кортизола, выброса кортикотропин-рилизинг-гормона, результатов серотониновых проб, эффективности при применении тех или других антидепрессантов [56]. В то же время авторы указывают на основные факторы, обуславливающие клинические отличия: особенности развития (незавершенность созревания нейробиологических систем у подростков), стадия болезни (более продвинутая у взрослых), гетерогенность клинических исходов и нейробиологических коррелятов депрессии на протяжении жизненного цикла. Пока мы не располагаем достаточными данными для вынесения однозначного решения. В конце концов, трудно оспаривать тот факт, что рано и поздно начавшиеся формы болезни могут представлять собой патологию с разными нейробиологическими механизмами, несмотря на клиническое сходство.

### Литература/References

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text revision.* Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
2. Waslick BD, Kandel R, Kakouros A. *Depression in children and psychiatry. The many faces of depression in children and adolescents.* Eds: D Shaffer, BD Waslick. American Psychiatric Publishing. Washington, DC, London England, 2002.
3. Noval-Aldaco E, Ruiz-Torres M, Lopes-Gil J, Paya-Gonzalez B. *Psychopathology in women.* Ed. by M Saenz-Herrero. Springer International Publishing Switzerland, 2015; p. 409–21. DOI: 10.1007/978-3-319-05870-2\_17
4. Kashani JH, Carlson GA, Beck NC et al. *Depression, depressive symptoms, and depressive mood among a community sample of adolescents.* *Am J Psychiatry* 1987; 144 (7): 931–4.
5. Kessler RC, Avenevoli S, Merikangas KR. *Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective.* *Biological Psychiatry* 2001; 49 (12): 1002–14.
6. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. *Adolescent psychopathology 1: prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students.* *J Abnorm Psychol* 1993; 102: 133–44.
7. Maharajb YD, Ali A, Konings M. *Adolescent depression in Trinidad and Tobago.* *Eur Child Adolescent Psychiatry* 2006; 15 (1): 30–7. DOI: 10.1007/s00787-006-0501-3
8. Brodbeck J, Abbott RA, Goodyer IM, Croudace TJ. *General and specific components of depression and anxiety in an adolescent population.* *BMC Psychiatry* 2011; 11: 191. DOI: 10.1186/1471-244X-11-191
9. Gledhill J, Garralda ME. *Sub – syndromal depression in adolescents attending primary care: frequency, clinical features and 6 month outcome.* *Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiology* 2013; 48 (5): 735–44. DOI: 10.1007/s00127-012-0572-z
10. Treutiger BM, Lindberg L. *Prevention of depressive symptoms among adolescent girls. Girls at risk.* Ed. Andershed Anna Karin. Springer, 2013; pp. 57–8.
11. O'Mara RM, Lee A, King CA. *Depression and suicide-related behaviors in adolescence.* Chapter in: *Handbook of adolescent Health Psychology.* Eds. WT O'Donobue et al. New York: Springer Science+Business Media, 2013; p. 521–35. DOI: 10.1007/978-1-4614-6633-8\_33
12. Roberts C. *Depression.* Chapter in: *Handbook of Adolescent Behavioral Problems: Evidence-based Approaches to Prevention and Treatment.* Eds. TP Gullotta et al. New York: Springer Science+Business Media, 2015; pp. 173–91. DOI: 10.1007/978-1-4899-7497-6\_10.
13. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. *Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder.* *J Child Psychiatry* 2003; 64: 161–74.
14. Angst J. *Do many patients with depression suffer from bipolar disorder?* *Can J Psychiatry* 2006; 51 (1): 3–5.
15. Geller B, Del Bello MP. *Bipolar disorder in childhood and early adolescence.* New York; London: The Guilford Press, 2006.
16. Kandel DB, Davies H. *Epidemiology of depressive mood in adolescents.* *Arch Gen Psychiatry* 1981; 39: 1205–12.
17. Byrne ML, O'Brien-Simpson NM, Mitchell SA, Allen NB. *Adolescent – onset depression: are obesity and inflammation developmental mechanisms or outcomes?* *Child Psychiatry Hum* 2015; 46 (6): 839–50. DOI: 10.1007/s10578-014-0524-9
18. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A et al. *Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence.* *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 837–44.
19. Nolen-Hoeksema S, Gircus JS. *The emergence of gender differences in depression during adolescence.* *Psychol Bull* 1964; 115: 424–43.
20. Owens M, Herbert J, Jones PB et al. *Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms.* *PNAS* 2014; 111 (9): 3638–43. DOI: 10.1073/pnas.1318786111
21. Allchin A, Melchior M, Fombonne E, Surkan PJ. *Parental social networks during childhood and offspring depression in early adulthood: a lifecourse approach.* *Depress Anxiety* 2016; 1031–8. DOI: 10.1002/da.22538
22. Brook JS, Brook D, Whiteman M, Gordon A. *Depressive mood in male college students. Father – son interactional patterns.* *Arch Gen Psychiatry* 2015; 40: 665–9.
23. Huberty TJ. *Anxiety and depression in children and adolescents: assessment, intervention and prevention.* Springer Science+Business Media LLC, 2012; pp 283–321. DOI: 10.1007/978-1-4614-3110-7\_11
24. Rohde P, Lewinsohn PM, Seeley JR. *Comorbidity of unipolar depression: comorbidity with other mental disorders in adolescents and adults.* *J Abnorm Psychol* 1991; 100: 214–22.
25. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. *Comorbidity.* *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 57–87.
26. Deumic T, Butcher BD, Clayton AD et al. *Sexual functioning in adolescents with major depressive disorder.* *J Clin Psychiatry* 2016; 77 (7): 957–62. DOI: 10.4088/JCP.15m09840
27. McCarthy JB, Weiss SR, Segovitch KT, Barbot B. *Impact of psychotic symptoms on cognitive functioning in child and adolescent psychiatric inpatients with severe mood disorders.* *Psychiatry Res* 2016; 244: 223–8. DOI: 10.1016/psychres.2016.07.049
28. Lewis G, Jones PB, Goodyer IM. *The ROOTS study: a 10-year review of findings on adolescent depression, and recommendations for future longitudinal research.* *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016; 51: 161–70. DOI: 10.1007/s00127-015-1150-y
29. Nishida A, Richards M, Stafford M. *Prospective associations between adolescent mental health problems and positive mental wellbeing in early old age.* *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2016; 10: 12. DOI: 10.1186/s13034-016-0099-2 eCollection
30. Laukkanen M, Hakko H, Riiipinen P, Riala K. *Does family structure play a role in depression in adolescents admitted to psychiatric inpatient care?* *Child Psychiatry Hum Dev* 2016; 1–7. DOI: 10.1007/s10578-015-0622-3
31. Ramchandani PG, O'Conner TG, Evans G et al. *The effects of pre- and postnatal depression in fathers: a natural experimental comparing the effects of exposure to depression on offspring.* *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49 (10): 1069–78. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2008.02000.x
32. Mikkonen J, Moustgaard H, Remes H, Martikainen P. *Intergenerational transmission of depressive symptoms – the role of gender, socioeconomic circumstances, and the accumulation of parental symptoms.* *J Affect Disord* 2016; 204: 74–82. DOI: 10.1016/j.jad.2016.06.036
33. Koukounari A, Stringaris A, Maughan B. *Pathways from maternal depression to young adult offspring depression: an exploratory lon-*

- itudinal mediation analysis. *Int J Methods Psychiatr Res* 2016. DOI: 10.1002/mpr.1520
34. Yang L, Xu T, Zhang K et al. The essential role of hippocampal alpha6 subunit-containing GABA receptors in maternal separation stress-induced adolescent depressive behavior. *Behav Brain Res* 2016; 313: 135–43. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.07.002
  35. Weissman MM, Berry OO, Warner V et al. A 30-year study of 3 generations at high risk and low risk for depression. *JAMA Psychiatry* 2016; 73 (9): 970–7. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1586
  36. Pajer KA, Edwards MC, Lourie AE et al. Depressive symptoms, hostility, and hopelessness in inner-city adolescent health clinic patients: factor structure and demographic correlates. *Int J Adolesc Med Health* 2016. DOI: 10.1515/ijamb-2016-0009
  37. Auerbach RP, Ho M-HR, Kim JC. Identifying cognitive and interpersonal predictors of adolescent psychology. *J Abnorm Child Psychol* 2014; 42 (6): 913–24. DOI: 10.1007/s10802-013-9845-6
  38. Teunissen HA, Adelman CB, Prinstein MJ et al. The interaction between pubertal timing and peer popularity for boys and girls: an integration of biological and interpersonal perspectives on adolescent depression. *J Abnorm Child Psychol* 2011; 39: 413–23. DOI: 10.1007/s10802-010-9467-1
  39. Kamalak Z, Kosus N, Kosus A et al. Adolescent pregnancy and depression: is there an association? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016; 43 (3): 427–30. DOI: 10.12891/ceog2107.2116
  40. Corrales E, Navarro A, Cuenca H, Campos D. Candidate gene study reveals DRD1 and DRD2 as putative interacting risk factors for youth depression. *Psychiatry Res* 2016; 244: 71–7. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.07.032
  41. Dennison ML. The importance of developmental mechanisms in understanding adolescent depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016; 51: 791–3. DOI: 10.1007/s00127-015-1150-y
  42. Hestad KA, Aukrust P, Tonseth S, Reitan SK. Depression has a strong relationship to alterations in immune, endocrine and neural system. *Curr Psychiatry Rev* 2009; 5 (4): 287–97. DOI: 10.2174/157340009789542105
  43. Vrijen Ch, Hartman CA, Oldebinkel AJ. Slow identification of facial happiness in early adolescence predicts onset of depression during 8 years of follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016; 25: 1255–66. DOI: 10.1007/s00787-016-0846
  44. Roiser JP, Elliot R, Sabakian BJ. Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology* 2011; 37: 117–36. DOI: 10.1038/npp.2011.183
  45. Guyer AE, Silk JS, Nelson EE. The neurobiology of the emotional adolescent; from the inside out. *Neurosci Biobehav Rev* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.037>
  46. Van Alphen NR, Stewart JG, Esposito EC et al. Predictors of rehospitalization for depressed adolescents admitted to acute psychiatric treatment. *J Clin Psychiatry* 2016; 77. DOI: 10.4088/jcp.15m10326
  47. Eisenbarth H, Demetriou ChA, Kyranides MN, Fanti KA. Stability subtypes of callous – unemotional traits and conduct disorder symptoms and their correlates. *J Youth Adolescence* 2016; 45: 1889–901. DOI: 10.1007/s10964-016-0520-4
  48. Wante L, Mezulis A, Van Beveren ML, Braet C. The mediating effect of adaptive and maladaptive emotion regulation strategies on executive functioning impairment and depressive symptoms among adolescents. *Child Neuropsychology* 2016; 1–19. <http://dx.doi.org/10.1080/09297049.2016.1212986>
  49. Kindt KC, Kleinjan M, Janssens JM, Scholte RH. The effect of a depression prevention program on negative cognitive style trajectories in early adolescents. *Health Educ Res* 2016; 3 (5): 665–177. DOI: 10.1093/her/cyw038
  50. Lee YY, Barendregt JJ, Stockings EA et al. The population cost-effectiveness of delivering universal and indicated school-based interventions to prevent the onset of major depression among youth in Australia. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016; 11: 1–20. DOI: 10.1017/S2045796016000469
  51. Gariépy G, Honkaniemi H, Quesnel-Vallee A. Social support and protection from depression: systematic review of current findings in Western countries. *Br J Psychiatry* 2016; 209 (4): 284–93. DOI: 10.1192/bip.bp.115.169094
  52. Jacobsen IS, Horwood LJ, Fergusson DM. Childhood anxiety/withdrawal, adolescent parent – child attachment and later risk of depression and anxiety disorder. *J Child Fam Stud* 2012; 21: 303. DOI: 10.1007/s10826-011-9476-x
  53. Al-Khattab H, Oruche U, Perkins D, Draucker C. How African adolescents manage depression: being with others. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2016; 12: 387–400. DOI: 10.1117/1078390316657391
  54. McMahon TV, Corcoran P, O'Regan G et al. Physical activity in European adolescents and associations with anxiety, depression and well-being. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 21 (1): 111–22. DOI: 10.1007/s00787-016-0875-9
  55. Montgomery SA, Pinder RM. Do some antidepressants promote suicide? *Psychopharmacology* 1987; 92: 265–66.
  56. Kaufman J, Martin A, King RA, Charney D. Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biol Psychiatry* 2001; 49 (12z): 980–1001.
  57. Birmaher B, Brent D. Pharmacotherapy for depression in children and adolescents. The many faces of depression in children and adolescents. Eds. D Shaffer, BD Waslick. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, London England, 2002. Chapter 3; p. 73–95.
  58. Carlson GA. Bipolar disorder in children and adolescents: a critical review. The many faces of depression in children and adolescents. Eds. D Shaffer, BD Waslick. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, London England, 2002. Chapter 4; p. 105–20.
  59. Kaplin DB, Conca-Cheng A, Findling RL. Psychopharmacologic treatment of children and adolescents with bipolar disorder: a review. *Adolescent Psychiatry* 2015; 5 (1): 50–63. DOI: 10.2174/221067660501150427113158
  60. Vries JA, Jonge P, Kalverdijs L et al. Poor guideline adherence in the initiation of antidepressant treatment in children and adolescents in the Netherlands: choice of antidepressant and dose. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016; 25: 1161–70. DOI: 10.1007/s00787-016-0836-3
  61. Macneil CA, Hasty MK, Conus Ph et al. Bipolar Disorders in young people. A Psychological Interventional Manual. Cambridge: University Press, 2009.
  62. Nilsen TS, Eikemann M, Kvernmo S. Predictors and moderators of outcome in child and adolescent anxiety and depression: a systematic review of psychological treatment studies. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013; 22 (2): 69–87. DOI: 10.1007/s00787-012-0316-3

**Сведения об авторе**

**Мазаева Наталия Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. по изучению проблем подростковой психиатрии ФГБНУ НЦПЗ.  
E-mail: nmazaeva@yandex.ru

# Лоразепам и клоназепам: обзор новейших данных по применению (часть 2: лоразепам)

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

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

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

✉yubykov@gmail.com

Лоразепам – высокопотентный бензодиазепиновый транквилизатор с широким спектром терапевтической активности. В профиле его психофармакологического действия заслуживают внимания анксиолитические, снотворно-седативные, миорелаксирующие и антиспазмические свойства, сильная противосудорожная активность, нормализующее влияние на REM-фазу сна и ассоциированные с ее нарушениями парасомнии, антиакатизивная активность и многое другое. В настоящем обзоре мы подробно рассматриваем терапевтический потенциал лоразепама при разных психических, неврологических, наркологических и общесоматических патологиях.

**Ключевые слова:** лоразепам, бензодиазепины, тревожные расстройства, депрессивные расстройства, парасомнии, мигрень, эпилепсия, миоклонии.

**Для цитирования:** Беккер Р.А., Быков Ю.В. Лоразепам и клоназепам: обзор новейших данных по применению (часть 2: лоразепам). Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (3): 35–38.

## Lorazepam and clonazepam: an updated review on their clinical use (part 2: lorazepam)

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

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

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

✉yubykov@gmail.com

Lorazepam is high-potency benzodiazepine anxiolytic, which have a wide range of clinical utility. Its pharmacological profile is characterized by potent anxiolytic, hypnotic, sedative, muscle relaxant and antispasmodic properties, strong anticonvulsant activity, an ability to suppress REM sleep and parasomnias, antiakatisive and antidyskinetic actions and many others. In this review, we thoroughly describe the therapeutic utility of this benzodiazepine in the treatment of various mental, neurological, substance abuse pathologies and in general medicine.

**Key words:** lorazepam, benzodiazepines, anxiety disorders, depressive disorders, parasomnias, migraine, epilepsy, myoclonus.

**For citation:** Bekker R.A., Bykov Yu.V. Lorazepam and clonazepam: an updated review on their clinical use (part 2: lorazepam). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (3): 35–38.

### Обзор новых данных по лоразепаму

О возможных сферах применения лоразепама как в психиатрии, неврологии и наркологии, так и в общесоматической медицине мы уже достаточно много сообщили читателям в предыдущем нашем обзоре, посвященном исключительно лоразепаму [Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016]. Поэтому в рамках данной статьи мы остановимся лишь на тех новейших данных о применении лоразепама, которые появились в международной научной печати за истекший с момента предыдущей публикации период или которые не вошли в наш предыдущий обзор.

### Психиатрия

#### Расстройства шизофренического спектра

В свежем (2017 г.) систематическом обзоре, посвященном применению бензодиазепиновых транквилизаторов (БДТ) при расстройствах шизофренического спектра (РШС), указывается, что и лоразепам, и клоназепам эффективны в устранении кататонической симптоматики, сопровождающей РШС, а их комбинированное применение эффективнее монотерапии одним из них в эквивалентной дозе (возможно, вследствие разного влияния на подтипы VZ-рецепторов или наличия у клоназепама также серотонинергической активности, а у лоразепама – способности взаимодействовать с транслокаторным белком TSPO или еще каких-либо свойств). В этой связи авторами обзора предложен собственный «клоназепам-лоразепамовый» протокол лечения кататонических расстройств, возникающих на фоне РШС (C.Lin и соавт., 2017).

В другом обзоре от 2016 г., посвященном практике применения БДТ при РШС в Греции, указывается, что БДТ, и в

частности лоразепам, при РШС могут использоваться в качестве адьювантных средств для купирования острого психомоторного возбуждения, агрессивности, для потенцирования собственно антипсихотического действия антипсихотиков (АП) в резистентных случаях, для уменьшения акатизии, дискинезий от АП, коморбидных тревожных и диссомнических нарушений, нередко сопровождающих РШС, и что устранение тревожности и диссомнических нарушений может способствовать стабилизации психического состояния больных с РШС и профилактике рецидивов психоза. Авторы этого обзора указывают также, что в ранних стадиях психоза, нередко начинающихся с диссомнических нарушений или неспецифической, несильной тревоги, своевременное применение высокопотентных БДТ, например лоразепама, и своевременная коррекция профилактической антипсихотической терапии могут предотвратить дальнейшее развитие психоза и необходимость в стационарировании больного и тем самым улучшить социализацию больных с РШС и их трудоспособность (V.Peritogiannis и соавт., 2016).

Вместе с тем авторы данного обзора подчеркивают и риски, связанные с необоснованным и длительным назначением БДТ, в частности риск развития зависимости, привыкания и пристрастия, роста толерантности к БДТ и необходимости увеличения доз (что особенно часто у БДТ с коротким периодом полувыведения –  $T_{1/2}$ , в частности лоразепама), риск ухудшения когнитивного функционирования, развития нарушений памяти, координации движений, чрезмерной седации и сонливости. В связи с этим они указывают, что применение БДТ при РШС должно быть осторожным, клинически взвешенным и обоснован-

ным и риск его в каждом случае должен индивидуально сопоставляться с пользой. Они также предупреждают от длительного использования БДТ у больных с первым эпизодом РШС или с благоприятным течением болезни, так как в этих случаях, по их мнению, риск длительной терапии БДТ перевешивает возможные терапевтические выгоды (V.Peritogiannis и соавт., 2016).

### Депрессивные расстройства

В недавнем (2016 г.) 8-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) сравнивали эффективность добавления к антидепрессанту (АД) лоразепама (1 мг/сут), когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ), направленной на коррекцию нарушений сна, сочетанного применения лоразепама (1 мг/сут) и КПТ и плацебо в устранении резидуальных диссомнических нарушений, сопровождающих депрессивные расстройства, у пациентов, не достигших полной ремиссии при применении АД эсциталопрама (10–20 мг/сут с верифицированным терапевтическим уровнем в крови). При этом наибольшая редукция остаточной депрессивной, тревожной и диссомнической симптоматики отмечалась при сочетанном применении лоразепама и КПТ, но в обеих группах монотерапий также статистически достоверно отличалась от плацебо с некоторым преимуществом в пользу лоразепама, не достигшим, однако, статистической значимости. Авторы делают вывод, что оба терапевтических вмешательства – лоразепам и КПТ по поводу нарушений сна – обладают сопоставимой эффективностью в устранении резидуальных диссомнических нарушений при депрессиях, а их сочетанное применение повышает эффективность обоих вмешательств, и что устранение резидуальных диссомнических нарушений лоразепамом или КПТ способствует также купированию остаточной депрессивной и тревожной симптоматики и может, таким образом, рассматриваться как важный метод преодоления резистентности к АД или потенцирования терапии АД (A.Rahimi и соавт., 2016).

### Обсессивно-компульсивное расстройство

В недавнем сообщении описан клинический случай резистентного обсессивно-компульсивного расстройства у 31-летней женщины с многочисленными терапевтически неудачами на разных селективных ингибиторах обратного захвата серотонина (M.van Ameringen, V.Patterson, 2015). В этом случае терапевтический успех принесло потенцирование циталопрама (40 мг/сут) лоразепамом (0,5 мг 2 раза в сутки) и затем топираматом (стартовая доза 25 мг на ночь с последующим доведением до 50 мг 2 раза в сутки).

### Биполярное аффективное расстройство

В 2017 г. описан интересный клинический случай 16-летнего подростка с тяжелым маниакальным эпизодом в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) 1-го типа. Больному нельзя было назначать высокие дозы АП в связи с наличием у него врожденного синдрома пролонгации интервала QT и риска возникновения опасных желудочковых аритмий. В этом случае стабилизировать юношу удалось сочетанным применением лоразепама (от 2 до 6 мг/сут в зависимости от степени психомоторного возбуждения с последующим понижением до 1 мг/сут), вальпроата (1000 мг/сут) и всего лишь 3 мг/сут рисперидона (Ö.Öpen и соавт., 2017). За все время терапии не было отмечено ни одного случая срабатывания встроенного кардиостимулятора у данного пациента. Авторы делают вывод, что адьювантное применение мощных БДТ, особенно доступных в инъекционной форме, как лоразепам, и обладающих удобным для подбора необходимой дозы

коротким  $T_{1/2}$  и предсказуемой фармакокинетикой при внутримышечном введении, является важным способом купирования острого маниакального возбуждения, особенно у пациентов, которым по тем или иным причинам противопоказаны АП или их высокие дозы.

В другом недавнем (2016 г.) исследовании показано, что адьювантное применение лоразепама при БАР 2-го типа и «субклиническом БАР» (циклотимии, БАР 3-го типа, при котором маниакальные фазы спонтанно не возникают, но провоцируются применением АД, и т.п.), приводит к повышению уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) и нормализации уровней воспалительных цитокинов в крови по сравнению с применением только нормотимиков, АД и АП (T.Wang и соавт., 2016).

### Тревожные и диссомнические расстройства

В недавнем (2016 г.) 16-недельном пилотном открытом исследовании показаны эффективность и безопасность сочетанного применения лоразепама и дисульфирама в терапии алкогольной зависимости, осложненной коморбидными тревожными и/или диссомническими расстройствами. При этом было показано, что совместное применение лоразепама и дисульфирама у больных с алкогольной зависимостью и коморбидными тревожными и/или диссомническими расстройствами эффективнее монотерапии любым из них, и что лоразепам у больных с алкогольной зависимостью может рассматриваться как своего рода заместительная терапия, уменьшающая патологическое влечение к алкоголю (особенно на фоне тревоги и стресса, бессонницы) и способствующая стабилизации ремиссии. Более того, выдача лоразепама только пациентам, соблюдающим предписанный режим перорального приема дисульфирама и воздерживающимся от употребления алкогольных напитков, оказалась мощным мотиватором для этих пациентов оставаться в терапевтической программе, участвовать в занятиях с психотерапевтом и продолжать прием дисульфирама (M.Bogenschutz и соавт., 2016).

В другом недавнем 6-недельном РКИ сравнивали эффективность и безопасность применения при тревожных расстройствах, в дополнение к АД группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, клоназепама, лоразепама и алпразолама. Все три мощных БДТ показали сопоставимую эффективность и безопасность применения при тревожных расстройствах с небольшим преимуществом в пользу более низкого уровня побочных эффектов у клоназепама. Авторы этого РКИ делают вывод, что любой из трех упомянутых БДТ может быть эффективно и безопасно применен для кратковременного лечения симптомов тревоги при разных тревожных расстройствах или для потенцирования АД, но клоназепам имеет некоторое преимущество, и они рекомендуют в первую очередь рассматривать именно его назначение (S.Wang и соавт., 2016).

### Дементные состояния

В недавнем (2014 г.) систематическом обзоре указывается, что БДТ не должны рутинно применяться для терапии психических и поведенческих нарушений, связанных с дементными состояниями, в связи с повышенным риском миорелаксации, седации, падений и переломов. Вместе с тем авторы этого обзора указывают, что существует ряд клинических ситуаций, когда БДТ предпочтительны по сравнению с АП, например ввиду риска метаболических и эндокринных нарушений, экстрапирамидного синдрома на фоне АП или при плохой переносимости АП, аллергии на несколько разных классов АП. При этом авторы особо указывают, что лоразепам в связи с коротким  $T_{1/2}$  и глюкокортикоидной активностью в почках более безопасен у пожилых демент-

ных больных, чем, например, диазепам или клоназепам (R.Tampi, D.Tampi, 2014).

### Расстройства аутистического спектра

В недавнем (2015 г.) систематическом обзоре, посвященном кататоническим синдромам на фоне расстройств аутистического спектра (РАС), а также агрессивности и поведенческим нарушениям у детей и подростков с РАС, указывается, что кататония нередко встречается при РАС, как и агрессивность и другие поведенческие нарушения, и что лоразепам является эффективным и безопасным средством купирования кататонических нарушений, нарушений поведения и агрессивности у детей и подростков с РАС (D.Dhossche и соавт., 2015).

### Неврология

#### Болевые синдромы

Лоразепам эффективен при болевых синдромах, связанных с мышечными спазмами и гипертонусом мышц. Кроме того, он усиливает действие опиоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов и может позволить уменьшить их дозы и их побочные эффекты. Лоразепам также устраняет тревожность, диссомнические и нейровегетативные нарушения, связанные с болью (А.Т.Давыдов и соавт., 2013).

#### Головокружения, тошнота и рвота разного генеза

Лоразепам и другие БДТ даже в низких дозах способны уменьшать головокружение, тошноту и рвоту за счет усиления тормозящего влияния  $\gamma$ -аминомасляной кислоты на активность рвотного центра, триггерной зоны и вестибулярного аппарата (О.Г.Морозова, 2012). В низких дозах (например, 0,5 мг 2 раза в сутки) лоразепам у этих пациентов редко вызывает лекарственную зависимость. Кроме того, важным преимуществом лоразепама является возможность его сублингвального применения при остро возникших головокружении, тошноте и рвоте (1 мг под язык), что обеспечивает их быстрое купирование (О.Г.Морозова, 2012).

### Наркология

В вышедшем в 2017 г. обзоре, посвященном применению БДТ при купировании алкогольного абстинентного синдрома (ААС), делается сопоставление разных препаратов этой группы. При этом указывается, что лоразепам имеет ряд преимуществ перед традиционно применяемым для этих целей диазепамом. Среди преимуществ лоразепама в данном контексте называют, в частности, надежную и предсказуемую абсорбцию при внутримышечном введении, короткий  $T_{1/2}$ , снижающий опасность кумуляции и облегчающий титрацию дозы до достижения адекватного седативного эффекта, отсутствие необходимости в коррекции дозы при алкогольных болезнях печени ввиду того, что лоразепам не подвергается печеночному метаболизму и выводится путем глюкуронизации в почках. В то же время авторы этого обзора указывают, что большой  $T_{1/2}$  диазепама, его высокая липофильность и наличие у него активных метаболитов также могут расцениваться как преимущество в ряде клинических ситуаций. В частности, эти его свойства могут обеспечивать более гладкое и плавное течение ААС, меньшую необходимость в дополнительных инъекциях и т.д. Авторы обзора заключили, что выбор того или иного БДТ для купирования ААС должен быть рациональным и осознанным и базироваться не на личных предпочтениях врача, а на особенностях клинической ситуации (S.Weintraub, 2017).

Лоразепам относят к современным средствам купирования ААС (Н.А.Анисимова, В.А.Куташов, 2016). Его применяют для лечения аффективных, вегетативных наруше-

Помощь при сильной тревоге и в нарушениях сна

# ЛОРАФЕН

Лоразепам

таблетки  
покрытые  
оболочкой  
1 мг, 2,5 мг



Действие препарата	Анксиолитическое действие	Седативное действие	Снотворное действие	Против-осудорожное действие	Миорелаксационное действие
Торговое название Международное название Лекарственная форма					
<b>Лорafen</b> (Лоразепам) таблетки покрытые оболочкой 1 мг, 2,5 мг	●●●	●●●	●●	●	●●

● слабое действие ●● умеренное действие ●●● сильное действие.

**Лоразепам хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Максимальную концентрацию в крови достигает приблизительно через 2 часа. Биологический период полувыведения лоразепама составляет около 12 часов.**

#### ПОКАЗАНИЯ

- Невротические и неврозоподобные состояния, протекающие с тревогой, раздражительностью, повышенной утомляемостью, нарушением сна, вегетативными нарушениями.
- Алкогольный абстинентный синдром (в составе комплексной терапии).
- Гипертонус скелетных мышц разного генеза.
- Премедикация (подготовка к длительным диагностическим процедурам и операциям).

Препарат следует применять строго по назначению врача во избежание осложнений.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к производным 1,4-бензодиазепина или к любому веществу, входящему в состав препарата; тяжелая дыхательная недостаточность, независимо от причины; тяжелые печеночная и почечная недостаточность; миастения; глаукома; острая порфирия; алкогольное отравление; синдром ночного апноэ; детский возраст до 12 лет.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Взрослые и дети старше 12 лет: При невротических и неврозоподобных состояниях обычно сначала назначают от 2 мг до 3 мг лоразепама в сутки, разделенные на 1-3 приема, а затем, при необходимости, увеличивают суточную дозу препарата до поддерживающей, которая чаще всего составляет от 2 мг до 6 мг в сутки, разделенная на 1-3 приема. Для купирования симптомов тревоги рекомендуется применять как можно меньшие эффективные дозы. Дозу лоразепама необходимо увеличивать постепенно, начиная с увеличения дозы принимаемой вечером. Максимально можно назначить до 10 мг в сутки. При нарушениях сна вызванных тревогой обычно назначают раз в сутки перед сном от 2 мг до 5 мг лоразепама. Для премедикации назначают от 2 мг до 5 мг на ночь перед запланированной процедурой или хирургическим вмешательством, а в день проведения от 2 мг до 5 мг за 1-2 часа до процедуры или хирургического вмешательства. Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Регистрационное удостоверение  
МЗРФ № П016057/01

**POLFA TARCHOMIN S.A.**



Реклама

ний, расстройств сна, он уменьшает чувство тревоги, страха, аффективной напряженности в рамках ААС.

### Другие области медицины

#### Педиатрия

Для удобства применения лоразепама в целях седации педиатрических пациентов перед болезненными или пугающими манипуляциями, с учетом его плохой растворимости в воде, недавно предложена специальная лекарственная форма в виде сиропа на основе глицерина, полиэтиленгликоля-400 и пропиленгликоля с добавлением подсластителя и ароматизатора (апельсинового сиропа). Показаны фармацевтическая стабильность этой лекарственной формы, ее эффективность и безопасность применения у детей (A.van der Vossen C и соавт., 2017).

#### Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, клоназепам и лоразепам могут применяться при широком круге психических, неврологических и наркологических патологий. Спектр их активности (особенно у клоназепама) отнюдь не ограничивается и не исчерпывается тревожными расстройствами, эпилепсией или диссомническими нарушениями. В потенциальные терапевтические мишени для их применения входят и акатизия, и синдром беспокойных ног, и мышечно-спастические синдромы, и возможность потенцирования ими действия АП при психозах или АД при депрессиях и обсессивно-компульсивном расстройстве, и улучшение социального взаимодействия, купирование агрессивности и поведенческих нарушений у детей с РАС, и многое другое.

Высокая противотревожная активность клоназепама и лоразепама, удобство и безопасность их применения, малое количество побочных эффектов сделали их популярными препаратами также и в общесоматической медицине, в частности при таких психосоматических патологиях, как синдром раздраженного кишечника.

#### Литература/References

1. Анисимова НА, Куташов ВА. Современная терапия синдрома отмены алкоголя. *Центральн. науч. вестн.* 2016; 14: 4–5. / Anisimova NA, Kutashev VA. *Sovremennaiia terapiia sindroma otmeny alkogolia. Tsentral'n. nauch. vestn.* 2016; 14: 4–5. [in Russian]
2. Беккер РА, Быков Ю.В. Лоразепам: обзор применения. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2016; 18 (4): 19–27. / Bekker RA, Bykov Yu.V. *Lorazepam's clinical utility: a literature review. Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2016; 18 (4): 19–27. [in Russian]
3. Давыдов А.Т., Тюкавин А.И., Антонов М.М. и др. Патоология боли, роль и место различных методов лечения болевого синдрома. *Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии.* 2013; 11 (1): 55–75. / Davydov AT, Tyukavin AI, Antonov MM, et al. *Ptaologiya boli, rol' i mesto razlichnykh metodov lechenia boleвого синдрома. Obzory po klin. farmakologii i lekarstvennoi terapii.* 2013; 11 (1): 55–75. [in Russian]
4. Морозова О.Г. Синдром головокружения: механизмы развития, диагностика и терапевтическая стратегия. *Новости медицины и фармации.* 2012; 4 (428): 57–70. / Morozova O.G. *Sindrom golovokruzbeniia: mekhanizmy razvitiia, diagnostika i terapevticheskaia strategii. Novosti meditsiny i farmatsii.* 2012; 4 (428): 57–70. [in Russian]
5. Bogenschutz MP, Bhatt S, Boban J et al. Coadministration of disulfiram and lorazepam in the treatment of alcohol dependence and co-occurring anxiety disorder: an open-label pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2016; 42 (5): 490–9.
6. Dbossche DM, van der Steen LF, Shettar SM. Catatonia in autism spectrum disorders: review and case-report. [Article in Dutch]. *Tijdschr Psychiatr* 2015; 57 (2): 89–93.
7. Lin CC, Hung YY, Tsai MC et al. The Lorazepam and Diazepam Protocol for Catatonia Due to General Medical Condition and Substance in Liaison Psychiatry. *PLoS One* 2017; 12 (1): e0170452.
8. Enen E, Kutlu A, Erkuran HE. Treating an Adolescent with Long QT Syndrome for Bipolar Disorder: A Case Presentation. *Psychopharmacol Bull* 2017; 47 (1): 33–9.
9. Peritogiannis V, Mantopoulou T, Mavreas V. Long-term Benzodiazepine Treatment in Patients with Psychotic Disorders Attending a Mental Health Service in Rural Greece. *J Neurosci Rural Pract* 2016; 7 (Suppl. 1): S26–S30.
10. Rahimi A, Ahmadpanah M, Shamsaei F et al. Effect of adjuvant sleep hygiene psychoeducation and lorazepam on depression and sleep quality in patients with major depressive disorders: results from a randomized three-arm intervention. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 1507–15.
11. Tampi RR, Tampi DJ. Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014; 29 (7): 565–74.
12. Van Ameringen M, Patterson B. Topiramate augmentation in a patient with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2015; 40 (5): E31–2.
13. Van der Vossen AC, van der Velde I, Smeets OS et al. Formulating a poorly water soluble drug into an oral solution suitable for paediatric patients; lorazepam as a model drug. *Eur J Pharm Sci* 2017; 100: 205–10.
14. Wang SM, Kim JB, Sakong JK et al. The Efficacy and Safety of Clonazepam in Patients with Anxiety Disorder Taking Newer Antidepressants: A Multicenter Naturalistic Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016; 14 (2): 177–83.
15. Wang TY, Lee S, Chen SL et al. Comparing clinical responses and the biomarkers of BDNF and cytokines between subthreshold bipolar disorder and bipolar II disorder. *Sci Rep* 2016; 6: 27431.
16. Weintraub SJ. Diazepam in the Treatment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal. *CNS Drugs.* 2017; 31 (2): 87–95.

#### Сведения об авторах

**Беккер Роман Александрович** – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве  
**Быков Юрий Витальевич** – ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: yubikov@gmail.com

# Вальпроаты: нетрадиционное применение в психиатрии

В.В.Калинин<sup>✉</sup>

ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, Москва, ул. Потешная, д. 3

<sup>✉</sup>doct.kalinin@mail.ru

Данная обзорная работа знакомит с историей внедрения препаратов в неврологии и психиатрии. Традиционно вальпроаты являются препаратами 1-го выбора для лечения припадков при эпилепсии и профилактики и лечения биполярного аффективного расстройства. Тем не менее значение этих соединений при лечении других психопатологических состояний (органические психические расстройства, шизофрения, шизоаффективный психоз, посттравматическое стрессовое расстройство) тоже достаточно высоко.

**Ключевые слова:** вальпроаты, органические психические расстройства, шизофрения, шизоаффективный психоз, посттравматическое стрессовое расстройство.

**Для цитирования:** Калинин В.В. Вальпроаты: нетрадиционное применение в психиатрии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (3): 39–43.

## Valproates: non-traditional use in psychiatry

V.V.Kalinin<sup>✉</sup>

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health Ministry of the Russian Federation. 107076, Russian Federation, Moscow, ul. Poteshnaia, d. 3

<sup>✉</sup>doct.kalinin@mail.ru

This review work describes the history of the introduction of these drugs in neurology and psychiatry. Traditionally valproates are the first choice drugs for the treatment of seizures in epilepsy and for the prevention and treatment of bipolar affective disorder. Nevertheless, the importance of these compounds in the treatment of other psychopathological conditions (organic mental disorders, schizophrenia, schizoaffective psychosis, posttraumatic stress disorder) is also quite high.

**Key words:** valproates, organic mental disorders, schizophrenia, schizoaffective psychosis, posttraumatic stress disorder.

**For citation:** Kalinin V.V. Valproates: non-traditional use in psychiatry. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (3): 39–43.

Вальпроевая кислота и ее натриевая соль (вальпроаты) на протяжении последних 40 лет широко используются в практике психиатрии и неврологии не только для лечения различных типов припадков, но и ряда других психических расстройств. Сам по себе факт столь длительного применения препаратов во всем мире однозначно свидетельствует об их эффективности и надежности. Вальпроаты, несмотря на появление на фармацевтическом рынке в течение последних лет ряда новых антиэпилептических препаратов, остаются своего рода «золотым стандартом» в эпилептологии, выполняя функцию базисного препарата при лечении многих форм припадков.

Данная обзорная работа знакомит с историей внедрения препаратов в неврологии и психиатрии. Здесь следует подчеркнуть, что традиционно вальпроаты, как правило, являются препаратами 1-го выбора для лечения практически всех типов припадков при эпилепсии и для профилактики и лечения биполярного аффективного расстройства (БАР). Тем не менее значение этих соединений при лечении других психопатологических состояний тоже достаточно высоко и переоценить их невозможно.

История появления вальпроатов как антиконвульсантов берет свое начало в 1962 г. В частности, имеются указания на то, что Eumard и Meunier (1963 г.) применяли вальпроевую кислоту для растворения некоторых производных келлина, которые они испытывали с целью изучения у них противосудорожных свойств в так называемом пентилентетразоловом судорожном тесте. К удивлению исследователей, противосудорожными свойствами обладала и сама вальпроевая кислота (W.Löscher, 1999).

В последующем появились сообщения, что вальпроаты оказывают противосудорожное действие при моделировании в эксперименте судорожных состояний с помощью электрошока, стрихнина, пикротоксина и при аудиоген-

ных судорогах (W.Löscher, 1999). Исходя из этого был сделан вывод об универсальном противосудорожном действии вальпроата, и вскоре препарат был впервые испытан в клинических условиях на больных эпилепсией.

Первые результаты клинического противосудорожного эффекта вальпроата натрия были получены G.Carriz и соавт. (1964 г.), и в 1967 г. во Франции препарат был внедрен на фармацевтический рынок для лечения больных эпилепсией. В настоящее время он применяется более чем в 100 странах мира и справедливо сохраняет позицию «золотого стандарта» в лечении эпилепсии.

В последующем были обнаружены и психотропные свойства вальпроатов, направленные на нормализацию аффективных колебаний у больных маниакально-депрессивным психозом (Lambert и соавт., 1966; A.Marneros, 2004). Это позволило применять соединения вальпроевой кислоты в качестве стандартной терапии при лечении маниакально-депрессивного психоза, особенно маниакальных фаз (H.Emrich и соавт., 1981, 1985). Более того, анализ 16 неконтролируемых исследований с участием 633 больных с острой маниакальной симптоматикой, проведенный McElroy и соавт. (1992 г.), показал, что хороший эффект достигается в 63% случаев (A.Marneros, 2004). При этом терапевтический антиманиакальный эффект развивался не позднее 2 нед с момента начала терапии при достижении концентрации препарата в плазме не менее 50 мг/мл (A.Marneros, 2004).

Механизм действия вальпроатов заслуживает специального рассмотрения, поскольку это имеет значение для предсказания их эффективности в клинических условиях.

Принципиально, что вальпроаты показали эффективность в плане устранения практически всех типов припадков в клинических условиях, что априорно позволяет говорить о них как об антиконвульсантах широкого спектра действия.

Механизм действия и серотонинергические эффекты антиконвульсантов					
Антиконвульсант	Na <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	ГАМК-рецепторы	NMDA (глутаматергические рецепторы)	5-НТ (серотонин)
Фенобарбитал	-	-	+	-	-
Фенитоин	+	- (?)	-	-	-
Карбамазепин	+	-	-	-	+
Окскарбазепин	+	+	-	-	+ (?)
Вальпроаты	+	+	+	-	+
Топирамат	+	+	+	+	-
Габапентин	+	?	+	-	-
Тиагабин	-	-	+	-	-
Вигабатрин	-	-	+	-	-
Ламотриджин	+	+	-	+	+
Леветирацетам	-	+	-	-	-
Зонисамид	+	+	-	-	+
Фелбамат	+	?	+	++	-

Примечание. + – доказанный положительный эффект; - – отсутствие эффекта; ? – неизвестно; + (?) – предположительный эффект; - (?) – предположительное отсутствие эффекта. Таблица составлена по статье Löscher (1999 г.) и данным V.Kalinin (2007 г.).

Механизм действия вальпроатов включает несколько компонентов. Основные данные по этим закономерностям представлены в таблице.

Считается, что в основе собственно антиконвульсивного эффекта препаратов лежит способность предотвращать развитие повторных потенциалов действия в нейронах, что, в свою очередь, осуществляется за счет блокады вольтажзависимых натриевых каналов. Воздействие на ГАМКергическую систему лежит в основе как антиконвульсивного эффекта, так и определенных психотропных эффектов, связанных с устранением психомоторного возбуждения и наступлением седации, тогда как влияние на N-метил-D-аспартат-рецепторы – NMDA (глутаматергическую систему) предопределяет стимулирующий и антидепрессивный эффекты (Т.Ketter и соавт., 1999).

Данная схема носит весьма условный характер, но из нее вытекает, что механизм действия вальпроатов включает по меньшей мере 3 компонента.

Сопоставление старых и новых антиконвульсантов по механизму действия показывает, что принципиального различия между этими двумя поколениями препаратов нет. Вальпроаты относятся к старой генерации препаратов с противосудорожной активностью и согласно этой схеме разделяют общий механизм действия с таким препаратом, как габапентин, и приближаются по механизму действия к топирамату и фелбамату. Несмотря на это, вальпроаты принципиально отличаются от габапентина по эффективности в клинических условиях, поскольку в отличие от последнего оказывают эффект в отношении припадков практически любого типа. Топирамат, который по механизму действия несколько отличается от вальпроатов, по спектру противосудорожной активности приближается в большей степени к вальпроатам, чем габапентин. Из этого следует, что представленные схемы механизма действия антиэпилептических препаратов не могут полностью объяснить всего клинического многообразия эффектов.

Влияние на ГАМКергическую систему является едва ли не основным в сложном механизме действия вальпроатов. При этом твердо установлено, что они повышают концентрацию  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в клинически адекватных дозах, но функциональный смысл этого эффекта еще далек от понимания. Так, повышение уровня ГАМК при действии вальпроатов на пресинаптическом уровне может быть объяснено за счет 3 механизмов:

- а) тормозного влияния вальпроатов на распад ГАМК;
- б) усиления синтеза ГАМК;
- в) непрямого влияния вальпроатов на синтез и распад ГАМК.

Непрямое влияние вальпроатов на пресинаптический уровень ГАМК осуществляется за счет прямого потенциро-

вания постсинаптических ГАМКергических функций. Это приводит по механизму обратной связи к торможению кругооборота ГАМК и тем самым к возрастанию концентрации ГАМК в нервных терминалах (W.Löscher, 1999).

Именно этому компоненту в механизме действия вальпроатов придается едва ли не основная роль в плане оказания своеобразного спектра психотропных эффектов, связанных с устранением психомоторного возбуждения (вне рамок эпилептических припадков) и наступления выраженной седации (Т.Ketter и соавт., 1999).

Влиянию антиконвульсантов на серотонинергическую систему при анализе их механизмов действия до недавнего времени уделялось гораздо меньше внимания. Тем не менее именно это позволяет объяснить определенную общность патогенеза эпилепсии и депрессий и специфику действия некоторых антиконвульсантов в плане влияния на депрессивную симптоматику.

При этом в экспериментальных условиях на животных было однозначно показано, что под влиянием вальпроатов возрастает содержание серотонина в экстрацеллюлярном пространстве (С.Biggs и соавт., 1992; P.Whitton и соавт., 1985). Этому в поведенческом плане у животных соответствует возникающая дрожь, которая получила название «Wet dog shakes». Этот феномен рассматривается в эксперименте как аналог так называемого серотонинового синдрома (W.Löscher, 1999, 2002).

Основные данные по влиянию различных препаратов на депрессию, когнитивные нарушения и суицидальное поведение были установлены, обобщены и представлены нами ранее (V.Kalinin и соавт., 2005; V.Kalinin, 2005, 2007). Именно эта особенность механизма действия вальпроатов и позволяет их использовать по так называемым нетрадиционным показаниям в психиатрии, выходящим за рамки всех форм эпилепсии и БАР.

Наряду с этим следует иметь в виду, что вальпроаты оказывают влияние и на дофаминергическую (ДА) систему (J.Ichikawa и соавт., 1999; W.Löscher, 1999, 2002; R.Zimmer и соавт., 1980). Данный механизм не связан с собственно антиэпилептическим эффектом, но его связывают с наступлением антипсихотического эффекта вальпроатов (W.Löscher, 1999, 2002). В пользу этого говорит возрастание уровня гомованилиновой кислоты в ликворе больных шизофренией (J.Ichikawa и соавт., 1999; W.Löscher, 1999, 2002; R.Zimmer и соавт., 1980).

### Клиническая эффективность вальпроатов

Основными показаниями для назначения препаратов являются практически все формы эпилепсии с многообразием семиотики припадков и БАР. Это, однако, выходит за рамки настоящей работы. Ниже будут рассмотрены другие

психопатологические и неврологические расстройства, при которых целесообразно их применение.

Органические психические расстройства представляют обширную группу расстройств и включают несколько относительно самостоятельных диагностических категорий (T.Wetterling, 2002). Основные разновидности этих категорий согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра представлены ниже. Они включают:

1. Амнестический синдром.
2. Делирий.
3. Деменцию.
4. Органическое аффективное расстройство.
5. Органический галлюциноз.
6. Органическое бредовое или шизофреноформное расстройство.
7. Органическое кататоническое расстройство.
8. Органическое эмоционально-лабильное расстройство.
9. Легкие когнитивные нарушения.

Не останавливаясь подробно на дефинициях каждой категории, необходимо подчеркнуть, что роль вальпроатов особенно высока при терапии всего многообразия разновидностей, входящих в категорию органического аффективного расстройства. При этом наибольшую эффективность вальпроаты оказывают при лечении органического маниакального расстройства – F06.30 и органического биполярного расстройства – F06.31, несколько меньшую при лечении органических депрессий – F06.32 (R.Post, 1999; A.Marneros, 2004).

Тем не менее недооценивать роль вальпроатов при лечении больных с органической депрессией будет неверным (McElroy и соавт., 1988; R.Post, 1999; Puzynski и соавт., 1984). Здесь же следует подчеркнуть, что вальпроаты сами по себе не усугубляют депрессию, а способствуют снижению ее проявлений. Это касается и больных с суицидальными тенденциями. При этом имеется отрицательная корреляция между уровнем суточной дозы вальпроатов и суицидальными тенденциями (V.Kalinin и соавт., 2005; V.Kalinin, 2005, 2007). Это позволяет назначать вальпроаты больным с органической депрессией с суицидальной готовностью.

Состояния психомоторного возбуждения и агрессии часто встречаются в рамках органического аффективного и эмоционально-лабильного расстройства (T.Wetterling, 2002) и достаточно хорошо реагируют на монотерапию вальпроатами в диапазоне доз от 500 до 2250 мг/сут.

Одна обзорная работа (J.Lindenmayer и соавт., 2000), обобщающая резуль-

таты 17 исследований, выполненных на материале 164 больных, показала, что примерно у 75% пациентов с симптоматикой агрессии удалось достигнуть по крайней мере не менее 50% редукции агрессии.

В данном контексте также заслуживает упоминания исследование S.Donovan и соавт. (2000 г.), в котором авторам удалось показать, что вальпроаты снижают уровень агрессивности и лабильность аффекта у больных подросткового возраста с симптоматикой выраженной агрессии и аффективной лабильностью, не удовлетворяющих критериям БАР.

Лобно-височная (фронтотемпоральная) деменция соответствует в

классическом понимании болезни Пика и помимо грубых изменений личности и слабоумия характеризуется состояниями выраженного психомоторного возбуждения с импульсивностью и агрессией. Указывается, что в подобных случаях также целесообразно использовать вальпроаты (J.Niedermier и соавт., 1998; H.Förstl, 2005).

Поздняя дискинезия (ПД) относится к тяжелому осложнению, возникающему при длительной нейролептической терапии больных шизофренией преимущественно препаратами с выраженной ДА-блокирующей активностью. Данная патология характеризуется наличием выраженных не-

*Равновесие достигнуто!*

**ВАЛЬПАРИН® XR**  
ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

**ЛАМИТОР®**  
ЛАМОТРИДЖИН

**ВАЛЬПАРИН® XR, ЛАМИТОР® -  
ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
БИПОЛЯРНЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

Регистрация

произвольных движений преимущественно в области головы и лица (С. Miller и соавт., 2000).

Обоснованием для назначения вальпроатов при этой патологии является факт тормозного влияния ГАМК на ДА-систему, чрезмерная активация которой рассматривается как основной механизм в возникновении непроизвольных движений при ПД (С. Miller и соавт., 2000).

Вальпроаты в дозе 900–2500 мг/сут оказывают терапевтический эффект при хорейформных гиперкинезах при ПД (М. Linnoila и соавт., 1976; С. Gualtieri, 1991; С. Miller и соавт., 2000). Интересно, что наиболее выраженный эффект при ПД вальпроаты оказывают при продолжающейся нейролептической терапии (N. Nair и соавт., 1980; A. Swann, 2002).

Некоторые авторы полагают, что вальпроаты могут оказывать эффект при лечении эндогенных депрессий, особенно протекающих с атипичной картиной (гиперсомния), и при лечении резидуальной депрессивной симптоматики при неполном эффекте традиционных антидепрессантов (R. Pies и соавт., 1989; L. Kemp, 1992; A. Swan, 2002).

В проспективном исследовании, выполненном с участием больных с большим депрессивным расстройством, показано, что большинство пациентов реагировали на вальпроаты (снижение суммарной оценки по шкале Гамильтона не менее 50%) через 4 нед терапии и 2/3 больных показали улучшение через 8 нед (L. Davis и соавт., 1996).

Тревожные расстройства, в частности паническое расстройство, также изучались в плане целесообразности применения вальпроатов. Так, в исследовании М. Baetz и соавт. (1998 г.) вальпроаты также привели к значительному улучшению состояния у 10 из 13 больных с симптоматикой панического расстройства через 8 нед терапии. Доза препарата составила от 500 до 2250 мг/сут.

Имеются также указания на эффективность вальпроатов при лечении посттравматического стрессового расстройства (R. Clark и соавт., 1999; A. Swann, 2002).

Шизоаффективный психоз, или шизоаффективное расстройство (ШАР), по своим психопатологическим характеристикам примыкает к БАР. В этой связи правомерно ожидать хорошего терапевтического эффекта вальпроатов, тем более что диагноз ШАР отличается нестабильностью и может часто трансформироваться в диагноз БАР и диагноз так называемого острого преходящего психотического расстройства (А. Marneros, 2004).

В этой связи понятно, что вальпроаты оказывают положительный эффект при его терапии. Так, в работах А. Bogan и соавт. (2000 г.) и М. DelBello и соавт. (2000 г.) установлен положительный терапевтический эффект вальпроатов у 75% больных. С нашей точки зрения, эти данные говорят как о феноменологической, так и о патогенетической близости БАР и ШАР.

Шизофрения формально не является прямым показанием для назначения вальпроатов, как и антиконвульсантов вообще. Тем не менее с конца 1990-х годов стали появляться публикации о применении вальпроатов в качестве дополнительных назначений к нейролептической терапии у больных шизофренией. Здесь следует подчеркнуть преимущество вальпроатов перед карбамазепином в том смысле, что в отличие от последнего вальпроаты не снижают концентрацию нейролептических препаратов, применяемых для лечения шизофрении (A. Swann, 2002).

В этой связи следует указать на исследования А. Wassef и соавт. (2000, 2001 гг.) с участием больных шизофренией и принимающих терапию галоперидолом. Существенно, что дополнительное применение вальпроатов приводило к гораздо более выраженному улучшению психического состояния в отличие от назначения плацебо.

Представленные в настоящем обзоре данные показывают терапевтические возможности вальпроатов, позво-

ляющие достигнуть положительных результатов не только у больных эпилепсией и БАР, но и при других диагностических категориях. Эффективность этих соединений не всегда была доказана в условиях двойного слепого метода. Тем не менее при подтверждении их эффекта при терапии всех рассмотренных состояний в строгих условиях двойного слепого метода и рандомизации с плацебо практическая психиатрия обретет новые подходы к лечению рассмотренных расстройств.

#### Литература/References

1. Abbott F, Anari M. *Chemistry and biotransformation. Valproate*. Ed. by W. Lösber, 1999; p. 47–75.
2. Baetz M, Bowen RC. *Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. Can J Psychiatry* 1998; 43: 73–7.
3. Biggs CS, Pearce BR, Fowler LJ et al. *Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine, dopamine, and their metabolites in the rat brain: an in vivo microdialysis study. J Neurochem* 1992; 59: 1702–8.
4. Bogan AM, Brown ES, Suppes T. *Efficacy of divalproex therapy for schizoaffective disorder. J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 520–2.
5. Bowden C, Brugger A, Swann A et al. *Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. JAMA* 1994; 271: 918–24.
6. Calabrese J, Delucchi G. *Phenomenology of rapid cycling manic depression and its treatment with valproate. J Clin Psychiatry* 1989; 50: 30–4.
7. Calabrese J, Woysville M, Kimmel S et al. *Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 280–3.
8. Carrax G, Darbon M, Lebreton S et al. *Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique et de ses dérivés. Therapie* 1964; 19: 468–76.
9. Clark RD, Canive JM, Calais LA et al. *Divalproex in posttraumatic stress disorder: an open-label clinical trial. J Trauma Stress* 1999; 12: 395–401.
10. Davis LL, Kabel D, Patel D et al. *Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 647–52.
11. DelBello MP, Lopez-Larson MP, Getz GE et al. *Treatment of schizoaffective disorder with divalproex sodium. Schizophr Res* 2000; 46: 77–9.
12. Donovan SJ, Susser ES, Nunes EV et al. *Divalproex treatment of disruptive adolescents: a report of 10 cases. J Clin Psychiatry* 1997; 58: 12–5.
13. Emrich H, von Zerssen D, Kissling W et al. *Effect of sodium valproate in mania. The GABA hypothesis of affective disorders. Arch Psychiatr Nervenkr* 1980; Bd. 229: 1–16.
14. Förstl H. *Neurodegenerative und verwandte Erkrankungen. Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen. 2 Auflage. Berlin: Springer Medizin Verlag, 2005; s. 144–75.*
15. Fountain N, Dreifuss F. *The future of valproate. Valproate. Ed. by W. Lösber, 1999; p. 265–76.*
16. Gualtieri CT. *Neuropsychiatry and behavioral pharmacology. Berlin: Springer-Verlag, 1991.*
17. Hirsch E, Schmitz B, Carreño M. *Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. Acta Neurologica Scand* 2003; 108 (Suppl. 180): 23–32.
18. Hollander E, Allen A, Lopez RP et al. *A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. J Clin Psychiatry* 2001; 62: 199–203.
19. Hooper W, Franklin M, Glue P et al. *Effect of felbamate on valproic acid disposition in healthy volunteers: inhibition of b-oxidation. Epilepsia* 1996; 37: 91–7.
20. Ichikawa J, Meltzer HY. *Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT1A receptor activation. Eur J Pharmacol* 1999; 380: R1–R3.
21. Janz D. *"Auchwach"-epilepsien (als ausdrück einer den "nacht" oder "schlaf"-epilepsien gegenüberstehenden verlaufsform epilep-*

- tischer erkrankungen. Arch Psychiat Nervenkr 1953; Bd. 191: 73–98.
22. Kalinin VV. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? Drug Safety 2007; 30 (2): 123–42.
  23. Kalinin V, Polyanskiy D. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy. Epilepsy Behav 2005; 6 (3): 424–9.
  24. Kalinin V, Polyanskiy D. Gender and suicidality prediction in epilepsy. Epilepsy Behav 2005; 7 (4): 657–63.
  25. Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. J Clin Psychiatry 1998; 59: 676–80.
  26. Keck P, Taylor V, Tugrul K et al. Valproate treatment of panic disorders and lactate-induced panic attacks. Biol Psychiatry 1993; 33: 542–6.
  27. Kemp LI. Sodium valproate as an antidepressant. Br J Psychiatry 1992; 160: 121–3.
  28. Ketter T, Post R, Theodore W. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. Neurology 1999; 53 (Suppl. 2): S53–S67.
  29. Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. J Clin Psychiatry 2000; 61: 123–8.
  30. Linnoila M, Vuokari M, Hietala O. Effect of sodium valproate on tardive dyskinesia. Br J Psychiatry 1976; 129: 114–9.
  31. Lösber W. Pharmacological effects and mechanisms of action. Valproate. Ed. by W Lösber. Basel: BirkbKuser Verlag, 1999; p. 7–45.
  32. Lösber W. The discovery of valproate. Valproate. Ed. by W Lösber, 1999; p. 1–3.
  33. Lösber W. Valproic acid. Mechanisms of action. In: Antiepileptic Drugs, fifth edition Ed. by R Levy, R Mattson, B Meldrum, E Perucca. Philadelphia: LWW, 2002; p. 767–79.
  34. Marneros A. Das Neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen. Georg Thieme Verlag 2004; 781.
  35. Meunier H, Carraz G, Meunier Y et al. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. 1er memoire: Propriétés antiepileptiques. Thérapie 1963; 18: 435–8.
  36. Miller CH, Fleischbacker WW. Neurologische Neuroleptika-Nebenwirkungen. Klinische Neuro-Psychiatrie. Neurologie psychischer Störungen Psychiatrie neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Thieme Verlag, 2000; S. 449–78.
  37. Nair NP, Lal S, Schwartz G et al. Effect of sodium valproate and baclofen in tardive dyskinesia: clinical and neuroendocrine studies. Adv Biochem Psychopharmacol 1980; 24: 437–41.
  38. Niedermier JA, Nasrallah HA. Clinical correlates of response to valproate in geriatric inpatients. Ann Clin Psychiatry 1998; 10: 165–8.
  39. Pies R, Adler DA, Ebrenberg BL. Sleep disorders and depression with atypical features: response to valproate. J Clin Psychopharmacol 1989; 9: 352–7.
  40. Post R. Valproate use in psychiatry: a focus on bipolar illness. Valproate. Ed. by W Lösber, 1999; p. 167–201.
  41. Schmidt D. Adverse effects and interactions with other drugs. Valproate. Ed. by W Lösber, 1999; p. 224–64.
  42. Swann AC. Valproic acid. Clinical efficacy and use in psychiatric disorders. In: Antiepileptic Drugs, 5th edition. Ed. by R Levy, R Mattson, B Meldrum, E Perucca. Philadelphia: LWW, 2002; p. 828–36.
  43. Wassef AA, Dott SG, Harris A et al. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment acute exacerbations of chronic schizoprenia. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 357–61.
  44. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D et al. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizoprenia: clinical and economic implications. J Clin Psychopharmacol 2001; 21: 21–6.
  45. Wetterling T. Organische psychische Störungen. Hirnorganische Psychosynrome. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2002.
  46. Whitton PS, Oreskovic D, Jernej B et al. Effect of valproic acid on 5-hydroxytryptamine turnover in mouse brain. J Pharm Pharmacol 1985; 37: 199–200.
  47. Winsberg M, Degolia S, Strong C et al. Divalproex in medication naïve bipolar II depression. APA New Research Program and Abstracts 1997; Abstr. NR113: 97.
  48. Yuen A, Land G, Weatherley B et al. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigene metabolism. Brit J Clin Pharmacol 1992; 33: 511–3.
  49. Zimmer R, Teelken AW, Gündürewa M et al. Effect of sodium valproate on CSF GABA, cAMP, cGMP and homovanillic acid levels in men. Brain Res Bull 1980; 5 (Suppl. 2): 585–8.

**Сведения об авторе**

**Калинин Владимир Вениаминович** – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ МНИИП. E-mail: doct.kalinin@mail.ru

# Роль мемантина в терапии постинсультных состояний: механизм действия и практические результаты

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

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

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

✉yubikov@gmail.com

Мемантин – это бесконкурентный антагонист (негативный аллостерический модулятор магниевого сайта) NMDA-рецепторов. NMDA-опосредованная эксайтотоксичность играет важную роль в патогенезе ишемических и геморрагических поражений центральной нервной системы и во многом предопределяет выраженность неврологического и когнитивного дефицита после них и долгосрочные функциональные исходы. Мемантин, как NMDA-антагонист, обладает нейропротективными, противовоспалительными и противовоспалительными свойствами и может способствовать уменьшению когнитивного и неврологического дефицита после острого нарушения мозгового кровообращения, а также постинсультных депрессивных и тревожных состояний, постинсультной апатии, утомляемости и патологической дневной сонливости, ускорению восстановления больных и их более активному участию в нейрореабилитационных программах. В данной статье мы подробно рассматриваем доказательную базу для применения мемантина при постинсультных состояниях.

**Ключевые слова:** мемантин, эксайтотоксичность, NMDA-рецептор, глутамат, гомоцистеин, острое нарушение мозгового кровообращения, ишемия мозга, постинсультная деменция, постинсультная апатия и утомляемость, постинсультная депрессия и тревога, постинсультная афазия.

**Для цитирования:** Беккер Р.А., Быков Ю.В. Роль мемантина в терапии постинсультных состояний: механизм действия и практические результаты. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (3): 44–53.

## Memantine in post-stroke states: mechanism of its therapeutic activity and results of its clinical use

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

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

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

✉yubikov@gmail.com

Memantine is an uncompetitive antagonist (negative allosteric modulator of the magnesium site) of NMDA receptors. NMDA-mediated excitotoxicity plays an important role in the pathogenesis of ischemic and hemorrhagic CNS lesions. It largely predetermines neurological and cognitive deficits after such lesions and their long-term functional outcomes. Memantine, as an NMDA antagonist, possesses neuroprotective, anti-inflammatory and anti-oedematous properties. Thus, memantine can help reduce cognitive and neurological deficits commonly seen after stroke, as well as post-stroke depressive and anxiety states, post-stroke apathy, fatigue and excessive daytime drowsiness. Memantine also can accelerate patient recovery after stroke and allow or make possible their more active participation in neurorehabilitation programs. In this article, we consider in detail the existing evidence base for the use of memantine in post-stroke states.

**Key words:** memantine, excitotoxicity, NMDA receptor, glutamate, homocysteine, stroke, cerebral ischemia, post-stroke dementia, post-stroke apathy and fatigue, post-stroke depression and anxiety, post-stroke aphasia.

**For citation:** Bekker R.A., Bykov Yu.V. Memantine in post-stroke states: mechanism of its therapeutic activity and results of its clinical use. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2017; 19 (3): 44–53.

### Обоснование актуальности

Согласно современным взглядам, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является сложным неврологическим синдромом. В патогенезе ОНМК перво-степенное значение придается острому нарушению мозгового кровотока (что и следует из самого названия синдрома). Это нарушение мозгового кровотока возникает либо вследствие резкого спазма или тромбоза мозговых сосудов (острой ишемии мозга), либо вследствие внутричерепного кровоизлияния (геморрагии). А это в свою очередь приводит к развитию острого неврологического дефицита (K.Strong и соавт., 2007).

Важно знать, что повреждение мозга даже в большей мере обусловлено не самой ишемией или кровоизлиянием, а возникающими в зоне поражения и в непосредственной близости от нее такими изменениями, как отек мозга, эксайтотоксическое воздействие глутамата и воспалительных цитокинов, избыточный входящий ток ионов каль-

ция, усиление окислительного стресса при частичном восстановлении кровотока, отравление мозга токсичными продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности альдегидами, такими как акролеин (T.Uemura и соавт. 2016). Все это укладывается в так называемую модель ишемии–реперфузии, согласно которой главным повреждающим фактором является даже не сама ишемия, а вызванные ею приспособительные изменения в метаболизме клеток (переключение на анаэробные пути метаболизма), которые при частичном восстановлении перфузии приводят к резкому метаболическому взрыву и оксидативному стрессу. Поэтому специалисты давно искали способы ограждения нервных клеток пациентов, уже пострадавших от ишемии и гипоксии в результате ОНМК, от дополнительного повреждения, создаваемого оксидативным стрессом, продуктами ПОЛ, свободными радикалами, глутаматом и избытком ионов кальция (W.Krzyzanowska и соавт., 2016).

Согласно классическому определению ОНМК, данному еще в 70-х годах XX в., это состояние представляет собой синдром, характеризующийся быстрым, внезапным развитием клинических признаков центрального неврологического дефицита: утраты, выпадения или ослабления тех или иных функций головного мозга (S.Hatano, 1976). Для диагноза ОНМК необходимо, чтобы симптомы центрального неврологического дефицита сохранялись на протяжении не менее чем 24 ч. При ОНМК отмечается высокая частота летальных исходов.

По статистике от 85 до 95% всех случаев ОНМК имеют ишемическую природу (возникают вследствие тромбоза или тромбоэмболии мозговых сосудов, реже вследствие резкой церебральной вазоконстрикции), а оставшиеся 10–15% – имеют геморрагическую природу (возникают вследствие кровоизлияния в мозг, например, при разрыве аневризм мозговых сосудов) [S.Kaithoju, 2015].

На сегодняшний день ОНМК и их последствия являются одними из ведущих причин как смертности, так и длительной или даже пожизненной, необратимой инвалидизации взрослых во всем мире. Это приводит к масштабным негативным физическим, социальным, экономическим последствиям не только для самих пациентов с ОНМК, но и для их семей, родственников, работодателей, к возрастанию нагрузки на систему медицинского обслуживания населения и на социальные службы (V.Feigin и соавт., 2009). По этой причине ОНМК и их последствия являются актуальными не только медицинскими, но и социальными проблемами современности (О.С.Левин, Е.Е.Васенина, 2015).

По данным Всемирной организации здравоохранения, ОНМК и их последствия на сегодняшний день являются третьей по распространенности причиной заболеваемости и смертности во многих странах мира, уступая только онкологическим заболеваниям и заболеваниям сердца (H.Kafi и соавт., 2014; S.Kaithoju, 2015; B.Chen и соавт., 2017). Важно, что ОНМК сопровождается высоким риском летального исхода или инвалидизации. Так, в мире из 15,5 млн ежегодно регистрируемых случаев ОНМК, летальность составляет около 5,5 млн, или около 35%. ОНМК также является одной из ведущих причин длительной или стойкой (пожизненной) инвалидизации. В такой развитой стране, как США, около 7 млн человек страдают от последствий инсультов (A.Go и соавт., 2013; J.Mackay, G.Mensah, 2004; S.Kaithoju, 2015). ОНМК также остается одной из ведущих причин длительной нетрудоспособности в США, что приводит к экономическим потерям, оцениваемым приблизительно в 38 млрд дол. США в год (A.Go и соавт., 2013). Более 2/3 этих экономических потерь составляют прямые затраты на здравоохранение для пациентов с ОНМК. Оставшиеся 21 млрд дол. США в год представляют собой косвенные расходы, в том числе на социальную помощь, реабилитационные программы, оплату временной нетрудоспособности или пособий по инвалидности и др. (V.Padma и соавт., 2016).

Благодаря развитию медицины и улучшению организации общественного здравоохранения летальность от ОНМК в развитых странах ежегодно снижается. Так, например, в 2008 г. в США летальность от ОНМК составила 40,6 на каждые 100 тыс. населения. Это на 3/4 (75%) меньше, чем усредненная летальность от ОНМК за период с 1931 по 1969 г. (A.Towfighi, J.Saver, 2011). Со снижением летальности все большее значение приобретает длительная или пожизненная инвалидизация выживших после перенесенного ОНМК. В последние годы эта проблема привлекает внимание многих исследователей (X.Beristain, E.Golombievski, 2015; C.Stinear, 2016; M.Starosta и соавт., 2016; S.Belagaje, 2017; E.Lendraitene и соавт., 2017; J.Cassidy, S.Cramer, 2017).

Несмотря на то что достаточно давно было показано, что участие постинсультных пациентов в реабилитационных программах сокращает процент инвалидности у перенесших ОНМК и уменьшает тяжесть и продолжительность инвалидизации, а профилактическое лечение снижает вероятность повторных ОНМК (Stroke Unit Trialists' Collaboration, 2009), до сих пор лишь 30% (менее 1/3) больных, перенесших ОНМК, получают весь необходимый объем стационарного и амбулаторного реабилитационного и профилактического лечения (Centers for Disease Control and Prevention, 2005).

Внедрение современных технологий значительно улучшило диагностику и лечение ОНМК. Это способствовало снижению смертности в острейшем и остром периоде инсульта (В.И.Скворцова и соавт., 2007). Сегодня в острейшем периоде ишемического инсульта «золотым стандартом» лечения является экстренная тромболитическая терапия – ЭТТ (I.Pena и соавт., 2017; M.Klegerman, 2017). Рекомбинантный активатор плазминогена тканевого типа на сегодняшний день является единственным одобренным при ишемическом инсульте видом ЭТТ (A.Montagne и соавт., 2012).

Однако ЭТТ имеет свои противопоказания, побочные эффекты и ограничения ее эффективности и применимости. Во-первых, ЭТТ эффективна только в первые часы ишемического инсульта. Во-вторых, у пациентов старше 60 лет ЭТТ значительно менее эффективна (дает гораздо более низкий процент успешной реканализации тромба) и значительно более рискованна (дает наибольший процент побочных эффектов и осложнений, в частности, внутричерепных кровоизлияний на фоне ЭТТ). При этом с увеличением возраста больного старше 60 лет риск, связанный с проведением ЭТТ, прогрессивно увеличивается, а ее ожидаемая польза и вероятность успешной реканализации тромба – снижаются (О.С.Левин, Е.Е.Васенина, 2015). Из-за этого в большинстве европейских клиник ЭТТ редко проводят пациентам старше 60 лет с ишемическим инсультом (О.С.Левин, Е.Е.Васенина, 2015).

Затруднения и ограничения, связанные с безопасностью ЭТТ в тех или иных клинических ситуациях (например, при ишемическом ОНМК у пожилых), вызвали необходимость в поиске альтернативных терапевтических подходов к лечению ОНМК, не включающих в себя применение ЭТТ. К таким альтернативным терапевтическим подходам относятся применение тех или иных методов нейротекции, в частности, охлаждения мозга или введения альбумина. Однако эффективность и безопасность этих методов при ишемическом инсульте еще только предстоит доказать (B.Sutherland и соавт., 2012).

В качестве одной из возможных нейропротективных стратегий при ОНМК были предложены различные вмешательства, основывающиеся на торможении или предотвращении тех или иных молекулярных и биохимических явлений, которые, как предполагается, играют роль в патогенезе ишемического повреждения и гибели клеток (S.Davis и соавт., 2000). При этом в доклинических исследованиях были изучены более 1 тыс. различных потенциальных нейропротективных агентов. Оказалось, что многие из них, по крайней мере в экспериментальных моделях, действительно способны оказывать нейропротективное действие при ОНМК и ускорять восстановление после него (V.O'Collins и соавт., 2006). В том числе в качестве одной из возможных стратегий нейропротекции и уменьшения последствий ОНМК изучалась и блокада N-метил-D-аспарататных (NMDA)-рецепторов (P.Lapchak, 2006).

Среди прочих антагонистов NMDA-рецепторов, изучавшихся в качестве возможных нейропротекторов при ОНМК, таких как кетамин, декстрометорфан, N-ацетилтистеин, особое внимание специалистов привлек мемантин,

производное амантадина (1-амино-3,5-диметиладамантан) [B.Chen и соавт., 2017]. Особый интерес к мемантину объясняется особенностями его механизма действия. В частности, важно то, что мемантин «физиологичен» и блокирует лишь эффекты чрезмерной активации NMDA-рецепторов, не препятствуя поддержанию их нормального, физиологического уровня активности, что важно для процессов нейропластичности и памяти (J.Johnson, S.Kotermanski, 2006).

Мемантин, в отличие, например, от кетамина, является бесконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, который связывается с магниевым сайтом этого рецептора, причем только в его открытой, активной конфигурации и, имитируя физиологический эффект ионов магния, предотвращает чрезмерную активацию рецептора (B.Chen и соавт., 2017). В 2002 г. мемантин был одобрен в Европейском союзе, а в 2003 г. и в США для лечения умеренных и тяжелых форм болезни Альцгеймера. Позже, в связи с его хорошей переносимостью, эффективностью и безопасностью, его применение было признано допустимым и оправданным и при легких формах этой болезни, и при «легких когнитивных нарушениях» по DSM-5, как предшественниках клинической манифестации болезни Альцгеймера (M.Allgaier, C.Allgaier, 2014). В дальнейшем многочисленными РКИ было показано, что мемантин также является эффективным, безопасным и хорошо переносимым средством для лечения сосудистой деменции (J.Orgogozo и соавт., 2002).

Вследствие вышеупомянутой физиологичности механизма действия, удобства применения, хорошей переносимости, эффективности и безопасности мемантин сегодня расценивается как один из наиболее перспективных нейропротективных агентов (P.Lapchak, 2006; Y.Namade и соавт., 2014).

### **Обоснование терапевтической эффективности мемантина при постинсультных состояниях**

Достаточно давно известен тот факт, что головной мозг особенно чувствителен к ишемическим, гипоксическим и гипогликемическим повреждениям – более чувствителен, чем любые другие ткани организма (T.Lai и соавт., 2014). При этом особенно чувствительны к ишемии и гипоксии эволюционно более молодые области мозга, например кора больших полушарий (особенно слой неокортекса) и гиппокамп, т.е. области, от которых особенно зависят высшие психические функции, мышление, память, речь, сенсорная интеграция и др. (T.Lai и соавт., 2014).

В то же время давно известно и то, что, в отличие от других тканей, в которых последствия ишемического или гипоксического повреждения проявляются немедленно и в полном объеме, последствия такого повреждения мозга могут постепенно усугубляться в течение многих месяцев (T.Lai и соавт., 2014). В частности, было давно известно, что последствия перенесенной внутриутробной гипоксии плода или трудных родов и родовой травмы могут быть неочевидными у младенца или маленького ребенка и впервые могут проявиться лишь в школьном или студенческом возрасте. Что в свое время привело к формулировке концепций «минимального повреждения мозга» и «минимальной мозговой дисфункции» как предшественников современной концепции синдрома дефицита внимания и гиперактивности (J.Martinez-Badía, J.Martinez-Raga, 2015). Аналогичная задержка в развитии отсроченных последствий гипоксии мозга давно известна для, например, отравлений угарным газом, последствия которых могут проявиться в полном объеме лишь через несколько месяцев, или для последствий ионизирующего облучения головного мозга (отсроченное развитие лучевой деменции) [J.Martinez-Badía, J.Martinez-Raga, 2015]. Это справедливо и

для ишемического инсульта, весь масштаб негативных последствий которого нередко становится очевидным не сразу, а лишь несколько месяцев спустя (T.Lai и соавт., 2014).

Эксперименты на животных, как и клинические данные, показывают, что клетки головного мозга проявляют высокую способность к пластичности и приспособляемости, к восстановлению утраченных нервных связей и функций после перенесенного ОНМК (Y.Namade и соавт., 2014). В то же время показано, что повреждение мозга при ишемии связано не столько с самой ишемией, сколько с переходными и адаптационными процессами, длящимися около 10 мин, и с последующей частичной реперфузией и происходящими при ней окислительно-метаболическим взрывом, образованием большого количества свободных радикалов и др. (T.Lai и соавт., 2014). При ишемии и последующей частичной реперфузии происходит сложный каскад биохимических процессов, приводящий в конечном итоге к апоптотической гибели нейронов (B.Sutherland и соавт., 2012). В экспериментах на животных, где моделировали ишемию головного мозга, была убедительно продемонстрирована отсроченная гибель нейронов гиппокампа после транзиторной ишемической атаки и последующей реперфузии и роль в этом окислительно-метаболического взрыва, эксайтотоксичности глутамата и внутриклеточного накопления ионов кальция (A.Sheldon, M.Robinson, 2007). Таким образом, эта отсрочка гибели нейронов после перенесенной ишемии – давно и хорошо известное явление, хотя его причины и механизмы развития до сих пор до конца не изучены (A.Sheldon, M.Robinson, 2007).

Интерес к роли глутамата в развитии отсроченного ишемического повреждения нейронов первоначально был основан на обнаружении того факта, что глутамат натрия, популярная пищевая добавка китайской и японской кухни, оказался нейротоксичен по отношению к нейронам внутреннего слоя сетчатки глаза мыши (T.Lai и соавт., 2014). Вскоре после этого было показано, что глутамат является важнейшим эндогенным возбуждающим нейромедиатором и что он вызывает входящий ток ионов кальция в нервную клетку, ее возбуждение (деполяризацию ее мембраны) и повышение интенсивности окислительного метаболизма в ней. Затем было показано, что нейротоксическое действие избытка глутамата не ограничивается воздействием на нейроны сетчатки глаза мыши и что оно наблюдается также по отношению к периферическим и центральным нейронам у разных видов экспериментальных животных, таких как кролики, мыши, крысы и макаки резус (T.Lai и соавт., 2014).

Впервые связь между глутаматом и повреждающим воздействием ишемии попала в поле зрения ученых в 1959 г., когда нидерландский исследователь Ван Харфельд обнаружил, что нанесение глутамата на срезы мозговой ткани способствует повышению регенеративной активности клеток мозга (A.Van Harreveld, 1959). На этом основании он предположил, что глутамат, который тогда получали опять-таки из экстрактов головного мозга животных, может обладать репаративным эффектом и участвует в процессах постинсультного восстановления (A.Van Harreveld, 1959).

Сегодня мы знаем, что глутаматергическая система мозга очень сложна и что в ней имеется несколько различных типов рецепторов, в частности AMPA, NMDA и метаболитные глутаматные (mGluR нескольких подтипов). Мы знаем сегодня также, что эффект глутамата – нейропротективный и репаративный или, напротив, нейротоксический – существенно зависит от локальной концентрации глутамата и что низкие концентрации глутамата оказывают нейропротективное и про-когнитивное действие,

преимущественно стимулируя AMPA-рецепторы (на этом основана разработка нового класса ноотропов и нейропротекторов – селективных ампакинов), в то время как высокие концентрации – нейротоксичны, поскольку начинает преобладать стимуляция NMDA-рецепторов (T.Lai и соавт., 2014). Таким образом, обнаруженное Ван Харфелдом нейропротективное действие низких концентраций глутамата вовсе не противоречит тому, что мы знаем о глутамате и глутаматергической системе сегодня.

Во множестве исследований установлено, что ОНМК приводит к избыточному высвобождению глутамата и к чрезмерной активации NMDA-рецепторов. Это в свою очередь вызывает массивный ток ионов кальция внутрь активированных клеток. Избыточное накопление внутриклеточного кальция приводит к активации каспаз и кальпаина и запуску процесса апоптоза (программируемой клеточной смерти) [B.Chen и соавт., 2017]. Таким образом, очаговая ишемия мозга вызывает следующий каскад реакций: NMDA-опосредованная эксайтотоксичность, ионный дисбаланс с накоплением внутриклеточного кальция, окислительный стресс и свободнорадикальное повреждение клеток, воспаление и в конечном итоге апоптоз нейронов и клеток глии (M.Aarts, M.Tymianski, 2005; D.Rossi и соавт., 2007; M.Ginsberg, 2009; B.Sutherland и соавт., 2012).

Одной из главных патофизиологических причин повреждения центральной нервной системы (ЦНС) при ишемическом инсульте, начинающей играть роль быстрее других механизмов уже вскоре после начала ишемии и возможно играющей наиболее существенную роль в определении конечных масштабов ишемического повреждения мозга, является опосредованная глутаматом эксайтотоксичность. Именно она вызывает распространенный апоптоз нервных и глиальных клеток и последующие за этим функциональные нарушения (U.Dirnagl и соавт., 1999; S.Lipton, 2004; J.Cummings и соавт., 2006). Первым шагом к развитию глутамат-опосредованной эксайтотоксичности при ОНМК является быстро наступающее (измеряемое минутами) повышение внеклеточного содержания глутамата в ишемизированной области головного мозга (H.Benveniste и соавт., 1984; A.Mitani и соавт., 1990; L.Dawson и соавт., 2000). Доказано, что именно глутаматопосредованная эксайтотоксичность вызывает воспаление, апоптоз нервных и глиальных клеток и нейродегенеративные изменения, приводящие к тем или иным функциональным нарушениям (например, параличам, афазии и т.п.), наблюдаемым после ОНМК (U.Dirnagl и соавт., 1999; E.Lo и соавт., 2005). Избыточная стимуляция NMDA-рецепторов и сама по себе способна привести к эксайтотоксичности и к нарушению процессов долговременной потенциации, лежащих в основе памяти и обучаемости. Однако негативное воздействие эксайтотоксичности многократно усиливается в условиях дефицита энергии, вызываемого, например, ишемией или гипоксией мозга, и в условиях оксидативного стресса, наступающего при реперфузии (частичном восстановлении мозгового кровотока по коллатералиям) [О.С.Левин, Е.Е.Васенина, 2015].

Показано, что в условиях гипоксии и энергетического дефицита, наблюдаемых при ОНМК, происходит снижение внутриклеточного содержания аденозинтрифосфата (АТФ). Это в свою очередь приводит к уменьшению трансмембранного электрохимического градиента  $Na^+/K^+$ . А это приводит к тому, что механизмы захвата и транспорта глутамата и моноаминов начинают работать в противоположную от нормальной сторону – не на всасывание (обратный захват) глутамата и моноаминов из межклеточного пространства или синаптической щели обратно в клетку, а наоборот, на их выброс или выделение в межклеточное пространство или в синаптическую щель. Повышение внеклеточных концентраций глутамата и моноаминов

приводит к перевозбуждению окружающих нервных клеток и к развитию эксайтотоксичности, воспаления и апоптоза (M.Longuemare, R.Swanson 1995; J.Phillis и соавт., 2000). Однако при восстановлении электрохимических градиентов (например, при частичном восстановлении кровотока за счет реперфузии по коллатералиям и улучшении доставки кислорода и энергии) нормальная работа глутаматных и моноаминовых белков-транспортеров быстро восстанавливается. Это играет роль в уменьшении эксайтотоксичности при ишемическом повреждении мозга (A.Sheldon, M.Robinson, 2007).

Нейропротективные стратегии, направленные на уменьшение явлений эксайтотоксичности и повреждения мозга, подразделяют на первичные и вторичные в зависимости от времени их применения по отношению к моменту ОНМК. Первичной нейропротекцией называется прерывание глутаматно-кальциевого каскада и снижение связанной с ним эксайтотоксичности, высвобождения свободных радикалов и апоптоза нервных клеток в первые часы (до нескольких дней) после инсульта (О.С.Левин, Е.Е.Васенина, 2015). Вторичной нейропротекцией называется стратегия, направленная на уменьшение или ослабление отсроченных цитотоксических и проапоптотических реакций, связанных с воспалительными изменениями в очаге ишемии или кровоизлияния. Эти воспалительные изменения начинают развиваться уже спустя 3–6 ч и продолжают играть роль в отсроченном повреждении мозга до 1–2 нед и более после ОНМК. Поэтому и в этот период применение препаратов для вторичной нейропротекции, в том числе антиглутаматных, таких как мемантин, имеет смысл, даже если время для первичной нейропротекции упущено (О.С.Левин, Е.Е.Васенина, 2015).

В силу сказанного в центре внимания исследователей, занимавшихся изучением различных нейропротективных стратегий при ОНМК, оказались стратегии снижения эксайтотоксических реакций, и в первую очередь глутамат-опосредованных (E.Besancon и соавт., 2008). В частности, внимание исследователей привлекли различные антагонисты NMDA-рецепторов, такие как кетамин, декстрометорфан, миноциклин и, конечно же, мемантин. Последний, предотвращая избыточное возбуждение NMDA-рецепторов и последующий массивный вход в клетку ионов кальция и обрывая тем самым каскад эксайтотоксических событий, может оказывать нейропротективное действие при ОНМК (S.Gauthier и соавт., 2005).

Показано, что мемантин может значительно уменьшить выраженность функциональных нарушений и неврологического дефицита при ОНМК или ишемическом инсульте. Кроме того, мемантин уменьшает снижение АТФ в зоне ишемии, также служащее одной из причин гибели нейронов из-за связанного со снижением АТФ дефицита энергии (B.Chen и соавт., 2017). Эти данные дают теоретические основания предполагать, что мемантин может играть важную профилактическую роль в снижении повреждения и апоптоза нейронов после ОНМК и является перспективным терапевтическим агентом при этой патологии (B.Chen и соавт., 2017).

Избыточное накопление внеклеточного глутамата в зоне повреждения наблюдается также в раннем периоде экспериментальной внутримозговой гематомы (экспериментальной модели геморрагического инсульта) [S.Lee и соавт., 2006].

Как мы уже упоминали выше, острая гипоксия приводит к быстрой мобилизации глутаматных и моноаминовых транспортеров и к их работе в обратном направлении, что вызывает эксайтотоксическое повреждение и гибель нейронов от апоптоза. В то же время быстрая мобилизация глутаматных и моноаминовых транспортеров к работе в «правильном» направлении, происходящая при восстанов-

лении поставок энергии и внутриклеточного содержания АТФ и нормализации трансмембранного электрического потенциала и градиента  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , играет важную роль в эндогенных механизмах саногенеза и нейропротекции после ОНМК, ограничивающих степень повреждения (A.Sheldon, M.Robinson, 2007). Способность мемантина нормализовывать внутриклеточное содержание АТФ и трансмембранные потенциалы нейронов, приводящая к более быстрой нормализации работы моноаминовых и глутаматных транспортеров, к их работе в «правильном» направлении и к уменьшению внеклеточного содержания глутамата, таким образом, помогает естественному саногенезу после ОНМК и представляет собой важный альтернативный механизм его нейропротекторного действия, не связанный напрямую с его NMDA-антагонистической активностью (A.Sheldon, M.Robinson, 2007). Улучшение же когнитивных функций под влиянием мемантина связывают с тем, что он уменьшает или устраняет синаптический «шум», обусловленный чрезмерной активацией NMDA-рецепторов, улучшает соотношение сигнал–шум при синаптической передаче, уменьшает образование  $\beta$ -амилоида и его нейротоксическое и провоспалительное действие, а также нормализует баланс возбуждения и ингибирования в ЦНС (M.Motawaj и соавт., 2011; X.Wang и соавт., 2015).

### Результаты доклинических исследований

Как мы уже упоминали, в ряде доклинических исследований *in vitro* и *in vivo* было выявлено наличие у мемантина нейропротективной активности (S.Gauthier и соавт., 2005; O.C.Левин, E.E.Васенина, 2015). Потенциальная возможность использования мемантина в качестве нейропротектора при ишемическом или геморрагическом инсульте обсуждалась во множестве доклинических исследований на грызунах (P.Francis, 2007). В частности, было показано, что курсовой прием низких доз мемантина приводит к значительно уменьшению размеров зоны поражения, к уменьшению проявлений неврологического дефицита и улучшению поведенческих исходов экспериментального инсульта (Т.Макотрова и соавт., 2013; M.Trotman и соавт., 2015).

Одним из важных механизмов нейропротективного действия мемантина является его способность сильно подавлять активацию таких проапоптотических белков, как кальпаин и различные каспазы, в частности каспаза-3. Это приводит к торможению апоптоза нейронов и глиальных клеток в экспериментальной модели ОНМК (B.Chen и соавт., 2017). Кроме того, что особенно важно для больных с ишемическим инсультом, получающих ЭТТ, было также обнаружено, что мемантин снижает или предотвращает нейротоксические эффекты фибринолизина (активатора плазминогена тканевого типа). Важно также и то, что, снижая нейротоксичность фибринолизина, мемантин не снижает его полезной фибринолитической активности и одновременно уменьшает вредные последствия длительной ишемии и гипоксии мозга, проистекающие от несвоевременного, отсроченного или чрезмерно замедленного тромболитизиса (A.Montagne и соавт., 2012). Благодаря этим свойствам мемантин уменьшает объем поражения, выраженность неврологического и когнитивного дефицита в экспериментальной модели ЭТТ при ОНМК (A.Montagne и соавт., 2012).

Многочисленные эксперименты *in vitro* и *in vivo* показывают, что мемантин уменьшает повреждение головного мозга и летальность при экспериментальном ОНМК в условиях, приближенных к естественным. Кроме того, мемантин также повышает количество стволовых клеток – предшественников нейронов, способных мигрировать в окружающую очаг поражения зону из неповрежденных

тканей вблизи очага, усиливает нейрогенез и тем самым способствует постинсультным восстановительным процессам. Эти данные позволяют предположить, что способность мемантина ингибировать NMDA-рецепторы достаточно выражена для того, чтобы оказывать клинически значимое нейропротективное действие, блокировать эксайтотоксичность и усиливать нейрогенез и восстановительные процессы (C.Volbracht и соавт., 2006).

Введение мемантина способствует уменьшению острой глутаматопосредованной эксайтотоксичности в экспериментах на животных моделях как с диффузной церебральной ишемией, так и с локальной ишемией лобных долей (P.Stieg и соавт., 1993; F.Block, M.Schwarz, 1996; T.Frankiewicz, C.Parsons, 1998; H.Chen и соавт., 1998). Приводятся также данные, что мемантин улучшает постинсультное неврологическое восстановление и пластичность головного мозга (Y.Wang и соавт., 2017). Важно, что эксперименты на животных показывают, что терапевтический эффект в постинсультном периоде оказывают именно низкие дозы, в то время как высокие дозы неэффективны и даже могут быть противопоказаны в данном состоянии (M.Trotman и соавт., 2015). Результаты экспериментов на животных свидетельствуют о том, что мемантин улучшает состояние после инсульта за счет снижения воспалительной активации астроглии и ее разрастания (астроглиоза). Кроме того, мемантин способствует улучшению васкуляризации и коллатерального кровотока, что приводит к улучшению восстановления сенсорных и моторных функций коры после экспериментальной ишемии мозга (H.Lopez-Valdes и соавт., 2014).

Показано также, что мемантин уменьшает перифокальный отек и воспаление, воспалительную инфильтрацию зоны поражения, апоптоз нейронов и глиальных клеток в зоне поражения, улучшает функциональное восстановление в экспериментальных моделях внутримозговой гематомы (геморрагического инсульта) [S.Lee и соавт., 2006]. Показано, что нейропротективная эффективность мемантина при экспериментальном геморрагическом инсульте значительно повышается при его совместном применении с селективным ингибитором циклооксигеназы 2-го типа целекоксибом (D.Sinn и соавт., 2007). При этом показано, что мемантин в большей мере уменьшает перифокальный отек и распространение зоны поражения вокруг гематомы вследствие сдавления тканей, в то время как целекоксиб в большей мере уменьшает воспаление в зоне поражения (D.Sinn и соавт., 2007).

В еще одном исследовании было показано, что комбинация мемантина с  $\beta$ -адренергическим агонистом кленбутеролом, способным благодаря своему  $\beta$ -агонизму расширять сосуды в ишемизированной зоне и повышать секрецию BDNF и его концентрацию в зоне поражения, также приводит к повышению терапевтической эффективности в экспериментальной модели ишемического инсульта (C.Culmsee и соавт., 2004). Как уже упоминалось, мемантин также уменьшает нейротоксическое действие фибринолизина (активатора плазминогена тканевого типа) и поэтому может использоваться в качестве дополнительного средства с целью повышения безопасности ЭТТ (A.Montagne и соавт., 2012). Кроме того, в экспериментальных моделях на животных мемантин способствует более раннему восстановлению неврологических и когнитивных функций в раннем постинсультном периоде (Y.Wang и соавт., 2016).

Доказанная во множестве экспериментов на животных эффективность мемантина в устранении или уменьшении постинсультных нарушений как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте, а также в повышении безопасности ЭТТ сделала его хорошим кандидатом на внедрение в клиническую практику при ОНМК (H.Lopez-Valdes и соавт., 2014). Ниже мы рассмотрим данные об эф-

фективности применения мемантина при ОНМК и постинсультных состояниях в клинической практике.

### **Результаты клинического изучения мемантина при постинсультных состояниях** **Когнитивные нарушения**

В открытых натуралистических исследованиях (т.е. исследованиях, проводившихся в естественных клинических условиях) было показано, что мемантин способен уменьшать когнитивные нарушения после ОНМК за счет уменьшения степени повреждения мозга, вызванного его ишемией (Т.Watanabe и соавт., 2010; С.Babu, М.Ramanathan, 2011; U.Kilic и соавт., 2013). Некоторыми авторами указывается, что полезность мемантина в уменьшении постинсультных когнитивных нарушений все еще остается сомнительной (P.Gorelick и соавт., 2011; A.Shih и соавт., 2013). Тем не менее первые положительные результаты, полученные в открытых исследованиях в клинике, наряду с уже упоминавшимися выше положительными результатами экспериментов на животных дали основания как для продолжения дальнейшего изучения мемантина в клинике, так и для осторожного терапевтического оптимизма по поводу его внедрения в практику.

Так, в ряде исследований было показано, что назначение мемантина в остром периоде глобальной церебральной ишемии способствует уменьшению выраженности когнитивных расстройств, развивающихся в дальнейшем (С.Neim, K.Sontag, 1995; F.Block, M.Schwarz, 1996; Е.А.Коваленко, А.Н.Боголепова, 2016).

Было также отмечено, что при использовании мемантина наблюдается более быстрое и более полное восстановление не только когнитивных, но и моторных, речевых и других неврологических функций (В.Kleiser и соавт., 1995). Кроме того, было показано, что нейропротективный эффект мемантина при ОНМК распространяется не только на его способность уменьшать отрицательное воздействие последствий собственно ОНМК. Применение препарата в постинсультном периоде способствует уменьшению отрицательного влияния на когнитивные функции также таких сопутствующих или предшествовавших до инсульта патологических процессов, как хроническая церебрососудистая недостаточность, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.), депрессия (В.Kleiser и соавт., 1995).

Мемантин в качестве средства коррекции когнитивных нарушений при постинсультных состояниях широко изучался и российскими исследователями. В частности, в работе В.А.Парфенова и соавт. от 2005 г. изучалась эффективность применения мемантина в восстановительном периоде после ишемического инсульта у пациентов с неврологическими нарушениями легкой и умеренной степени выраженности и постинсультными когнитивными нарушениями в сопоставлении с плацебо (В.А.Парфенов и соавт., 2005). В это исследование были включены 40 пациентов, из которых половина (20 человек) составили группу активного лечения, получавшую наряду со стандартной терапией также мемантин в дозе 20 мг/сут, а 2-я половина получала только стандартную терапию плюс плацебо, т.е. составила группу сравнения. При этом авторами было показано, что применение мемантина в составе комплексной терапии в восстановительном периоде после ишемического инсульта не только способствует уменьшению выраженности постинсультных когнитивных нарушений, но также более быстрому и более полному регрессу неврологических расстройств и уменьшению тяжести и длительности инвалидизации вследствие их, более раннему восстановлению работоспособности и привычного уровня повседневной активности (В.А.Парфенов и соавт., 2005).

Эти данные позднее подтвердились в другом более крупном российском исследовании, в котором участвовали уже 350 больных с постинсультными состояниями. Половина из них получали мемантин 20 мг/сут в дополнение к стандартной терапии, другая половина – только стандартную терапию плюс плацебо. Опять-таки и в этом исследовании было показано, что добавление мемантина к стандартной терапии приводит к более эффективному и более раннему устранению постинсультных когнитивных нарушений, более полному и более раннему восстановлению неврологических функций. Кроме того, авторами также была отмечена очень хорошая переносимость мемантина постинсультными больными, малое количество побочных эффектов препарата (С.В.Вербицкая, 2013).

В еще одном российском исследовании от 2007 г. изучалась эффективность применения мемантина у пациентов с более сложной клинической ситуацией – а именно, у пациентов, у которых ОНМК развилось на фоне предшествующей среднетяжелой или тяжелой дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) 2–3-й степени. При этом авторами было показано, что даже у этих проблемных пациентов на фоне приема мемантина в постинсультном периоде происходит более быстрое уменьшение степени выраженности когнитивных нарушений по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию (В.И.Скворцова и соавт., 2007). Кроме того, авторами этого исследования было также показано, что применение мемантина в постинсультном периоде у больных с предшествующей ДЭП способствует повышению их повседневной активности, улучшению психоэмоционального и общесоматического состояния. Положительная динамика когнитивного функционирования по сравнению с плацебо при применении мемантина становилась очевидной уже к концу 1-го месяца лечения, достигала уровня статистической достоверности на 2-м месяце терапии и продолжала сохраняться на протяжении всего 3-месячного срока исследования. Авторами также показано, что улучшение когнитивных функций под влиянием мемантина у постинсультных больных с ДЭП продолжает сохраняться и после отмены препарата в течение как минимум еще 3 мес (В.И.Скворцова и соавт., 2007).

В еще одном российском исследовании от 2005 г. сравнивали эффективность мемантина и пирацетама в отношении уменьшения постинсультных когнитивных нарушений. При этом авторами было выявлено статистически достоверное преимущество мемантина перед пирацетамом. Оно проявилось, в частности, в достоверном улучшении памяти, концентрации и устойчивости внимания, скорости психомоторных реакций, в уменьшении постинсультной депрессии и тревожности, нормализации психоэмоционального статуса и общего самочувствия больных по сравнению с группой, получавшей пирацетам (С.В.Котов и соавт., 2005).

Другой группой авторов показано, что мемантин в возрастающих дозах по схеме от 5 до 20 мг/сут у пациентов с постинсультными состояниями способен не только улучшить когнитивные функции, но и способствовать устранению постинсультной апатии и депрессии и повышению мотивации к активному участию в реабилитационном процессе, а также повышению их повседневной активности (С.Е.Хатькова и соавт., 2016).

### **Постинсультная афазия**

Длительная постинсультная афазия является одним из самых распространенных хронических неврологических расстройств после перенесенного ОНМК. В свете способности мемантина ускорять восстановление неврологических функций после инсульта, разумеется, не могла не вы-

звать интереса и его возможная эффективность при постинсультной афазии.

Так, в одном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) от 2009 г. мемантин в дозе 20 мг/сут в течение 16 нед привел к статистически достоверному уменьшению проявлений хронической постинсультной афазии по сравнению с плацебо (M.Berthier и соавт., 2009). Эти данные позднее, в 2015 г., подтвердились в еще одном небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, в которое вошли 28 больных с хронической постинсультной афазией. В этом исследовании также было показано статистически достоверное преимущество мемантина перед плацебо при лечении хронической постинсультной афазии (M.Varbancho и соавт., 2015).

Однако в другом недавнем, тоже от 2015 г., двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, посвященном изучению эффективности мемантина в лечении хронической постинсультной афазии, авторам не удалось найти статистически достоверного отличия мемантина от плацебо (J.Valles и соавт., 2015). Тем не менее и в этом исследовании был зарегистрирован числовой тренд в пользу эффективности мемантина при постинсультной афазии, хотя и не достигший статистической достоверности. Авторы связали этот факт с относительно небольшой выборкой пациентов (26 человек) и констатировали, что мемантин при постинсультной афазии может быть перспективным препаратом и заслуживает дальнейшего изучения при этой патологии в формате крупных многоцентровых РКИ (J.Valles и соавт., 2015).

В одном российском исследовании от 2010 г. изучали эффективность мемантина в восстановлении речи при постинсультных поражениях с помощью нейрофизиологических методов (электроэнцефалография, функциональная магнитно-резонансная томография). При этом авторами было показано, что добавление мемантина к стандартному курсу лечения и нейрореабилитации способствует повышению активности левого полушария и, в частности, речевого центра, активизации резервных возможностей левого полушария, и что это клинически транслируется в более раннее и более полное восстановление речи, более раннее и выраженное уменьшение постинсультной афазии (E.Luk'ianiuk и соавт., 2010).

В еще одном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ мемантина при постинсультных состояниях было показано, что добавление мемантина к стандартной терапии приводит к статистически достоверному ( $p < 0,0001$ ) улучшению как общего неврологического статуса, так и речи постинсультных пациентов (N.Kafi и соавт., 2014).

### Постинсультная депрессия и тревога

Как уже неоднократно отмечалось, в различных исследованиях систематически оказывалось, что применение мемантина при постинсультных состояниях ассоциируется не только с улучшением когнитивного функционирования и уменьшением выраженности постинсультных неврологических нарушений, более быстрым восстановлением функциональности и повседневной активности больных, но и с улучшением психоэмоционального состояния, уменьшением постинсультной депрессии и тревоги (С.В.Котов и соавт., 2005; В.И.Скворцова и соавт., 2007; С.Е.Хатькова и соавт., 2016).

В недавнем (2017 г.) исследовании показано, что частота и выраженность постинсультной депрессии и тревожности тесно коррелируют с уровнем гомоцистеина в крови у постинсультных больных. Между тем гомоцистеин – это не только вредный побочный продукт обмена в метиониновом цикле, но и важный медиатор и маркер воспаления, а также один из важных нейротоксических факторов. Го-

моцистеин, среди прочих своих свойств, обладает также тропностью к NMDA-рецепторам и способностью запускать эксайтотоксические процессы, подобно глутамату. В то же время гибель нейронов приводит к еще большему повышению концентрации гомоцистеина как в гибнущей нервной ткани, так и в крови, и, соответственно, к усилению эксайтотоксического страдания клеток мозга и в очаге повреждения, и глобально (Y.Li и соавт., 2017). Мемантин, кетамин и другие NMDA-антагонисты способны, среди прочего, уменьшать концентрацию гомоцистеина в крови, тормозить NMDA-опосредованную эксайтотоксичность и гибель нейронов, обладают документированными антидепрессивными свойствами, и, таким образом, являются перспективными средствами лечения постинсультной депрессии и тревожности (Y.Li и соавт., 2017).

### Постинсультная апатия, утомляемость и гиперсомния

При постинсультных состояниях часто отмечают не только депрессию, но также и не связанная с наличием депрессивного состояния апатия, повышенная утомляемость, гиперсомния или патологическая дневная сонливость (Е.А.Петрова и соавт., 2012). Эти явления препятствуют проведению постинсультных реабилитационных мероприятий и существенно снижают их эффективность (А.Harris и соавт., 2014).

Для устранения постинсультной апатии, повышенной утомляемости, гиперсомнии и патологической дневной сонливости предложены различные методы, в частности, применение антидепрессантов со стимулирующим компонентом действия, таких как бупропион, психостимуляторов (метилфенидат) и др. (P.López-Dóriga Bonnardeaux, N.Andrino Díaz, 2016). Однако применение многих из этих препаратов сталкивается с трудностями из-за их выраженных побочных эффектов у пожилых пациентов (P.López-Dóriga Bonnardeaux, N.Andrino Díaz, 2016). В то же время применение мемантина также может быть эффективным при этой патологии и ассоциируется с меньшим риском возникновения побочных эффектов, так как мемантин в целом хорошо переносится пожилыми больными (P.López-Dóriga Bonnardeaux, N.Andrino Díaz, 2016).

### Выводы

Как видно из приведенных данных, мемантин является эффективным и безопасным средством лечения широкого круга постинсультных нарушений: постинсультных когнитивных нарушений (постинсультной деменции), постинсультной тревожности и депрессии, постинсультной афазии, постинсультной апатии, повышенной утомляемости и патологической дневной сонливости.

Применение мемантина в составе комплексной терапии постинсультных состояний является патогенетически обоснованным в связи с его нейропротективными свойствами, способностью уменьшать эксайтотоксичность, отек, воспаление и повреждение нервной ткани. Мемантин способствует более быстрому восстановлению неврологического дефицита, сокращению времени инвалидизации постинсультных больных, более активному вовлечению больных в процессы нейрореабилитации, более раннему возвращению больных, перенесших ОНМК, к привычному уровню повседневной активности.

Важна также хорошая переносимость мемантина постинсультными больными, малое количество побочных эффектов, низкий риск нежелательных межлекарственных взаимодействий.

### Литература/References

1. Вербицкая С.В. Ведение пациентов с постинсультной деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;

- (специем. 2): 46–9. / Verbitskaia S.V. Vedenie patsientov s postinsul'tnoy dementsiei. *Neurologiia, neiropsikhiatriia, psikbosomatika*. 2013; (spetsvyp. 2): 46–9. [in Russian]
2. Коваленко ЕА, Боголепова АН. Постинсультные когнитивные нарушения: новые перспективы нейропротекции. *Фарматека*. 2016; 9: 37–42. / Kovalenko EA, Bogolepova AN. Postinsul'tnyye kognitivnyye narusheniia: novye perspektivy neuroproteksii. *Farimateka*. 2016; 9: 37–42. [in Russian]
  3. Котов С.В., Исакова Е.В., Чатаева Г.С., Прохорова Н.В. Акатинол мемантин в лечении больных ишемическим инсультом. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005; 7 (6): 343–5. / Kotov SV, Isakova EV, Chataeva GS, Prokhorova NV. Akatinol memantina v lechenii bol'nykh ishemicheskim insul'tom. *Psychiatry and Psichopharmacotherapy*. 2005; 7 (6): 343–5. [in Russian]
  4. Левин О.С., Васенина Е.Е. Применение Акатинола Мемантина в клинической практике. *Сов. терапия в психиатрии и неврологии*. 2015; 1: 24–33. / Levin OS, Vasenina EE. Primenenie Akatinola Memantina v klinicheskoi praktike. *Sov. terapiia v psikhiatrii i neurologii*. 2015; 1: 24–33. [in Russian]
  5. Макотрова ТА, Трусова НА, Шрадер НИ, Левин О.С. Нейропротективный потенциал акатинола-мемантина при ишемическом инсульте. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2013; 113 (7–2): 82–5. / Makotrova TA, Trusova NA, Shradler NI, Levin OS. Neuroprotektivnyi potentsial akatinola-memantina pri ishemicheskom insul'te. *Zburn. neurologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2013; 113 (7–2): 82–5. [in Russian]
  6. Парфенов ВА, Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю. Когнитивные нарушения при инсульте и их лечение мемантином. *Клин. геронтология*. 2005; 11 (8): 49–52. / Parfenov VA, Vakhnina NV, Nikitina L.Yu. Kognitivnyye narusheniia pri insul'te i ikh lechenie memantinom. *Klin. gerontologiya*. 2005; 11 (8): 49–52. [in Russian]
  7. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Денисова И.А. и др. Эффективность мемантина для лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (2): 82–8. / Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Denisova IA, et al. Effektivnost' memantina dlia lecheniia bol'nykh s distsirkulatornoi entsefalopatiei. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (2): 82–8. [in Russian]
  8. Хатькова С.Е., Акулов МА, Орлова О.Р., Орлова А.С. Современные подходы к реабилитации больных после инсульта. *Нервные болезни*. 2016; 3: 27–33. / Khat'kova SE, Akulov MA, Orlova OR, Orlova AS. Sovremennyye podkhody k rehabilitatsii bol'nykh posle insul'ta. *Nervnye bolezni*. 2016; 3: 27–33. [in Russian]
  9. Aarts MM, Tymianski M. TRPMs and neuronal cell death. *Pflugers Arch* 2005; 451: 243–9.
  10. Allgaier M, Allgaier C. An update on drug treatment options of Alzheimer's disease. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 19: 1345–54.
  11. Babu CS, Ramanathan M. Post-ischemic administration of nimodipine following focal cerebral ischemic-reperfusion injury in rats alleviated excitotoxicity, neurobehavioural alterations and partially the bioenergetics. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29: 93–105.
  12. Barbancho MA, Bertbier ML, Navas-Sanchez P et al. Bilateral brain reorganization with memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia: An ERP study. *Brain Lang* 2015; 145–6.
  13. Belagaje SR. *Stroke Rehabilitation*. Continuum (Minneapolis) 2017; 23 (1, Cerebrovascular Disease): 238–53.
  14. Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, Diemer NH. Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 1984; 43 (5): 1369–74.
  15. Berstain X, Golombievski E. Pharmacotherapy to Enhance Cognitive and Motor Recovery Following Stroke. *Drugs Aging* 2015; 32 (10): 765–72.
  16. Bertbier ML, Green C, Lara JP et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann Neurol* 2009; 65 (5): 577–85.
  17. Besancon E, Guo S, Lok J, Tymianski M, Lo EH. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 268–75.
  18. Block F, Schwarz M. Memantine reduce functional and morfological consequences induced by global ischemia in rats. *Neurosci Lett* 1996; 208 (1): 41–4.
  19. Cassidy JM, Cramer SC. Spontaneous and Therapeutic-Induced Mechanisms of Functional Recovery After Stroke. *Transl Stroke Res* 2017; 8 (1): 33–46.
  20. Castillo J, Davalos A, Naveiro J, Noya M. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27 (6): 1060–5.
  21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Outpatient rehabilitation among stroke survivors-21 states and the District of Columbia, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 504–7.
  22. Chen B, Wang G, Li W et al. Memantine attenuates cell apoptosis by suppressing the calpain-caspase-3 pathway in an experimental model of ischemic stroke. *Exp Cell Res* 2017; 6. PII: S0014-4827(16)30450-5. DOI: 10.1016
  23. Chen HS, Wang YF, Rayudu PV et al. Neuroprotective concentration of the N-methyl-D-aspartate openchannel blocker memantine are effective without cytoplasmic vacuolation following post-ischemic administration and do not block maze learning or longterm potentiation. *Neuroscience* 1998; 86 (4): 1121–32.
  24. Chen JC, Hsu-Chou H, Lu JL et al. Down-regulation of the glial glutamate transporter GLT-1 in rat hippocampus and striatum and its modulation by a group III metabotropic glutamate receptor antagonist following transient global forebrain ischemia. *Neuropharmacology*. 2005; 49 (5): 703–14.
  25. Culmsee C, Junker V, Kremers W et al. Combination therapy in ischemic stroke: synergistic neuroprotective effects of memantine and clenbuterol. *Stroke* 2004; 35 (5): 1197–202.
  26. Cummings JL, Schneider E, Tariot P et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer's disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67: 57–63.
  27. Davis SM, Lees KR, Albers GW et al. Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke* 2000; 31: 347–54.
  28. Dawson IA, Djali S, Gonzales C et al. Characterization of transient focal ischemia-induced increases in extracellular glutamate and aspartate in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res Bull* 2000; 53 (6): 767–76.
  29. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999; 22: 391–7.
  30. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8: 355–69.
  31. Francis PT. Behavioral effects of memantine: understanding the pharmacological rationale. *Eur J Neurology* 2007; 14 (S. 1): 2098.
  32. Frankiwicz T, Parsons CG. Effects of NMDA-receptors antagonists on long-term potentiation and hypoxic hypoglycaemic excitotoxicity in hippocampal slices. *Soc Neurosci Abs* 1998; 12 (24): 179.
  33. Gauthier S, Wirth Y, Mobius HJ. Effects of memantine on behavioral symptoms in Alzheimer disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 459–64.
  34. Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: symptomatic overview. *Stroke* 2009; 40 (Suppl. 3): S111–S114.
  35. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127 (1): e6–e245.
  36. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2011; 42: 2672–713.
  37. Hamade YJ, Zammar SG, El Tecler NE et al. Brain plasticity after stroke: the potential role of memantine. *Neurosurgery* 2014; 75 (4): 18–9.
  38. Harris AL, Elder J, Schiff ND et al. Post-stroke apathy and hypersomnia lead to worse outcomes from acute rehabilitation. *Transl Stroke Res* 2014; 5 (2): 292–300.
  39. Hatano S. Variability of the diagnosis of stroke by clinical judgement and by a scoring method. *Bull World Health Org* 1976; 54: 533–40.

40. Heim C, Sontag KH. Memantine prevent progressive functional neurodegeneration in rats. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46: 117–30.
41. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 61–7.
42. Kafi H, Salamzadeh J, Beladimoghadam N et al. Study of the neuroprotective effects of memantine in patients with mild to moderate ischemic stroke. *Iran J Pharm Res* 2014; 13 (2): 591–8.
43. Kaitohju S. Ischemic Stroke: Risk Stratification, Warfarin Treatment and Outcome Measure. *J Atr Fibrillation* 2015; 8 (4): 1144.
44. Kilic U, Yilmaz B, Reiter RJ, et al. Effects of memantine and melatonin on signal transduction pathways vascular leakage and brain injury after focal cerebral ischemia in mice. *Neuroscience* 2013; 237: 268–76.
45. Klegerman ME. Translational initiatives in thrombolytic therapy. *Front Med* 2017; 11 (1): 1–19.
46. Kleiser B, Diepers M, Geiger S et al. Combined therapy with flunarizine and memantine of experimental intracerebral hematoma in rats. *Neurol Psych* 1995; 3: 219–24.
47. Krzyzanowska W, Pomierny B, Budziszewska B et al. N-Acetylcysteine and Ceftriaxone as Preconditioning Strategies in Focal Brain Ischemia: Influence on Glutamate Transporters Expression. *Neurotox Res* 2016; 29 (4): 539–50.
48. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol* 2014; 115: 157–88.
49. Lapchak PA. Memantine, an uncompetitive low affinity NMDA open-channel antagonist improves clinical rating scores in a multiple infarct embolic stroke model in rabbits. *Brain Res* 2006; 1088 (1): 141–7.
50. Lee ST, Chu K, Jung KH et al. Memantine reduces hematoma expansion in experimental intracerebral hemorrhage, resulting in functional improvement. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26 (4): 536–44.
51. Lendraitiene E et al. Balance evaluation techniques and physical therapy in post-stroke patients: A literature review. *Neurol Neurochir Pol* 2017; 51 (1): 92–100.
52. Li Y, Cao LL, Liu L et al. Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke. *Neurol Sci* 2017.
53. Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *Neuro Rx* 2004; 1: 101–10.
54. Lo EH, Moskowitz MA, Jacobs TP. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke* 2005; 36 (2): 189–92.
55. Longuemare MC, Swanson RA. Excitatory amino acid release from astrocytes during energy failure by reversal of sodium-dependent uptake. *J Neurosci Res* 1995; 40 (3): 379–86.
56. López-Dóriga Bonnardeaux P, Andriño Díaz N. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2016; 51 (3): 164–9.
57. Lopez-Valdes HE, Clarkson AN, Ao Y et al. Memantine enhances recovery from stroke. *Stroke* 2014; 45 (7): 2093–100.
58. Лукьянюк Е.В., Малюкова Н.Г., Шкловский В.М., Саядян Х.С. Опыт применения акатинола мемантина в резидуальном периоде инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт. Прил. к журн.* 2010; 110 (12): 28–33. / Luk'ianuk E.V., Maliukova N.G., Shklovskii V.M., Saiadian Kh.S. Opyt primeneniia akatinola memantina v rezidual'nom periode insul'ta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't. Pril. k zhurn.* 2010; 110 (12): 28–33. [in Russian]
59. Mackay J, Mensab GA. *The atlas of heart disease and stroke*. Geneva: World Health Organization, 2004.
60. Martínez-Badía J, Martínez-Raga J. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. *World J Psychiatry* 2015; 5 (4): 379–86.
61. Mitani A, Imon H, Iga K et al. Gerbil hippocampal extracellular glutamate and neuronal activity after transient ischemia. *Brain Res Bull* 1990; 25 (2): 319–24.
62. Montagne A, Hebert M, Jullienne A et al. Memantine improves safety of thrombolysis for stroke. *Stroke* 2012; 43 (10): 2774–81.
63. Motawaj M, Burban A, Davenas E, Arrang JM. Activation of brain bi-staminergic neurotransmission: a mechanism for cognitive effects of memantine in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (2): 479–87.
64. O'Collins VE, Macleod MR, Doman GA et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol* 2006; 59: 467–77.
65. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834–9.
66. Padma VM, Bhatia R, Kuruttukulam G et al. A call for neurologists to take up stroke intervention. *Ann Indian Acad Neurol* 2016; 19 (4): 429–32.
67. Parsons CG, Stoffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system—too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology* 2007; 53: 699–723.
68. Pena ID, Borlongan C, Shen G, Davis W. Strategies to Extend Thrombolytic Time Window for Ischemic Stroke Treatment: An Unmet Clinical Need. *J Stroke* 2017; 19 (1): 50–60.
69. Петрова Е.А., Понежевская Е.В., Савина М.А., Скворцова В.И. Клинические особенности постинсультной апатии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2012; 112: 15–9. / Petrova EA, Ponevezhskaia EV, Savina MA, Skvortsova VI. Clinical features of post stroke apathy. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2012; 112: 15–9. [in Russian]
70. Phillis JW, Ren J, O'Regan MH. Transporter reversal as a mechanism of glutamate release from the ischemic rat cerebral cortex: studies with DL-threo-beta-benzoyloxyaspartate. *Brain Res* 2000; 880 (1–2): 224.
71. Rossi DJ, Brady JD, Mohr C. Astrocyte metabolism and signaling during brain ischemia. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1377–86.
72. Sheldon AL, Robinson MB. The role of glutamate transporters in neurodegenerative diseases and potential opportunities for intervention. *Neurochem Int* 2007; 51 (6–7): 333–55.
73. Shib AY, Blinder P, Tsai PS et al. The smallest stroke: occlusion of one penetrating vessel leads to infarction and a cognitive deficit. *Nat Neurosci* 2013; 16: 55–63.
74. Sinn DI, Lee ST, Chu K et al. Combined neuroprotective effects of celecoxib and memantine in experimental intracerebral hemorrhage. *Neurosci Lett* 2007; 411 (3): 238–42.
75. Starosta M, Redlicka J, Brzezianski M et al. Brain stroke – risk of disability and possibilities of improvement in motor and cognitive functioning. *Pol Merkur Lekarski* 2016; 41 (241): 39–42.
76. Stieg PE, Satbi S, Alvarado SP et al. Post-stroke neuroprotection by memantine minimally affects behavior and does not block LTP. *Soc Neurosci Abs* 1993; 19 (619): 9.
77. Stinear CM. Stroke rehabilitation research needs to be different to make a difference. *F1000Res* 2016; 5. PII: F1000 Faculty Rev-1467.
78. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009; 1: CD000197.
79. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007; 6: 182–7.
80. Suberland BA, Mimmerup J, Balami JS et al. Neuroprotection for ischaemic stroke: translation from the bench to the bedside. *Int J Stroke* 2012; 7: 407–18.
81. Torp R, Lekieffre D, Levy LM et al. Reduced postischemic expression of a glial glutamate transporter, GLT1, in the rat hippocampus. *Exp Brain Res* 1995; 103 (1): 51–8.
82. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke* 2011; 42: 2351–5.
83. Trotman M, Vermeiren P, Gibson CL, Fern R. The dichotomy of memantine treatment for ischemic stroke: dose-dependent protective and detrimental effects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35 (2): 230–9.
84. Trotman M, Vermeiren P, Gibson CL, Fern R. The dichotomy of memantine treatment for ischemic stroke: dose-dependent protective and detrimental effects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35 (2): 230–9.

85. Uemura T, Watanabe K, Ishibasbi M et al. Aggravation of brain infarction through an increase in acrolein production and a decrease in glutathione with aging. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473 (2): 630–5.
86. Valles J, Kennedy J, Elashvili M Doble C. Memantine Treatment for Post-stroke Aphasia: A Case Control Study (P5.173). *Neurology* 20 (14).
87. Van Harreveld A. Compounds in brain extracts causing spreading depression of cerebral cortical activity and contraction of crustacean muscle. *J Neurochem* 1959; 3 (4): 300–15.
88. Volbracht C, van Beek J, Zhu C et al. Neuroprotective properties of memantine in different in vitro and in vivo models of excitotoxicity. *Eur J Neurosci* 2006; 23 (10): 2611–22.
89. Wang X, Blanchard J, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Memantine attenuates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive impairment. *PLoS One* 2015; 10 (12): e0145441.
90. Wang YC, Sanchez-Mendoza EH, Doepfner TR, Hermann DM. Post-acute delivery of memantine promotes post-ischemic neurological recovery, peri-infarct tissue remodeling, and contralesional brain plasticity. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016. PII: 0271678X16648971
91. Watanabe T, Iwasaki K, Takasaki K et al. Dynamin 1 depletion and memory deficits in rats treated with Abeta and cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2010; 88: 1908–17.
92. Yeh TH, Hwang HM, Chen JJ et al. Glutamate transporter function of rat hippocampal astrocytes is impaired following the global ischemia. *Neurobiol Dis* 2005; 18 (3): 476–83.

**Сведения об авторах**

**Беккер Роман Александрович** – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве  
**Быков Юрий Витальевич** – ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: yubykov@gmail.com

# Итоги многоступенчатого научного конкурса школы молодых психиатров «Суздаль-2017»

Л.Н.Горобец

ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, Москва, ул. Потешная, д. 3  
gorobetsln@mail.ru

**Для цитирования:** Горобец Л.Н. Итоги многоступенчатого научного конкурса школы молодых психиатров «Суздаль-2017». Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (3): 54–56.

## Results of the multistage scientific contest of the Suzdal School for young psychiatrists

L.N.Gorobets

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health Ministry of the Russian Federation. 107076, Russian Federation, Moscow, ul. Poteshnaia, d. 3  
gorobetsln@mail.ru

**For citation:** Gorobets L.N. Results of the multistage scientific contest of the Suzdal School for young psychiatrists. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (3): 54–56.

В Суздале 23–28 апреля 2017 г. состоялась 13-я Всероссийская школа молодых психиатров, в которой приняли участие более 400 специалистов. В период подготовительной работы осенью 2016 г. был объявлен прием научных работ молодых специалистов в форме тезисов, требования к которым опубликованы на сайте Российского общества психиатров. На конкурс школы молодых психиатров в 2017 г. поступило 155 тезисов (в 2015 г. их было подано 122) из разных регионов и городов России и стран СНГ (рис. 1). Отмечена высокая активность молодых специалистов Москвы, Казани и Иванова. Среди авторов тезисов преобладали сотрудники кафедр психиатрии, вместе с тем отрядно отметить большой интерес практикующих врачей к участию в конкурсе (рис. 2).

По опыту, успешно апробированному на предыдущей («Суздаль-2015») школе, было проведено рецензирование присланных тезисов, основные задачи рецензирования которых включали:

- выявление победителей конкурса тезисов:
  - приз победителя – грант на поездку в Суздаль;
  - возможность выступления с устным 5-минутным докладом;
- проведение анализа качества научных работ и социodemографических характеристик участников.

В состав членов комиссии по рецензированию тезисов с целью определения победителей вошли 8 представителей кафедр и научно-исследовательских институтов психиатрии Москвы и Санкт-Петербурга: Б.А.Волель – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и психосоматики лечебного факультета ФGAOУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России; Л.Н.Горобец – доктор медицинских наук, профессор, МНИИП – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского»; Е.Г.Костюкова – кандидат медицинских наук, МНИИП – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского»; Т.А.Куприянова – кандидат медицинских наук, «МНИИП – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского»; Г.Э.Мазо – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева»; В.Э.Медведев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПК МР Медицинского института ФGAOУ ВО РUDН; М.А.Морозова – доктор медицинских наук, ФГБНУ НЦПЗ РАМН; А.А.Шмилович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

Рецензирование носило характер перекрестного двойного слепого исследования. Все 155 тезисов («ослепленные») были разбиты на 8 равных частей. Каждая из этих

Рис. 1. «География» участников конкурса тезисов «Суздаль-2017».

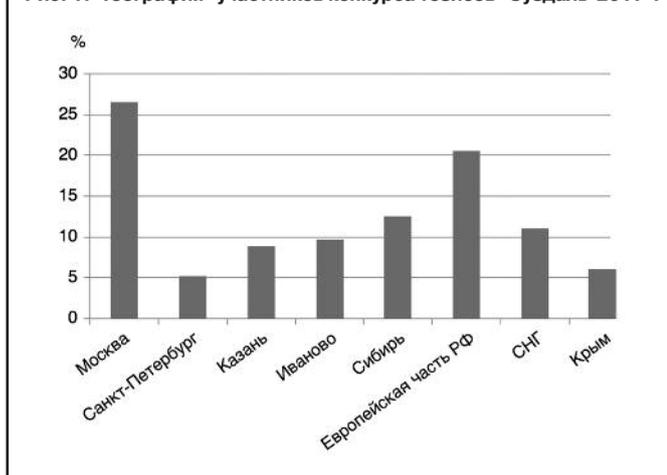
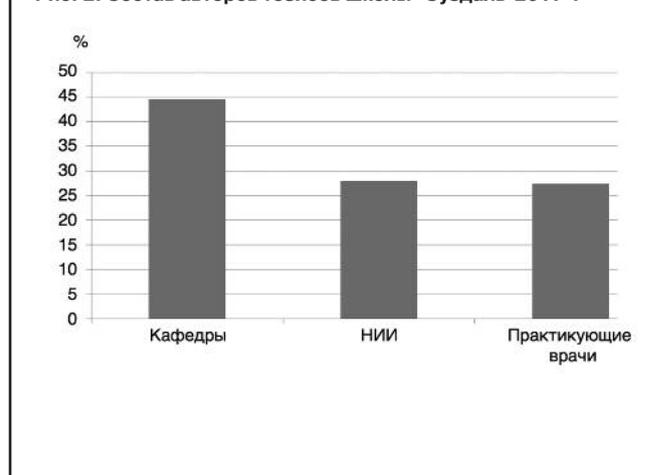


Рис. 2. Состав авторов тезисов школы «Суздаль-2017».



СУЗДАЛЬСКАЯ ШКОЛА / SUZDAL SCHOOL

Рис. 3. Спектр тематических рубрик тезисов «Суздаль-2017».

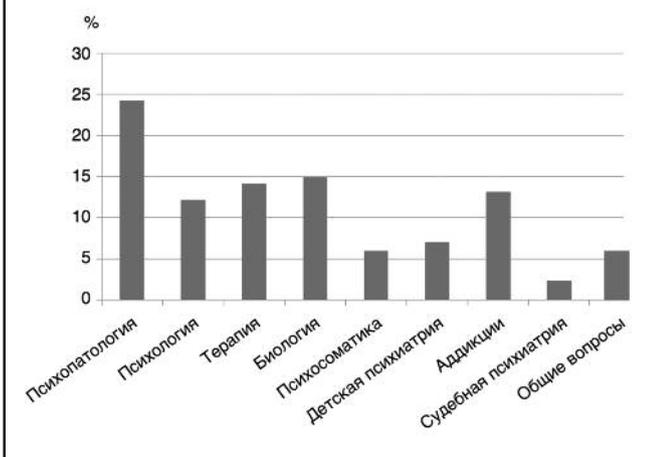


Рис. 4. Результат распределения суммарных баллов оценки тезисов «Суздаль-2017».

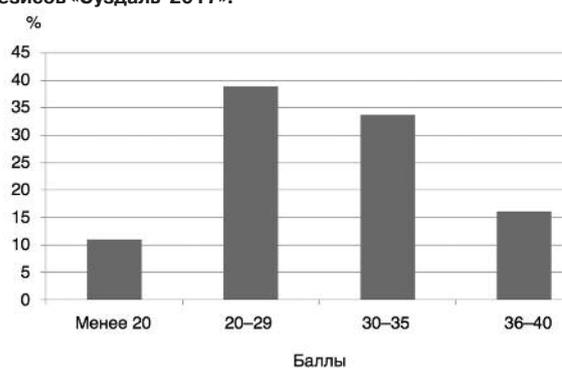


Рис. 5. Результаты распределения частных критериев оценки тезисов «Суздаль-2017», баллы.

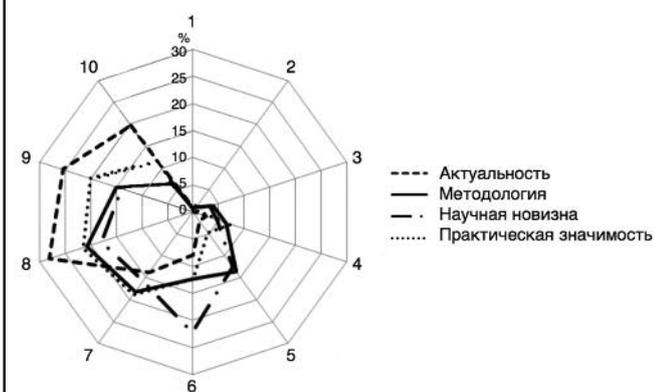


Рис. 6. «География» победителей конкурса тезисов «Суздаль-2017».

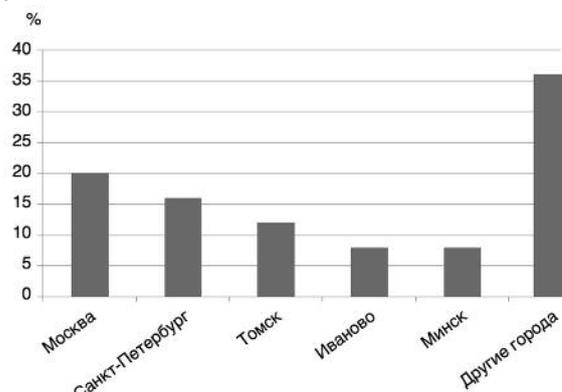


Рис. 7. Состав победителей конкурса тезисов «Суздаль-2017».

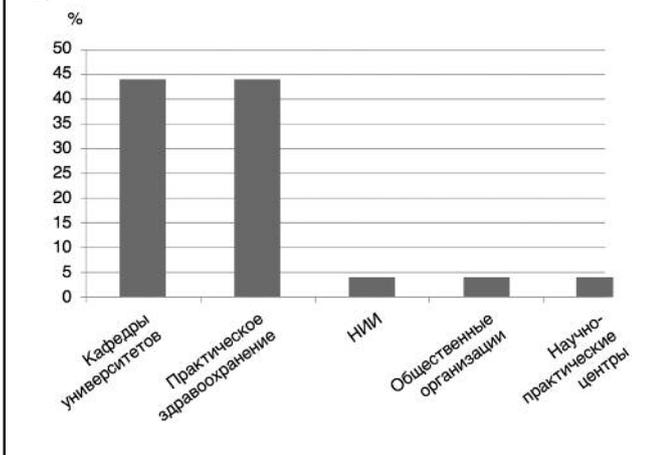
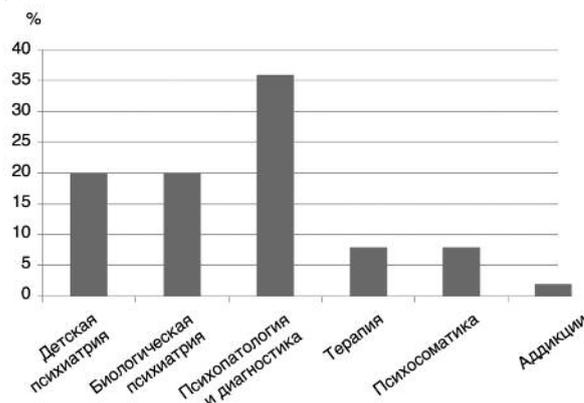


Рис. 8. Тематика тезисов победителей конкурса «Суздаль-2017».



частей была проанализирована двумя независимыми рецензентами. Оценка тезисов рецензентами осуществлялась по следующим критериям:

- актуальность – (1–5 баллов);
- методология исследования (материалы, методы, дизайн) – 1–5 баллов;
- научная новизна (1–5 баллов);
- практическая значимость (1–5 баллов).

С учетом того, что тезисы анализировались двумя рецензентами, максимальная оценка по каждой рубрике составила 10 баллов, а общая максимальная оценка – 40 баллов.

Полученные данные были проанализированы по нескольким параметрам: тематика тезисов, спектр суммарных и частных критериев оценки тезисов.

Спектр тематических рубрик тезисов представлен на рис. 3. Обращает на себя внимание большой процент представленности работ по психопатологии, биологической психиатрии, психофармакотерапии и проблемам аддикции. Качество представленных работ можно оценить по распределению суммарных баллов оценки (рис. 4). Как видно из данных рис. 4, преобладали работы, оцененные от 20 до 30 баллов. Это свидетельствует о «среднем» каче-

стве рецензируемых тезисов. Анализ частных критериев оценки (**рис. 5**) показал, что многие тематики научных исследований были актуальными и имели большую практическую значимость. В то же время следует обратить внимание на низкую оценку методологии исследований и их научной новизны. Конкурсанты, набравшие более 36 баллов по суммарной оценке, составили группу победителей (25 человек), в которую вошли: Е.Н.Антышева, Э.А.Ахметова, В.А.Бардюркина, А.С.Бойко, К.Ф.Васильченко, И.О.Гладышев, М.А.Гусева, В.В.Дукорский, Т.В.Жиляева, С.О.Жукова, Д.С.Зубов, Е.Д.Касьянов, К.В.Короткова, И.С.Лосенков, М.В.Карякина, П.П.Королевич, Е.А.Кузнецова, А.В.Лукашук, А.Е.Николишин, А.А.Светкина, Н.А.Сивакова, Е.Г.Полтавская, С.С.Потанин, Д.В.Трошина, Е.Ю.Шкитырь.

Большинство победителей представляли Московскую, Санкт-Петербургскую и Томскую научные школы. Вместе с тем необходимо отметить большую продуктивную активность молодых специалистов Иванова, а также представителей из Белоруссии (**рис. 6**). Кроме того, необходимо сказать о равной представленности среди победителей сотрудников кафедр психиатрии и научно-исследовательских институтов (**рис. 7**). Если учитывать, что процент поданных тезисов молодых специалистов сотрудников кафедр был значительно выше по сравнению с представителями научно-исследовательских институтов, то можно сделать вывод о том, что у научных сотрудников тезисы имели более высокую оценку при рецензировании. Интересен и тот факт, что в тематике тезисов победителей (**рис. 8**) преобладали научные исследования по психопатологии и диагностике, биологической и детской психиатрии.

#### **Сведения об авторе**

**Горобец Людмила Николаевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. психиатрической эндокринологии ФГБУ МНИИП.

E-mail: gorobetsln@mail.ru

В процессе предварительной подготовки победители конкурса были разбиты на три группы. Уже в процессе работы школы ежедневно на трех семинарах «Доклады победителей конкурса» каждому участнику была предоставлена возможность выступить с 5-минутным сообщением. Со-председатели-менторы (профессор А.Е.Бобров, профессор Л.Н.Горобец, профессор С.Н.Мосолов, профессор Н.Н.Петрова, кандидат медицинских наук Е.С.Телешова) по итогам разбора и обсуждения выбрали шестерых победителей для выступления на заключительном пленарном заседании конкурса с докладами по 10 мин. Лучшими были признаны следующие участники: В.В.Дукорский (Минск), А.В.Лукашук (Рязань), А.С.Бойко (Томск), М.А.Гусева (Саратов), Е.А.Кузнецова (Санкт-Петербург), Д.В.Трошина (Москва). Победители награждены ценными подарками.

Кроме того, учитывая результаты рецензирования, в процессе которого были выявлены определенные проблемы, связанные с представлением материала молодыми психиатрами, в программу школы был включен семинар кандидата медицинских наук В.Э.Медведева «Как готовить доклад, статью и презентацию».

На наш взгляд, подобная конкурсная модель и обучающий семинар способствуют выработке у молодых психиатров навыков написания научных работ, улучшению представления собственного материала (стиль, свобода изложения, владение материалом, умение правильно отвечать на вопросы и др.).

Результаты анализа многоступенчатого конкурса были представлены на пленарном заседании перед выступлениями победителей конкурса.

# Личностные расстройства (психопатии): сохранять ли в психиатрических классификациях и лечить ли антипсихотиками? (Ответ на статью Д.С.Данилова)

В.Д.Менделевич✉

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

✉mend@tbit.ru

Статья является ответом автора на статью Д.С.Данилова. С позиции наметившегося в мировой психиатрии тренда на медикализацию поведенческой патологии анализируется необоснованность сохранения личностных расстройств в психиатрических классификациях. Обсуждается вопрос об отсутствии научных доказательств эффективности и безопасности применения антипсихотиков для коррекции расстройств поведения. Делается вывод о необходимости пересмотра классификации и изменения клинических рекомендаций по терапии личностных расстройств, действующих в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** личностные расстройства, антипсихотики, доказательная медицина.

**Для цитирования:** Менделевич В.Д. Личностные расстройства (психопатии): сохранять ли в психиатрических классификациях и лечить ли антипсихотиками? (Ответ на статью Д.С.Данилова). Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (2): 57–60.

## Personality disorders (psychopathy): whether to keep psychiatric classifications and whether to use antipsychotics for treatment? (Response to the D.S.Danilov's article)

V.D.Mendelevich✉

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49

✉mend@tbit.ru

This article is the response of the author to the article written by D.S.Danilov. From a position of the medicalization trend of behavioral pathology, the groundlessness of the retention of personality disorders in psychiatric classifications is analysed. The question of the lack of scientific evidence for the efficiency and safety of using antipsychotics for the correction of behavioral disorders is discussed. The conclusion drawn is that there needs to be a revision to the classification and change to the clinical references by therapy of the personality disorders operating in the Russian Federation.

**Key words:** personality disorders (psychopathy), antipsychotics, evidence-based medicine.

**For citation:** Mendelevich V.D. Personality disorders (psychopathy): whether to keep psychiatric classifications and whether to use antipsychotics for treatment? (Response to the D.S.Danilov's article). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (2): 57–60.

В рамках любой научной полемики крайне важно изначально четко определить предмет дискуссии. В своем критическом анализе Д.С.Данилов выдвинул несколько тем для обсуждения и высказал несогласие с научными позициями, отстаиваемыми нами [2]. В частности, он полагает, что: «1) авторство терминологии, характеризующей эффективность применения перидиазина для коррекции поведенческих нарушений у пациентов с расстройствами личности, принадлежит не только отечественным психиатрам, 2) западноевропейские и американские психиатры не считают психотерапию основным методом лечения пациентов с расстройствами личности, 3) двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования эффективности антипсихотических средств при лечении пациентов с расстройствами личности были проведены, 4) концепция доказательной медицины в психиатрии не является небезопасной». Таким образом, предлагается дискутировать по довольно обширному кругу научно-практических тем.

Начнем с того, что поблагодарим автора за интерес к поднимаемой нами в последних публикациях теме дискуссионности сохранения в психиатрических классификациях личностных расстройств (психопатий) и критике активизировавшегося процесса медикализации психиатрии в виде тенденции признания поведенческими расстройствами все новых и новых девиаций (особенно аддиктивного спектра) [3–6, 28]. А ведь именно об этом и говорилось в материале, который Д.С.Данилов критикует. Именно

этому и была посвящена наша презентация. Получается, что взгляды диспутантов на более принципиальное в рамках конкретного обсуждения и менее принципиальное разнятся. Д.С.Данилова больше интересует тема обоснованности медикаментозного лечения расстройств личности (в первую очередь перидиазина), а не проблема правомерности отнесения расстройств личности к психической патологии. Однако заметим, что перечисленные темы невозможно обсуждать по отдельности, они по сути и смыслу едины. *Доказательства обоснованности или необоснованности применения антипсихотиков (нейролептиков) как «корректоров поведения» во многом зависят от понимания того, допустимо ли для коррекции поведения (не в рамках какой-либо психопатологии) использовать лекарства, предназначенные для терапии шизофрении и иных психозов.*

Предваряя нашу научную дискуссию, хотел бы начать с двух коротких методических замечаний к тексту «Открытого письма», поскольку они могут повлиять на суть и результаты научного спора.

Первое. Д.С.Данилов пишет, что «концепция доказательной медицины... (из которой исходим мы. – В.М.) как непреложная истина безоговорочно разделяется отнюдь не всеми исследователями». Да, наверное, это так. Жаль, что многие наши коллеги-психиатры пренебрегают научным (доказательным) подходом и отстаивают приоритет клинического опыта. В иных медицинских специальностях это моветон. Мы это можем понять, но не можем принять.

В нашей дискуссии врачебный клинический опыт не помощник – нужны только подтвержденные факты. Иного объективного способа, как доказательная медицина, для научной дискуссии пока не изобретено.

И второе. К сожалению, ни в первой статье Д.С.Данилова о перидиазине [1], ни во второй («Открытом письме») мы не обнаружили ссылок на отсутствие или наличие у автора конфликта интересов, несмотря на то что в одну из статей включены красочные рекламные вставки о конкретном лекарственном препарате. Не хотелось бы дискутировать не на равных...

Теперь о сути научного спора. Мы и некоторые из наших уважаемых коллег [3, 5, 6, 8] исходим из следующих постулатов. **На современном этапе развития психиатрии отсутствуют убедительные диагностические критерии личностных расстройств, позволяющие доказательно дифференцировать их с девиантными формами поведения.** Диагноз личностного расстройства стал скорее ярлыком, чем собственно диагнозом (см. статьи о Петре Павленском) [4, 6]. То есть в сфере «персоналогии» крайне велика вероятность признания патологией того, что таковой не является, со всеми вытекающими из этого факта негативными для человека медико-психосоциальными следствиями. **С нашей точки зрения, включение в психиатрические классификационные системы расстройств поведения (личностных расстройств) было ошибкой.** Об этом убедительно написал Е.В.Снедков [8]. Мы солидаризируемся с позицией о том, что процесс медикализации разрушает психиатрию [5, 11, 16, 17, 19, 28, 29, 31].

Если признать, что девиации поведения – не психопатология, то логично встанет вопрос о том, а что именно психиатры лечат психофармакологическими средствами. На какие именно нейрхимические механизмы направлено такое «лечение»? Разве есть доказательства сходства механизмов психогенеза шизофрении (психозов) и личностных расстройств? К тому же придется уточнить, что скрывается за таинственным понятием «биологических основ психопатий», поскольку существуют значительные сложности нейробиологической интерпретации личностных особенностей, а личность представляет собой отражение не только биологии мозга, но и опыта онтогенетического развития (цит. по [7]).

В своем «Открытом письме» Д.С.Данилов обиделся на то, что мы отказали нейролептикам, в особенности перидиазину, в праве называться «корректорами поведения». Коллегу смутило наше высказывание, что подобное словосочетание является «нашим с Вами (советским. – В.М.) изобретением». Автор «Открытого письма» постарался даже доказать, что итальянцы и поляки это придумали раньше – аж в 60-е годы прошлого столетия. Наверное, это и так, но спор не об этом. Ведь и «пиротерапию» сульфозином с нагреванием пациента до 40°C с целью «терапии» психических расстройств тоже придумали не мы. Важно, что именно мы ввели эти методы в список «лечебных» и придали им легитимность. Рубрика «корректоры поведения» фактически вошла в фармакологические разделы психиатрических руководств и учебников советского времени, перекочевав позднее в современные. Кто-то из старых психиатров называл нейролептики «средствами химического связывания пациента», пришедшими на смену «смирительной рубашке». Не исключаю, что плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования, если бы они проводились в прошлом веке, подтвердили бы эффективность «смирительных рубашек». Но ведь тогда понимали, что это не лечение...

В *официальную инструкцию* к перидиазину входят не только указания на то, что препарат «уменьшает агрессивность, возбудимость, расторможенность, благодаря чему

он эффективен при нарушениях поведения», но и «лирическое отступление», нетипичное для формуляров лекарственных средств: «из-за нормализующего влияния на поведение *перидиазин получил название "корректор поведения"*». В этой инструкции вызывает недоумение не только нозологическая неопределенность термина «нарушения поведения», но и заковычивание словосочетания «корректор поведения». Так все-таки: перидиазин – корректор поведения или «корректор поведения»? Непонятно, к чему относятся кавычки – к слову «корректор» или слову «поведение»? Может быть, психиатры, говоря это, все же отдают себе отчет, что используют не лечебное, а побочное действие препарата, и потому стыдливо прикрываются знаками препинания? В русском языке кавычки приняты ставить в случаях, когда цитируется прямая речь или если что-то используется в ироничном смысле. Наблюдая избыточно частое применение нейролептиков для коррекции поведения и видя мучения непсихотических пациентов, беремся утверждать, что ни о какой иронии речь не идет. Значит, все-таки «химическое связывание»?

В современной психиатрической литературе, конечно же, имеются публикации о том, что под воздействием антипсихотиков часть «психопатов» начинают себя вести спокойнее и упорядоченнее. Д.С.Данилов даже приводит некоторые из этих публикаций. Мы могли бы добавить еще пару десятков (см., например, [22, 26, 32]). Но обратим внимание на то, что, во-первых, большинство современных международных публикаций посвящено не всем личностным расстройствам, а только пограничному (borderline personality disorder), которое в отечественной психиатрии практически не диагностируется, и, во-вторых, *сегодня единственным научным способом доказательств эффективности какого-либо лекарства является обращение не к отдельным публикациям, а к метаанализам и критикуемой Д.С.Даниловым доказательной медицине.* Так вот, если посмотреть метаанализы последнего времени, то придется констатировать, что **антипсихотическая терапия влияет не столько на поведение, сколько на ассоциированные симптомы, т.е. на коморбидную личностным расстройствам патологию** [7, 24, 33]. А это, как говорится, совсем другая история. С этим никто и не спорит.

Результаты метаанализов, включая Кохрановские, делают обоснованным вывод о том, что доказательства эффективности психофармакотерапии собственно личностных расстройств отсутствуют [24] и что на тяжесть, к примеру, пограничного личностного расстройства не влияет ни один из лекарственных препаратов [14]. Констатируется, что несмотря на то, что атипичные антипсихотики и антиконвульсанты нередко применяются с терапевтической целью, их использование при личностных расстройствах сопряжено с высоким риском для здоровья пациента. Другие же психофармакологические средства (например, антидепрессанты и нормотимики) демонстрируют незначительную эффективность или показывают спорные преимущества [13, 20, 30, 35]. Наиболее полный Кохрановский метаанализ, включивший 28 исследований на 1742 пациентах с пограничным личностным расстройством, подводит к заключению о том, что доказательства эффективности психофармакотерапии носят недостаточно убедительный характер, что ограничивает возможность их применения в клинической практике (читай: не рекомендуется к использованию) [35]. По поводу психотерапевтических методов утверждается, что доказательная база оценки их эффективности также недостаточна для того, чтобы сделать однозначным вывод об их результативности [12, 14, 25, 27, 34].

Если обратиться к юридическим врачебным документам – национальным руководствам по лечению личност-

ных расстройств, то можно обнаружить принципиальные различия в отечественном и зарубежных терапевтических подходах. Так, в Федеральных клинических рекомендациях 2014 г., утвержденных Российским обществом психиатров [9], отмечается, что «этиопатогенетического лечения личностных расстройств не существует, но медикаментозная терапия проводится в рамках динамических сдвигов, определяющих декомпенсацию расстройств личности... (при этом. – В.М.) рекомендуется использовать анксиолитики, снотворные, антидепрессанты, антипсихотики, нормотимики, психостимуляторы, психотерапию». *Практически при каждой форме личностного расстройства (даже при истерическом) в числе первых в Федеральных клинических рекомендациях упоминаются нейролептики:* хлорпромазин (110 мг/сут), галоперидол (до 6 мг/сут), флупентиксол (от 3 до 10 мг/сут), зуклопентиксол (10 мг/сут), рисперидон (от 2 мг до 4 мг/сут), оланзапин (от 5 до 20 мг/сут).

В руководстве Национального института здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания Великобритании (NICE) [15] декларируется принципиально иной подход: «лекарственная терапия не должна применяться при пограничном личностном расстройстве и для отдельных признаков нарушения поведения». В австралийских клинических рекомендациях также прямо указывается на то, что основным способом должна быть психологическая помощь [18]. В американском руководстве рекомендуется применять симптом-центрированный подход и помимо психотерапии обращаться к использованию нормотимиков [36]. Сходной позиции придерживаются и итальянские психиатры [27]. *Таким образом, везде, за исключением отечественной психиатрии, приоритет в лечении личностных расстройств отдается психологическим (психотерапевтическим) методам коррекции, а психофармакотерапия причисляется к адьювантной терапии, применяемой исключительно в кризисных ситуациях* [10, 21].

*Налицо явное противоречие подходов к терапии личностных расстройств не только в выборе препаратов, но и в методологии формирования клинических протоколов.* Если в зарубежных и восточных руководствах включение тех или иных методов лечения в стандарты обосновывается исключительно результатами научных исследований, проведенных в парадигме доказательной медицины, то в отечественных – подобная научная традиция отсутствует. Абсолютно непонятно, на каком основании в него включены антипсихотики. Вот и появляются упоминания об эффективности мифической лекарственной группы «корректоров поведения».

Справедливости ради следует отметить, что, несмотря на известные научные данные о недостаточной доказанности и потенциальной опасности использования психофармакотерапии при личностных расстройствах, 94% психиатров продолжают выбирать именно данный подход [23]. Но все же наши зарубежные коллеги в отличие от российских психиатров делают акцент на использовании антидепрессантов (98%), нормотимиков (74,6%) и бензодиазепинов (71,4%). Лишь 9,4% из них прибегают к назначению антипсихотиков.

Обратим внимание на весьма значимый для нашей дискуссии факт: личностные расстройства крайне терапевтически резистентны. В связи с этим выскажем крамольное предположение, что, возможно, **психиатры пытаются лечить то, что не является болезнью (патологией, расстройством) в медицинском смысле.** Ведь этиопатогенез личностных расстройств до конца так и не раскрыт, продолжают психолого-биологические баталлии. Учитывая это, **при выборе методов и средств лечения и коррекции личностных расстройств логично вы-**

**бирать, во-первых, те, которые имеют доказанную эффективность, во-вторых, те, которые являются безопасными.** Антипсихотики к числу безопасных точно не относятся, а доказательств их эффективности (как следует их приведенных метаанализов) не обнаруживается. По поводу же небезопасности использования перициазина в качестве «корректора поведения» написано в его официальной инструкции на нескольких страницах. Нам нечего к этому добавить. Однако, повторимся, дело не в перициазине.

В заключение в рамках научной полемики еще раз заострим основные положения нашего подхода: в условиях отсутствия четких диагностических критериев личностных расстройств необходимо проведение широкой научной дискуссии о целесообразности сохранения данной рубрики в психиатрических классификациях. Вопрос о научной обоснованности применения антипсихотиков off-label, в частности, для коррекции расстройств поведения, может быть решен исключительно с опорой на исследования, проведенные в парадигме доказательной медицины. Пока же нет никаких оснований улучшать поведение граждан с помощью нейролептиков.

*Конфликт интересов отсутствует.*

#### Литература/References

1. Данилов Д.С. «Забывтый» исследователями перициазин и его значение для современной клинической практики. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2015; 17 (1): 31–7. / Danilov D.S. Periciazine «forgotten» by researchers and its significance for modern clinical practice. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2015; 17 (1): 31–7. [in Russian]
2. Данилов Д.С. К вопросу о медикаментозном лечении расстройств личности (открытое письмо профессору В.Д.Менделевичу). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2017; 19 (1): 57–61. / Danilov D.S. Talking about drug treatment of personality disorders (open letter to Professor V.D.Mendelevich). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2017; 19 (1): 57–61. [in Russian]
3. Менделевич В.Д. Поведенческие расстройства или девиации поведения. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2000; 2 (6): 166–8. / Mendelevich V.D. Povedencheskie rasstroistva ili deviatcii povedeniia. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2000; 2 (6): 166–8. [in Russian]
4. Менделевич В.Д. Казус художника-акциониста Петра Павленского: психопатология или современное искусство? *Неврол. вестн.* 2016; 1: 4–16. / Mendelevich V.D. Kazus khudozhnika-aktsionista Petra Pavlenskogo: psikhopatologiya ili sovremennoe iskusstvo? *Neurol. vestn.* 2016; 1: 4–16. [in Russian]
5. Менделевич В.Д. Классификация психических расстройств vs. систематика поведенческих девиаций: медиализация как тренд. *Обзор психиатрии и мед. психологии.* 2016; 1: 10–6. / Mendelevich V.D. Klassifikatsiia psikhicheskikh rasstroistv vs. sistematika povedencheskikh deviatcii: medikalizatsiia kak trend. *Obozrenie psikhiiatrii i med. psikhologii.* 2016; 1: 10–6. [in Russian]
6. Менделевич В.Д. От Ганнушкина до Павленского: классификация расстройств и реальная жизнь. *Неврол. вестн.* 2016; 4: 58–60. / Mendelevich V.D. Ot Gannushkina do Pavlenskogo: klassifikatsiia rasstroistv i real'naia zbizn'. *Neurol. vestn.* 2016; 4: 58–60. [in Russian]
7. Симуткин Г.Г., Яковлева А.Л., Бохан Н.А. Проблема коморбидности аффективных расстройств и расстройств личности. *Соц. и клин. психиатрия.* 2014; 2: 92–8. / Simutkin G.G., Iakovleva A.L., Bokhan N.A. Problema komorbidnosti affektivnykh rasstroistv i rasstroistv lichnosti. *Sots. i klin. psikhiiatriia.* 2014; 2: 92–8. [in Russian]
8. Снедков Е.В. Личность в призме психиатрического менталитета (комментарий к статье В.Д.Менделевича). *Часть 1. Неврол. вестн.* 2016; 4: 47–57. / Snedkov E.V. Lichnost' v prizme psikhiiatricheskogo mentaliteta (kommentarii k stat'e V.D.Mendelevicha). *Chast' 1. Neurol. vestn.* 2016; 4: 47–57. [in Russian]

9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению расстройств личности. РОП, 2014. <http://psychiatr.ru/news/175/> / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu rasstroistvu lichnosti. ROP, 2014. <http://psychiatr.ru/news/175/> [in Russian]
10. APA. Practice guidelines for the treatment of patients with borderline personality disorder. Washington, DC, USA: APA, 2001.
11. Barich N. Borderline Personality Disorder: A Mental Disorder or the Medicalization of Social Undesirability? WUPJ 2014; 2 (1).
12. Bateman A, Fonagy P. Randomized controlled trial of outpatient mentalization-based treatment versus structured clinical management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 1355–64.
13. Belli H, Ural C. Borderline personality disorder: bipolarity, mood stabilizers and atypical antipsychotics in treatment. *J Clin Med Res* 2012; 4 (5): 301–8.
14. Blum N, John D, Fobl BP et al. Systems Training for Emotional Predictability and Problem Solving (STEPPS) for Outpatients with Personality Disorder: A Randomized Controlled Trial and One-Year Follow-Up. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 468–78.
15. Borderline personality disorder: Treatment and Management, National Clinical Practice Guideline Number 78. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2009. [http://www.rcpcb.ac.uk/sites/default/files/asset\\_library/Research/Clinical%20Effectiveness/Endorsed%20guidelines/Borderline%20Personality%20Disorder%20%28NICE%29/CG78NICEGuidance.pdf](http://www.rcpcb.ac.uk/sites/default/files/asset_library/Research/Clinical%20Effectiveness/Endorsed%20guidelines/Borderline%20Personality%20Disorder%20%28NICE%29/CG78NICEGuidance.pdf)
16. Bourne J. From bad character to BPD: the medicalization of "personality disorder". In *De-Medicalizing Misery Psychiatry, Psychology and the Human Condition* Edited by Mark Rapley. London, 2011; p. 66–85.
17. Brune M. Borderline personality disorder. Why "fast and furious". *Evolution, Medicine, and Public Health*. 2016; p. 52–66. DOI:10.1093/emph/eow002
18. Clinical Practice Guideline for the Management of Borderline Personality Disorder. Commonwealth of Australia, 2012.
19. Conrad P. *The Medicalization of Society*. Baltimore, 2007.
20. Crawford MJ. Are mood stabilizers helpful in treatment of borderline personality disorder? *BMJ* 2014; 349. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.g5378>
21. Francois D, Roth SD, Klingman D. Efficacy of pharmacotherapy for borderline personality disorder: a review of available randomized controlled trials. *Psychiatr Ann* 2015; 45 (8):431–7.
22. Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T et al. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 14–25.
23. Knappich M, Horz-Sagstetter S, Schwertboffer D et al. Pharmacotherapy in the treatment of patients with borderline personality disorder: results of a survey among psychiatrists in private practices. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29: 224–8.
24. Lieb K, Vollm B, Rucker G et al. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomized trials. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 4–12. DOI: 10.1192/bjp.bp.108.062984
25. Linehan MM, Comtois KA, Murray AM et al. Two-Year Randomized Controlled Trial and Follow-up of Dialectical Behavior Therapy vs. Therapy by Experts for Suicidal Behaviors and Borderline Personality Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 757–66.
26. Loy JH. Atypical antipsychotics for disruptive behavior disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD008559. DOI: 10.1002/14651858.CD008559.pub2
27. Paolini E, Mezzetti FA, Pierri F, Moretti P. Pharmacological treatment of borderline personality disorder: a retrospective observational study at inpatient unit in Italy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017; 21 (1): 75–9. DOI: 10.1080/13651501.2016.1235202
28. Pies R. Should DSM-V Designate "Internet Addiction" a Mental Disorder? *Psychiatry (Edgemont)* 2009; 6 (2): 31–7.
29. Reimer M. Moral Disorder In the DSM-IV?: The Cluster B Personality Disorders. *Philos Psychiatr Psychol* 2013; 20 (3): 203–15. 10.1353/ppp.2013.0034
30. Rippol LH. Psychopharmacological treatment of borderline personality disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15 (2): 213–24.
31. Schneider J. *The Medicalization of Deviance: From Badness to Sickness. Handbook on Sociology of Deviance*, Wiley, 2015; p. 1–33.
32. Schulz SC. Borderline personality disorder: research and clinical progress to me made. *Aust J Psychiatry Behav Sci* 2017; 4 (1): 1058.
33. Shafiqi SS, Kaviani H. A comparative study on olanzapine and aripiprazole for symptom management with borderline personality disorder. *Bull Clin Psychopharmacol* 2015; 25 (1): 38–43.
34. Stoffers JM, Vollm BA, Rucker G et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD005652. DOI: 10.1002/14651858.CD005652.pub2
35. Stoffers JM, Vollm BA, Rucker G et al. Pharmacological intervention for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD005653. DOI: 10.1002/14651858.CD005653.pub2
36. Tyrer P, Silk KR. A comparison of UK and US guideline for drug treatment in borderline personality disorder. *Int Rev Psychiatry* 2010; 23: 388–94.

**Сведения об авторе**

**Менделевич Владимир Давыдович** – д-р мед. наук, проф., дир. Института исследований проблем психического здоровья, зав. каф. медицинской психологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: mend@tbit.ru

## Комментарий к статье «Личностные расстройства (психопатии): сохранять ли в психиатрических классификациях и лечить ли антипсихотиками?»

**Уважаемый читатель!**

Хочу выразить признательность профессору В.Д. Менделевичу за его открытость и заинтересованность в предложенной мной научной дискуссии, которая кажется довольно плодотворной.

В завершение этой дискуссии хотелось бы высказать заключительные соображения:

1. Не секрет, что любое утверждение, приводимое в научных публикациях и докладах, требует аргументации. В этом смысле довольно странной представляется ситуация, при которой одни положения научного труда об-

основываются «высоконадежными данными», полученными при помощи методов доказательной медицины, а другие его положения не подкреплены никакими фактами, а, напротив, противоречат им.

2. Большое опасение вызывает стремление некоторых глупо уважаемых мной российских психиатров безоговорочно следовать западным тенденциям развития психиатрии – стремление, вольно или невольно приводящее к обесцениванию достижений отечественной научной и клинической школы. Впрочем, в настоящее время это явление выходит далеко за рамки нашей специ-

## ДИСКУССИЯ / DISCUSSION

альности и даже медицины в целом. Его результаты мы сможем оценить только в будущем, и остается надеяться, что они не станут разрушительными.

3. Недоумение вызывает серьезный и не входящий, на мой взгляд, в научную дискуссию упрек в том, что «в одну из статей включены красочные рекламные вставки о конкретном лекарственном препарате». О каких «рекламных вставках», посвященных перициазину или иному нейролептику, идет речь, остается загадкой, поскольку

ни в одной из статей их нет. Возможно, под «вставками» подразумевались иллюстрации к «Открытому письму...». Однако их авторство принадлежит не мне, а уважаемому оппоненту (подробнее см. «Открытое письмо ...» и особенно примечание к рис. 1).

В заключение хочу поблагодарить редакцию и лично профессора П.В.Морозова за предоставленную возможность для настоящей дискуссии.

*Д.С.Данилов*



## Пресс-релиз

25.04.2017

**Открыт прием заявок на участие в III Фестивале реабилитационных программ для людей с психическими особенностями «Другие?», который пройдет 13 октября 2017 г. в Санкт-Петербурге. Мероприятие организовано в рамках деловой программы Петербургского международного форума здоровья и по традиции приурочено к празднованию Всемирного дня психического здоровья.**

Фестиваль «Другие?» – ежегодный проект Союза охраны психического здоровья, направленный на улучшение здоровья и качества жизни людей, которые страдают психическими расстройствами, через развитие системы негосударственных реабилитационных услуг; а также общественно-ориентированной психиатрической помощи и социальной защиты. Каждый год география мероприятия охватывает определенный регион России, где проводится качественное и количественное исследование государственных и некоммерческих организаций, предоставляющих услуги в сфере психосоциальной реабилитации. Результаты исследования публикуются в официальном каталоге Фестиваля.

III Фестиваль направлен на развитие системы реабилитационных услуг в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) и реализуется совместно с Российским обществом психиатров, Всероссийской ассоциацией центров психосоциальной реабилитации, Всемирным клубом петербуржцев, Профессиональной психотерапевтической лигой и Санкт-Петербургской благотворительной организацией «Перспективы» при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Фестиваль создает профессиональную платформу для выработки общих подходов и трансляции положительного опыта специалистами психосоциальной реабилитации. Основными мероприятиями Фестиваля станут: международный форум реабилитационных программ; ярмарка ремесел, изобразительного искусства и инклюзивного творчества «Мир особых мастеров»; конкурс волонтерских программ в сфере реабилитации «Другие»; конкурс на звание социально ответственного предприятия в сфере охраны психического здоровья «Признание» и др.

В работе Фестиваля примут участие ведущие российские и зарубежные эксперты в области психосоциальной реабилитации: президент Российского общества психиатров Николай Григорьевич Незнанов, главный психиатр-эксперт Росздравнадзора по СЗФО Олег Васильевич Лиманкин, президент организации «Перспективы» Мария Островская, экс-президент Всемирной ассоциации психосоциальной реабилитации Афзал Джавед (Великобритания), руководитель Центра транскультуральной психиатрии Марианна Каструп (Дания), руководитель представительства Всемирной психиатрической ассоциации в Норвегии Аудун Педерсен и др.

К участию в Фестивале приглашаются специалисты в сфере психосоциальной реабилитации СЗФО, которые представляют некоммерческие организации, учреждения системы здравоохранения (психиатрические больницы, психиатрические отделения, психоневрологические диспансеры), социальной защиты (ПНИ, реабилитационные центры), образования и науки, культуры и искусства, физической культуры и спорта, вузы, социально ориентированные коммерческие организации, а также федеральные и региональные СМИ и волонтеры.

Подать заявки на участие и получить подробную информацию можно на сайте [www.festival.mental-health-russia.ru](http://www.festival.mental-health-russia.ru)

### Контакты для прессы:

Алиса Ильина, [ilyina@mental-health-russia.ru](mailto:ilyina@mental-health-russia.ru), +7 (495) 640-16-37, +7 (985) 800-04-11

Союз охраны психического здоровья: [www.mental-health-russia.ru](http://www.mental-health-russia.ru)

## Пресс-релиз

30.10.2017

30 октября в Ломоносовском корпусе МГУ состоится конференция «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы». В конференции примут участие ведущие российские специалисты в области психического здоровья – сотрудники факультетов МГУ, научно-исследовательских институтов и кафедр психиатрии и медицинской психологии. Концепция конференции строится на биопсихосоциальном подходе, то есть взгляде на психическое благополучие человека с учетом влияния биологических, психологических и социальных факторов. В программе конференции будут представлены все три направления: биологическое, психологическое и социальное. В биологическом отделении будут работать секции, посвященные генетике и протеомике психических расстройств, психофизиологии, психоэндокринологии. Психологические факторы психического благополучия будут рассмотрены в секциях, организованных сотрудниками психологического факультета МГУ. Социальные факторы будут освещаться в секциях с участием журналистов, юристов, социологов. Отдельная секция будет посвящена проблематике организации психиатрической помощи.

Планируется, что в конференции примут участие до 1000 человек. Будет вестись интернет-трансляция всех секций конференции на сайт Российского общества психиатров ([psychiatr.ru](http://psychiatr.ru)). Конференция также подана на аккредитацию в совет НМО по специальностям «Психиатрия» и «Организация здравоохранения».

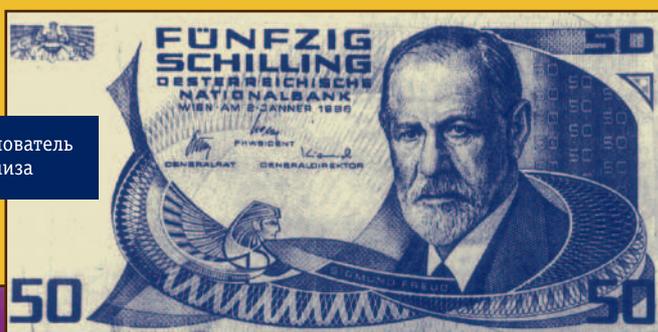


# Психиатрия и психофармакотерапия

## 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 фенстирида 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 лизина при...



Гинекология №6, 2014

Качество жизни женщины как критерий эффективности лечения...

Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...

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

Ваша собственная подборка статей и получение значков 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 этинилластрадиола и 2 мг хлормединона ацетата.



Кардионат®

Кардиология

Компания: STADA CIS

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



Мидиана®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Мидиана® – комбинированный низкодозированный оральный контрацептив. В его состав входят этинилластрадиол – 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:

Выберите источник

Cochrane Library
  PubMed
  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.

